

## İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci

### *Frequency of extended spectrum beta-lactamase and resistance to antibiotics in Escherichia coli strains isolated from urinary cultures*

Özcan Deveci<sup>1</sup>, Erkan Yula<sup>2</sup>, Alicem Tekin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kızıltepe Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları kliniği, Mardin

<sup>2</sup>Kızıltepe Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji laboratuvarı, Mardin

<sup>3</sup>Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji laboratuvarı, Mardin, Türkiye

#### ÖZET

**Amaç:** Gram negatif basillerde beta-laktam antibiyotiklere dirençten genellikle sorumlu olan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), sefalosporin ve monobaktamları hidrolize eden enzimlerdir. Bu çalışmada bir Devlet Hastanesi'nde idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında GSBL varlığı ve bu suşların bazı antibiyotiklere duyarlılıkları araştırıldı.

**Gereç ve yöntem:** İdrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşları konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *E. coli* suşları çift disk sinerji testi ile saptanmıştır.

**Bulgular:** Bu çalışmada *E. coli* suşlarında GSBL prevalansı %13 olarak bulundu. GSBL pozitif suşlarda, bu enzimler için substrat olmayan pek çok antibiyotik için de direnç oranları, GSBL negatif suşlardan yüksek bulundu.

**Sonuç:** İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen dirençli suşlar sıklıkla çoklu direnç gösterdiğinden, tedavide antibiyotik test sonuçları göz önünde bulundurularak antibiyotik seçimi yapılmalıdır. GSBL varlığının tespiti ve antimikrobiyal duyarlılık testleri ile birlikte raporlanması tedavi başarısını artırmaya katkıda bulunacaktır. *Klin Den Ar Derg* 2010; 1(3): 182-186

**Anahtar kelimeler:** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, *Escherichia coli*, antibiyotikler, direnç

#### ABSTRACT

**Objectives:** Extended spectrum beta-lactamases (ESBL), are enzymes which can hydrolyse cephalosporins and monobactams and usually responsible for resistance to beta-lactam antibiotics in Gram negative bacilli. The presence of ESBL in *Escherichia coli* strains isolated from urine samples in a State Hospital, was investigated and the sensitivity of these strains to some antibiotics was examined.

**Materials and methods:** *E. coli* strains isolated from urinary cultures were identified by conventional methods. Antimicrobial susceptibility tests have been studied by using "Kirby-Bauer disk diffusion method". Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase producing *E. coli* strains have been detected by using "double disk synergy test".

**Results:** In this study, the prevalence of ESBL producing isolates among *E. coli* was found to be 13%. The antimicrobial resistance rates of ESBL positive strains to many antibiotics which were not substrate for these enzymes were found higher than those of ESBL negative strains ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Since resistant strains isolated from urinary tract infections frequently show multiple resistances, selection of antibiotic should be made by considering results of antibiotic susceptibility tests in treatment. Determination of ESBL production and reporting antimicrobial susceptibility testing will be important for enhancing the success of treatment. *J Clin Exp Invest* 2010; 1(3): 182-186

**Key words:** Extended spectrum beta-lactamase, *Escherichia coli*, antimicrobials, resistance

## GİRİŞ

Günümüzde hem toplumsal hem de hastane kaynaklı (nozokomiyal) enfeksiyonlarda çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı direnç oranları hem sayıca hızla artmakta, hem de tedavi seçimi ve etkinliğinde sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişiminde pek çok mekanizma rol oynamaktadır. Gram-negatif bakteriler zaman içerisinde beta ( $\beta$ )-laktam antibiyotiklere karşı çok sayıda direnç mekanizması geliştirmiş olup bu mekanizmalardan biri de  $\beta$ -laktam antibiyotikleri hidrolize ederek inaktif hale getiren beta-laktamaz enzimi üretimidir. Beta-laktamaz enzimi üretimi özellikle Enterobacteriaceae ailesi üyeleri başta olmak üzere birçok Gram-negatif bakteri (*Proteus*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Morganella* türleri vb.) tarafından kullanılmakta olup Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) direnci bunlar içerisinde önemli yer tutmaktadır.<sup>1-8</sup> Bugüne kadar 350-400'e yakın beta-laktamaz enzimi tanımlanmıştır. Bunların yaklaşık 150-200 tanesi GSBL olup plazmidik özellikleri nedeniyle bakteriler arasında transfer edilebilmektedir.<sup>3,7-9</sup> GSBL üretiminde Enterobacteriaceae ailesi üyelerinden *Klebsiella* spp. ve *Escherichia coli* suşları ilk sıralarda yer almaktadır.<sup>4,10,11</sup>

GSBL ilk defa 1983'te Almanya'da *Klebsiella* spp. türlerine karşı geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamların kullanılmaya başlanmasından hemen sonra bulunmuştur.<sup>2,7,8,10,12</sup> *E. coli* tüm beta-laktam antibiyotiklere duyarlı iken, ilk olarak 1987'de GSBL üreten *E. coli* suşları bildirilmiştir. *E. coli* yenidoğan bebeklerde, nötropenik kanser hastalarında ve altta yatan hastalığı olan çocuklarda ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır.<sup>1,12,13</sup> Ayrıca tüm yaşlarda olduğu gibi çocukluk döneminde de üriner sistem enfeksiyonuna neden olan en sık etken olup üriner sistem enfeksiyonunda %70-90 oranında karşılaşılan bir patojendir.<sup>1,13,14</sup>

GSBL'ler, Gram-negatif basillerde bulunan, penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençten sorumlu olan enzimlerdir.<sup>1-3,9</sup> GSBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli*, in-vitro ortamda rutin duyarlılık testleri ile geniş spektrumlu sefalosporinlere, penisilinlere ve monobaktamlara duyarlı bulunsalar da klinik olarak dirençlidirler ve bu şekilde rapor edilmelidirler. Bu direnç özellikle hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda, kullanılacak ilaçlara sınırlama getirmektedir.<sup>1,4,5,7,8,10,14</sup> GSBL üreten

kökenlerin penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama dirençli oldukları halde rutin antibiyogramda duyarlı bulunabilmeleri ve bu antibiyotiklerin kullanıldığı tedavilerde sorunlarla karşılaşılması nedeniyle, bu enzim üretiminin gösterilmesinin gerekli olduğu bildirilmektedir.<sup>3</sup> Diğer taraftan GSBL'yi kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok beta-laktam dışı antibiyotiğe karşı da genetik materyal taşımaktadır. Dolayısıyla GSBL taşıyan bakterilerde başta aminoglikozidler olmak üzere kinolon, tetrasiklin, klozotrimazol ve trimetoprim/sülfametoksazol direnci de eş zamanlı olarak bulunabilmektedir.<sup>14,15</sup>

Son iki dekat boyunca tüm dünyada beta-laktam halkası içeren antibiyotik ve geniş spektrumlu sefalosporin kullanımı oldukça artmıştır. Bu da GSBL üreten mikroorganizmaların en sık olarak da dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ların ortaya çıkışını kolaylaştırmıştır.<sup>1,5</sup> GSBL aracılı direnç, plazmidler aracılığıyla türler arasında aktarılabilen, hastanelerde salgınlar oluşturabilmekte, yetersiz tedaviler sonucu hastanede kalış süresini uzatabilmekte ve mortalite oranlarını artırabilmektedir.<sup>2,5,12,13</sup>

Rutin laboratuvarlarda bazı özel testler yapılmazsa GSBL varlığı tespit edilememektedir. GSBL üreten kökenlerin saptanmasında çift disk sinerji testi, E-test, üç boyutlu test, izoelektrik odaklama, moleküler yöntemler ve otomatize sistemler gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır. Gerek çift disk sinerji testi gerekse E-test, GSBL üretimini saptamada kolay uygulanabilen ve en yaygın kullanılan yöntemlerdir. Her iki yöntemde de beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörleri arasındaki sinerji varlığı araştırılır.<sup>2-5,7,10</sup>

Bu çalışmamızda; bir yıllık süre içinde hastanemizin çeşitli poliklinik ve servislerinden laboratuvarımıza gönderilen, yatan ve ayaktan takip edilen hastalara ait idrar örneklerinden üretilen *E. coli* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları ile GSBL varlığı ve sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Sunulan çalışmada, Ocak 2009-Aralık 2009 tarihleri arasındaki 12 aylık sürede Kızıltepe Devlet Hastanesi'ne başvurup idrar yolu enfeksiyonu ön tanısı alan ve idrar örneklerinde idrar kültürü testi istenen 1.430 hastaya ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi ve bu vakalara ait laboratuvar bulguları ile bazı demografik veriler elde edildi.

Kültür için idrar örneklerinden, %5 defibrine koyun kanlı agar ve eozin-metilen mavisi (EMB) agar plaklarına ekim yapıldı. Tek mikroorganizmadan; orta akım idrar örneğinde  $10^5$  CFU/ml, kate-terle alınan idrar örneğinde  $10^5$  CFU/ml, suprapu-bik aspirasyonla alınan idrar örneğinde herhangi bir sayıda üreme olması pozitif sonuç olarak kabul edildi. Mikroorganizmaların identifikasyonu klasik mikrobiyolojik yöntemlerle yapıldı, antibiyotik du-yarlılıklarının belirlenmesi Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle çalışıldı. GSBL tespiti için de çift disk sinerji testi kullanıldı.

### Çift Disk Sinerji Metodu ile GSBL tespiti

İdrar kültürlerinde üreyen *E. coli* suşlarında GSBL varlığı Çift Disk Sinerji Metodu ile araştırıldı. Bak-terilerin 0.5 McFarland yoğunluğunda süspansiyonları eküvyonla Mueller Hinton Agar (Oxoid, UK) besiyeri üzerine yayıldı. Merkezde amoksisilin-klavulanik asit (AMC, 20/10 µg, Oxoid) olmak üzere çevresine disk merkezleri arası uzaklık 25 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ, 10 µg, Oxoid), seftriakson (CRO, 30 µg, Oxoid), sefotaksim (CTX, 5 µg, Oxoid) ve aztreonam (ATM, 30 µg, Oxoid) diskleri yerleştirildi. Plakların 35°C'de 18-24 saatlik inkübasyonundan sonra CAZ, CRO, CTX ve ATM diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun AMC diskine doğru  $\geq 5$  cm genişlemesi ve/veya iki inhibisyon zonu arasında bakteri üreyen alanlarda üreme olmayan bir bölgenin varlığı ile GSBL üre-timinin olduğuna karar verildi. Çalışmamızda kalite kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanıldı.

### BULGULAR

Toplam 1.430 idrar kültürünün 483'ünde (%33.8) mikroorganizma üredi ve izole edildi. Elde edilen izolatların 243'ü (%50.3) *E. coli* olarak identifiye edildi. İdentifiye edilen *E. coli*'lerden kültür plaklarındaki üreme miktarı  $10^5$  CFU/ml ve üzerinde olan 139'u (%57.2) için antibiyotik duyarlılık testi çalışıldı. Antibiyotik duyarlılık testi çalışılan 139 izolatın 18'inde (%13.0) GSBL pozitifliği tespit edildi.

GSBL oluşturan ve oluşturmayan suşların çe-şitli antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 1'de sunuldu. GSBL pozitif suşlardaki antibiyotik direnç oranlarının GSBL negatif suşlardaki direnç oranlarından daha yüksek olduğu bulundu.

İzole ve identifiye edilen hem GSBL pozitif hem de GSBL negatif suşlar üzerinde en etkili antibiyotiklerin; imipenem, amikasin, gentamisin, sefoksitin ve nitrofurantoin şeklinde sıralandığı görülmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** GSBL pozitif ve negatif *E. coli* suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotik adı	GSBL (+) (n=18)		GSBL (-) (n=121)	
	Sayı	%	Sayı	%
Amikasin	2	11.1	5	3.6
Amoksisilin-Klavulanik asit	17	94.4	96	69.1
Ampisilin-Sulbaktam	16	88.9	56	40.3
Aztreonam	13	72.2	19	13.7
Gentamisin	5	27.8	8	5.8
İmipenem	2	11.1	4	2.9
Netilmisin	4	22.2	6	4.3
Nitrofurantoin	7	38.9	42	8.6
Piperasilin-Tazobaktam	8	44.4	11	7.9
Sefalotin	14	77.8	52	37.4
Sefepim	16	88.9	22	15.8
Sefoksitin	6	33.3	10	7.2
Sefotaksim	13	72.2	19	13.7
Seftazidim	14	77.8	20	14.4
Sefuroksim	13	72.2	50	36.0
Siprofloksasin	10	55.6	33	23.7
Trimetoprim-Sulfametoksazol	9	50.0	50	36.0

### TARTIŞMA

Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde en önemli mekanizma beta-laktamaz enzimi üretimidir. Her tür beta-laktam antibiyotik günümüzde sayıları 350-400'ü aşan değişik beta-laktamazlardan bir ya da daha fazlası tarafından hidrolize edilerek inaktif hale dönüştürülebilir. Antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki en iyi örneklerden birisi yeni bir beta-laktam antibiyotik geliştirilerek klinik kullanıma sunulması ve yaygın kullanımını takiben bakterilerin bu antibiyotiğe direnç geliştirmeleridir.<sup>16,17</sup> 1980'li yıllar-

da klinik kullanıma giren “genişlemiş spektrumlu” sefalosporinlerin özellikle nozokomiyal kökenli Gram negatif enfeksiyonlarda yaygın biçimde kullanımını bu antibiyotiklere karşı da bakterilerin etkili direnç enzimleri üretmelerine yol açmıştır. Direnç gelişen antibiyotikler içinde “oksiimino aminotiozid sefalosporinler” (sefotaksim, seftriakson ve seftazidim) ve aztreonam başta gelmektedir.<sup>6,7,9,10,16,17</sup> Bu antibiyotiklerin etki spektrumlarının genişliği nedeniyle, bunların hidrolizine yol açan beta-laktamazlar da “genişlemiş spektrumlu” ön adıyla adlandırılmışlardır.<sup>7,17</sup>

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, mikrobiyolojik olarak oksiiimino sefalosporinleri hidrolize edebilen, klavulanik asit tarafından inhibe olabilen enzimler olarak tanımlanmaktadır. Ancak son yıllarda GSBL kategorisinde değerlendirilen bazı enzimlerin tam olarak bu tanıma uymadıkları gözlenmektedir. Çoğu GSBL, enterik Gram negatif bakterilerin klasik plazmid kökenli beta-laktamazları olan TEM-1, TEM-2 ve SHV-1’den köken alır. Bilinen eski plazmid kökenli β-laktamazlardan olan TEM ve SHV’nin yapısındaki aminoasitlerin birden dörde kadar sayıdaki aminoasitin değişmesi sonucu farklı GSBL’ler oluşur.<sup>2,5-7,10-13,16,17</sup> Enzimin yapısında meydana gelen bu değişiklik, enzim-substrat ilişkisinin sağlandığı aktif bölgede yeni bir modellenmeye yol açarak geniş spektrumlu sefalosporinlerin ve aztreonamın da bu enzimlerin etki spektrumuna girmesine neden olmaktadır.<sup>17</sup>

Plazmidlerle aktarılabilen GSBL’ler karbapenemler dışındaki β-laktam antibiyotikleri, özellikle de üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolizle etkisizleştirebilmektedir. GSBL aracılı direnç, plazmidler aracılığıyla türler arasında aktarılabilmekte ve hastanelerde salgınlar oluşturabilmektedir.<sup>2,6,10,11,13,1</sup>

<sup>6</sup> Bu durum tedavi başarısızlığında, hastanede kalış süresinin uzamasında ve mortalite oranlarının artmasında önemli roller üstlenmektedir. Üstelik bu direncin giderek yaygınlaşması da bu sorunu büyütmektedir. Günümüzde tanımlanan GSBL’lerin sayısı farklı türlerde (TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES/IBC, TLA, BES, OXA vb.) 150-200’ü aşmış durumdadır.<sup>2,17</sup> *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarında GSBL pozitifliğinin sıklığı dünyanın hemen her yerinden bildirilmektedir.<sup>2,11</sup>

Rutin laboratuvarlarda GSBL varlığı tespit edilemediğinden bazı özel testler (çift disk sinerji testi, E-test, üç boyutlu test, izoelektrik odaklama, mo-

leküler yöntemler ve otomatize sistemler vb.) gerekmektedir. Bu nedenle de GSBL pozitiflik oranlarının bilinenden farklı olduğu düşünülmektedir.<sup>2</sup> GSBL tarama yöntemleri içerisinde en sık kullandığımız “çift disk sinerji testi” özgülüğü yüksek ve kolay uygulanabilir bir methoddur.<sup>2,6,7,12</sup> Ayrıca CLSI, GSBL varlığının fenotipik doğrulanmasında kombine (modifiye) disk difüzyon testinin kullanılmasını da önermektedir.<sup>2,7,12</sup>

Yurt dışında çeşitli yöntemlerle (çift disk sinerji, E-test, otomatize ve moleküler sistemler vb.) yapılan çok merkezli çalışmalarda farklı coğrafik bölgelerde *E. coli* suşlarında GSBL üretiminin %1-74 arasında değiştiği bildirilmektedir.<sup>2-5,10,11,13,14</sup> GSBL üretim oranlarındaki bu farklılıklar epidemiyolojik faktörlere, enfeksiyon kontrol önlemlerine, antibiyotik kullanım politikalarına ve bakterilerdeki GSBL üretim sıklığının belirli şartlarda değişiyor olmasına bağlanmaktadır.<sup>3,13,14</sup>

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da *E. coli*’lerde GSBL üretiminin %1-54.4 arasında değiştiği bildirilmektedir.<sup>2,4-6,8,10-14,18</sup> Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hem GSBL üretiminde hem de antibiyotik direnç oranlarında yıllar içerisinde görülen belirgin artış (*E. coli* suşlarının GSBL üretim oranı; 2004 yılında %3.8 iken 2005 yılında %5.9, 2006 yılında %9.4, 2007 yılında %13.7, 2008 yılında %17.2) dikkati çekmektedir.<sup>11</sup> Bu çalışmamızda da antibiyotik duyarlılık testi çalışılan 139 izolatın 18’inde (%13.0) GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz oranın literatür bilgileri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Enfeksiyon hastalıklarında antibiyotik direnç oranlarının bilinmesi ampirik tedavinin etkinliği ve başarısı açısından önemlidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildiğinde GSBL pozitif *E. coli* suşlarında sırasıyla; trimetoprim-sulfametoksazole %73<sup>4</sup>, %11<sup>16</sup>, %63<sup>13</sup>, %56<sup>14</sup>, %44<sup>18</sup>; siprofloksasine %77<sup>4</sup>, %71<sup>6</sup>, %79<sup>13</sup>, %33<sup>14</sup>, %33<sup>18</sup>; amikasine %3<sup>4</sup>, %21<sup>6</sup>, %3<sup>13</sup>, %0<sup>14</sup>; piperasilin-tazobaktama %20<sup>4</sup>, %11<sup>16</sup>, %50<sup>13</sup>; imipeneme %1<sup>4</sup>, %0<sup>16</sup>, %0<sup>13</sup> ve nitrofurantoin %7<sup>4</sup>, %0<sup>10</sup>, %12<sup>13</sup> direnç oranları bildirilmiştir. Çalışmamızda trimetoprim-sulfametoksazole %50.0, siprofloksasine %55.6, amikasine %11.1, piperasilin-tazobaktama %44.4, imipeneme %11.1 ve nitrofurantoin %38.9 direnç oranları elde edildi. Elde edilen direnç oranlarının ülkemizdeki literatüre göre trimetoprim-sulfametoksazol ve siprofloksasin için uyumlu iken

amikasin, piperasilin-tazobaktam, imipenem ve nitrofurantoin için yüksek olduğu görüldü. Bu nedenle hastanemizde bu antibiyotiklerin, antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre kullanılmalılarının daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Hastanemize başvuran ve çoğunluğu polikliniklerden gelen hastalarımızdaki idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak üretilen *E. coli* suşlarında GSBL sıklığını araştırdığımız bu çalışmamızda %13 oranında GSBL pozitifliğinin tespit edilmiş olması bölgemizde yakın gelecekte hem toplum kaynaklı hem nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında ciddi sorunlar yaşanabileceğini düşündürmektedir. Bu durum antibiyotiklerin akılcı kullanımını zorunlu hale getirmektedir. Tedavi başarısızlığı görülen idrar yolu enfeksiyonlarında GSBL olasılığı mutlaka düşünülmelidir. Tedavi başarısızlığını önlemek amacıyla; antibiyotik kullanma kalitesi iyileştirilmeli, antibiyotik kullanımı konusunda klinisyenler bilgilendirilmeli, bölgesel direnç oranları saptanmalı ve buna göre antibiyotik kullanım politikaları oluşturulmalıdır.

Sonuç olarak, idrar yolu enfeksiyonlu hastalardan izole edilen *E. coli* suşlarında saptanan GSBL oranlarının küçümsenmeyecek oranlarda olduğu ve tedavi protokollerinde dikkate alınması gerektiği görülmektedir. Bu nedenle idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL varlığının araştırılması ve buna uygun belirlenecek tedavi protokolleri, bu hastaların tedavi başarılarını artıracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Çelebi S, Yüce N, Çakır D, Hacımustafaoğlu M, Özkaya G. Çocuklarda genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz üreten *E.coli* enfeksiyonlarında risk faktörleri ve klinik sonuçları; beş yıllık çalışma. *J Pediatr Inf* 2009; 3: 5-10.
2. Bozkurt H, Kurtuluş MG, Aygül K, Bayram Y, Berktaş M. Nozokomiyal kaynaklı *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi. *Turkish Medical Journal* 2007; 1: 150-153.
3. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. Hastane enfeksiyonu etkeni çeşitli Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz yapımının iki yöntemle araştırılması. *KLİMİK Derg* 2004; 17: 47-9.
4. 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: 155-160.
5. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S. Kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 13: 147-150.
6. Çetin BD, Gündüz A, Şensoy A, Korkmaz F, Seber E. Hastane enfeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2001; 31: 13-17.
7. Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -laktamases in the 21st century. Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14: 933-51.
8. Güler Ö, Aktaş O, Uslu H. Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2008; 22:72-80.
9. Bush K. New  $\beta$ -laktamases in Gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1085-9.
10. Iraz M. Malatya Devlet Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği ile antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2009; 23: 161-165.
11. Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T, et al. Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella spp.* suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı. *ANKEM Derg* 2010; 24: 34-41.
12. Eryılmaz M, Bozkurt ME, Yıldız MM, Akın A. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının araştırılması. *Marmara Eczacılık Dergisi* 2010; 14: 10-12.
13. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A. İdrarda üreyen *Escherichia coli*'lerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar yönünden irdelenmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 13: 249-252.
14. Koçoğlu E, Karabay O, İnce NK, Özkardeş F, Yıldırım R. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması. *ANKEM Derg* 2007;21:5-9.
15. Akova M. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar ve klinik önemi. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (eds). Önemli ve sorunlu gram-negatif bakteri enfeksiyonları. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2004; 85-95.
16. Öksüz L, Gürler N, Akıncı N, Şirin A. İki aylık bir dönemde pediatrik poliklinik hastalarının idrar örneklerinden izole edilen GSBL oluşturan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşları. *ANKEM Derg* 2008; 22: 14-19.
17. Akova M. Dikkat: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) var! *ANKEM Derg* 2004; 18: 98-103.
18. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S. İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg* 2007; 21: 19-22.