

¹ Emel ÇALIŞKAN

Gram Negatif Bakterilerde Beta-Laktamaz Varlığının ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması

² C. Elif ÖZTÜRK

Investigation of Presence of Beta-Lactamases and Susceptibilities to Antibiotics in Gram Negative Bacteria

³ Handan ANKARALI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, hastanemizde izole edilen bazı Gram negatif bakterilerin beta-laktamaz üretimi ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: İndüklenebilir beta-laktamaz varlığı direk induksiyon testiyle, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı çift disk sinerji testiyle, in-vitro duyarlılık testleri ise; Clinical and Laboratory Standards Institute önerileri doğrultusunda, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: İncelenen suşların % 2'sinde indüklenebilir beta-laktamaz, % 8'inde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı saptanmıştır. Çalışmamızda, imipeneme dirençli suş saptanmazken, ampisilin, amoksisilin/klavulanik asit ve siprofloksasine karşı direnç oranı yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Hastanemizde büyük risk oluşturmayan infeksiyonların empirik tedavisinde amikasin, gentamisin, sefoperazon/sulbaktam ve piperasilin/tazobaktamın karbapenemlere alternatif olarak kullanılabilceği düşünüldü; ampisilin, amoksisilin/klavulanik asit, siprofloksasinin bunun için uygun olmadığı görülmüştür

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik duyarlılıkları, Gram negatif bakteriler, GSBL, IBL

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce

³ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Düzce

Submitted/Başvuru tarihi:

03.06.2010

Accepted/Kabul tarihi:

17.01.2011

Registration/Kayıt no:

10 07 126

Corresponding Address

/Yazışma Adresi:

Dr. Emel ÇALIŞKAN

Araştırma Görevlisi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD DÜZCE

E-posta:

emelcaliskan81@yahoo.com.tr

© 2011 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

ABSTRACT

Objective: In this study, beta-lactamase production and antibiotic susceptibility in some Gram-negative bacteria isolated in our hospital were investigated.

Methods: The presence of inducible beta-lactamase by direct induction test, the presence of extended-spectrum beta-lactamase by double-disk synergy method were investigated. In-vitro susceptibility tests were performed by disk diffusion method, in the direction of the Clinical and Laboratory Standards Institute recommendations.

Results: The rate of inducible beta-lactamase was found as 2 %, and the rate of extended-spectrum beta-lactamase as 8 %. Imipenem was the most effective antimicrobial. The rates of resistance to ampicillin, amoxicillin-clavulanic acid and ciprofloxacin were very high.

Conclusion: Although, amikacin, gentamicin, sefoperazon-sulbactam, piperacillin-tazobactam can be used as alternatives to carbapenems in empirical treatment of nonserious infections in our hospital, ampicillin, amoxicillin-clavulanic acid and ciprofloxacin are not suitable for this purpose.

Key Words: Antibiotic resistance, ESBL, Gram-negative bacteria, IBL

GİRİŞ

Gram negatif bakterilere etkili olan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi, bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Grup I beta-laktamazları (AmpC tipi enzimler) yüksek oranda üreten bazı Gram negatif bakterilerde geniş spektrumlu penisilinlere ve sefalosporinlere direnç görülmektedir. Bu durum en sık Enterobacter türleri, Citrobacter freundii, Serratia marcescens, Morganella morgani, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa'da görülmektedir (1, 2). Grup I beta-laktamazlar indüklenebilir özelliktedir (3). Farklı beta-laktam ajanların bu beta-laktamazları indüklenme yeteneği ve indükledikleri enzimlere dayanıklılıkları farklıdır. Yani normalde bakteri tarafından az miktarda sentezlenen enzim, ortamda bulunan bir indükleyicinin etkisi ile yüksek miktarlarda sentezlenmeye başlar. Normalde induksiyon etkisi geçici olup indükleyicinin etkisi kalkınca tekrar bazal düzeye döner. Ancak bu tip beta-

laktamazları üreten türlerde esas sorun, indüksiyona gerek olmaksızın yüksek oranda beta-laktamaz üreten dereprese mutantların bulunmasıdır. Bu mutantlar bakteri topluluğunda 10-5-10-8 sıklığında bulunur. 2. ve 3. kuşak sefalosporinler, aztreonam ve üreidopenisilinler bu tip beta-laktamazlar için zayıf indükleyici olmalarına karşın, üretilen enzim tarafından parçalanır. Dolayısıyla bu ajanlar, tedavide tek başlarına kullanılmalrı halinde, dereprese mutantları seçme özelliğindedir. Bunun sonucunda tedavi başarısızlıkları ortaya çıkmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerle bakteriyemi tedavisi sırasında dereprese mutantların seçilme sıklığı % 20-40 olarak bildirilmektedir (3). Bu türlerle gelişen infeksiyonlarda 2.-3. kuşak sefalosporinlerin ve aztreonamın tek başına kullanılmasından kaçınılmalıdır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) aracılı direnç, plazmidler aracılığıyla türler arasında aktarılabilmekte, hastanelerde salgınlar oluşturabilmekte ve mortalite oranlarını arttırabilmektedir (4). GSBL direncini bakteriler arasında taşıyan plazmidler, çoğunlukla diğer antibiyotiklere karşı direnci de taşımaktadır (5). Bu enzimler geniş spektrumlu penisilinazların türevleridir ve çoğu TEM ya da SHV enzimlerinden köken almaktadır (6). Hibridizasyon deneyleri ile GSBL'lerin TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 beta-laktamaz genlerinde meydana gelen basit nokta mutasyonları sonucunda ortaya çıktığı saptanmıştır (7). Bir izolatın GSBL ürettiği saptandığında in-vitro duyarlılık sonucu ne olursa olsun, tüm sefalosporinler, penisilin türevleri ve monobaktamlara dirençli olarak rapor edilmelidir (8). Ancak beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları ve sefamisinler bu enzimlerden etkilenmedikleri için duyarlılık sınırlarına göre değerlendirilirler (9). Plazmid kontrolünde olan GSBL ve kromozomal indüklenebilir beta-laktamaz (İBL) yani AmpC sentezleyebilen kökenlerin saptanması, tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde yol gösterici olması bakımından önemlidir. Bu çalışmada, hastanemiz laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 83 Gram negatif bakterinin antibiyotiklere direnç durumu, İBL ve GSBL varlığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Eylül-Aralık 2009 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarında yapılmıştır. Laboratuvarımıza gönderilen idrar, yara ve solunum sekresyonu kültürleri % 5 koyun kanlı agar (HiMedia, İndia) ve Eozin metilen blue (EMB) (HiMedia, İndia) agar; kan kültürü örnekleri Bactec 9050 otomatik kan kültür (Becton Dickinson, USA) besiyerlerine ekilerek normal atmosfer koşullarında,

37°C'de inkübe edilmiştir. Üreyen bakterilerin tanımlanmasında klasik yöntemler ve API 20E (ID 32 GN) (bioMérieux, Etoile, Fransa) identifikasyon sistemi kullanılmıştır.

İBL varlığı direkt indüksiyon yöntemi ile araştırılmıştır. McFarland 0,5 bulanıklığında bakteri süspansiyonları hazırlandıktan sonra petri kutuları içine, 4 mm kalınlığında dökülmüş Mueller-Hinton agar (GBL, Türkiye) yüzeyine inoküle edilmiştir. Petri plaklarının ortasına güçlü bir beta-laktamaz indükleyicisi olan sefoksitin (Bioanalyse, Türkiye) 30 µg, bundan 1.5-2 cm uzaklığa ise seftazidim (Bioanalyse, Türkiye) 30 µg, sefotaksim (Bioanalyse, Türkiye) 30 µg ve seftriakson (Bioanalyse, Türkiye) 30 µg diskleri yerleştirilmiştir. 37°C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra sefalosporin zonunun, indükleyiciye bakan yüzünde 4 mm ve üzerinde daralması İBL varlığı açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir (10-12).

GSBL varlığı çift disk sinerji testi ile araştırılmıştır. Çift disk sinerji testi için suşlar, standart disk difüzyon yöntemi kurallarına uyularak Mueller-Hinton agar (GBL, Türkiye) besiyerine yayılmıştır. Merkeze amoksisilin/klavulanik asit (Bioanalyse, Türkiye) 20/10 µg ve çevresine merkezler arası uzaklıklar 20 mm olacak şekilde seftazidim (Bioanalyse, Türkiye) 30 µg ve sefotaksim (Bioanalyse, Türkiye) 30 µg diskleri yerleştirilerek 37°C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra sonuçlar değerlendirilmiştir. Amoksisilin-klavulanik asit diski çevresindeki seftazidim ve sefotaksim disklerinin etrafında oluşan inhibisyon zonunun, amoksisilin/klavulanik asit diskine doğru genişlemesi GSBL varlığı olarak kabul edilmiştir (13).

GSBL ve İBL varlığının, diğer antibiyotiklerin direnç durumunu nasıl etkilediğinin saptanması için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır (14).

Çalışmamızda bulgular sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Değişkenlerin analizi SPSS 11,0'de "Likelihood Ratio ki kare" testi kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen p<0.05 değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Seksen üç Gram negatif bakterinin 54 (% 65)'ü idrar, 11 (% 13)'i yara, 9 (% 11)'u solunum sistemi sekresyonu ve 9 (% 11)'u kan örneğinden üretilmiştir. Üreyen Gram negatif bakterilerin üretildiği örneklerin 52 (% 63)'si dahili bilimler, 24 (% 29)'ü cerrahi bölümlerden ve 7'si (% 8) dahili yoğun bakım ünitesinden gönderilmiştir. İzole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere direnç oranları Tablo 1'de

Tablo 1. zole edilen 83 su un da ılımı (n) ve antibiyotiklere direnç oranları (%).

Bakteriler	n	AM	AMC	CRO	CTX	CAZ	FEP	IMP	CES	PIP	TPZ	GN	AK	CIP
E.coli	48	73	67	17	21	17	17	-	4	27	4	16	6	31
K.pneumoniae	14	93	79	14	14	7	14	-	-	21	-	-	-	-
Klebsiella spp.	11	100	100	55	36	9	36	-	27	55	45	9	-	9
Enterobacter spp.	6	100	100	83	67	50	50	-	-	33	17	-	-	-
Diğer*	4	100	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Diğer*: Proteus spp., Serratia spp., Morganella spp., AM: Ampisilin, AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, CRO: Seftriakson, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, IMP: İmipenem, CES: Sefoperazon-sulbaktam, PIP: Piperasilin, TPZ: Piperasilin-tazobaktam, GN: Gentamisin, AK: Amikasin, CIP: Siprofloksasin.

gösterilmiştir

Seftriakson, sefotaksim ve piperasilin-tazobaktama karşı direnç oranları, Klebsiella spp. ve Enterobacter spp. kökenlerinde, Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae kökenlerine göre ($p<0.05$); siprofloksasine karşı direnç oranı E.coli kökenlerinde diğer suşlara göre ($p=0.02$) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İmipeneme dirençli köken saptanmamıştır.

İzole edilen bakterilerin İBL ve GSBL oluşturma oranlarının bölümlere dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

İncelenen 83 örnekten ikisinde (% 2) İBL, yedisinde (% 8) GSBL varlığı saptanmıştır. İBL varlığı, gönderildiği bölüm ve alınan örnek şekline etkilenmezken, GSBL varlığı en fazla cerrahi bölümlerden gelen örneklerde saptanmıştır [5/24 (% 21)] ($p=0.02$). Test edilen antibiyotiklerin direnç oranları İBL varlığından etkilenmemiştir.

Tablo 2. zole edilen bakterilerin BL ve GSBL oluşturma oranlarının bölümlere dağılımı [n (%)].

Bölüm	n	İBL		GSBL	
		Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Dahili bölümler	52	2 (4)	50 (96)	1 (2)	51 (98)
Cerrahi bölümler	24	0	24 (100)	5 (21)	19 (79)
DYB*	7	0	7 (100)	1 (14)	6 (86)
Toplam	83	2 (2)	81 (98)	7 (8)	76 (92)

*DYB: Dahili Yoğun Bakım Ünitesi.

TARTIŞMA

Antibiyotiklere direnç, infeksiyonların tedavi edilmesinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biridir. Beta-laktamaz üretme yeteneğini kazanan bakteriler, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler de dahil olmak üzere, farklı gruptan antibiyotiklere direnç gösterirler. Bu nedenle bakterilerin beta-laktamaz üretimlerinin araştırılması ve antibiyotik direnç durumlarının izlenmesi bu mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonların etkili tedavisine imkan verecektir (15, 16).

Beta-laktamazlar, bakteriler tarafından kromozomlar, plazmidler ya da transpozonlar aracılığı ile sentez edilen ve beta-laktam antibiyotiklerdeki amid bağlarını parçalayan enzimlerdir. Pratikte ciddi sorun oluşturan Enterobacter, Pseudomonas, Serratia ve Citrobacter gibi Gram negatif bakterilerin kromozomal beta-laktamazları indüklenebilir niteliktedir (3, 12). Bu bakteriler, bazı beta-laktamlarla (ampisilin ve 1. kuşak sefalosporinler) karşılaştıklarında hızla kromozomal beta-laktamaz sentezlerler (indüksiyon). Üçüncü kuşak sefalosporinler (sefoperazon, sefotaksim, seftriakson, seftazidim vs) kromozomal beta-laktamazları zayıf biçimde indüklerler. Bu antibiyotikler, başlangıçta bakterileri kolaylıkla öldürebilmesine rağmen bu bakteri topluluğu içinde fazla miktarda beta-laktamaz sentezleyen yapısal mutantlar öldürülemez ve infeksiyon bölgesinde kalırlar (seleksiyon). Zamanla karbapenemler hariç tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli hale gelirler (12, 17). Bu nedenle laboratuvarlarda İBL varlığının saptanması önemlidir. Rajni ve ark. (18) yaptıkları çalışmada İBL oranını E. coli kökenlerinde % 23, K. pneumoniae kökenlerinde %18; Tan ve ark. (19) yaptıkları çalışmada, E. coli ve K. pneumoniae kökenlerinde İBL oranını % 26; Güler ve ark. (11) yaptıkları çalışmada enterik bakterilerde İBL oranını % 5.2 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise bu oran % 2 olarak bulunmuştur. Aradaki bu farkın hastanelerin yoğunluğuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların sayısı giderek artmakta olup, günümüzde 200'den fazla GSBL enzimi bulunmaktadır (20). GSBL sıklığını, Koçoğlu ve ark. (21) toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen E. coli kökenlerinde % 3.4; Güler ve ark. (11) enterik bakterilerde % 10.5; Delialioğlu ve ark. (22) E.coli kökenlerinde % 18.3; Güdücüoğlu ve ark. (23) E.coli kökenlerinde % 29, K.pneumoniae kökenlerinde % 49; Iraz (24) E.coli kökenlerinde % 27, Klebsiella spp. kökenlerinde % 23; K.pneumoniae kökenlerinde % 29.7 ve K.oxytoca kökenlerinde % 4.2; Çelebi ve ark. (25) E.coli kökenlerinde % 54.4 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda GSBL oranı % 8 olarak saptanmıştır. GSBL oranlarının merkezler arasında bu kadar farklı olmasının, hastanelerde yatarak takip edilen hasta sayısının, yoğun bakım ünitelerinin hasta kapasitelerinin farklılığından ve antibiyotik kullanma politikalarından kaynaklandığı düşünülmüştür. Karbapenemler halen kullanılmakta olan antibiyotikler içerisinde en geniş spektrumlu olanlardandır (26). Iraz'ın (24) yaptığı çalışmada, E.coli ve Klebsiella spp. kökenlerinde imipenem direnci saptanmamışken, ampisiline yüksek oranda

direnç bildirilmiştir. Güdücüoğlu ve ark.'nın çalışmasında (23), GSBL üreten E.coli ve Klebsiella spp. kökenleri imipenem %99 duyarlı bulunurken, amoksisilin-klavulanik aside yüksek oranda direnç bildirilmiştir. Yıldız ve ark.'nın yaptığı çalışmada (27), GSBL olumlu E.coli ve Enterobacter spp. kökenlerinin tümü imipenem duyarlı bulunmuşken; Güler ve ark. (11) yaptıkları çalışmada GSBL olumlu E.coli kökenlerinde imipenem duyarlılığını %99 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise tüm bakterilerde en etkili antibiyotik imipenem (% 100 duyarlı) bunu takiben amikasin, gentamisin, sefoperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam olarak saptanmışken, ampisilin ve amoksisilin-klavulanik aside karşı yüksek oranda direnç saptanmıştır. Ayrıca GSBL pozitif olan yedi kökenin hepsi siprofloksasine dirençli olarak bulunmuştur. Hastanemizde daha önce yapılan bir çalışmada (28) E.coli kökenlerinde amoksisilin-klavulanik asit direnci % 42, siprofloksasin direnci % 12 olarak bildirilmişken çalışmamızda bu iki antibiyotiğe de yüksek direnç oranları (sırasıyla, % 67, % 31) saptanmıştır. Bu durumun oral yoldan kullanılabilen antibiyotiklerin çok yaygın, hatta zaman zaman endikasyon olmadığı halde kullanılmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Antibiyotiklere karşı artan direnç oranları düşünüldüğünde, ESBL ve İBL taramalarının yapılarak ampirik tedavilere yol gösterici olunması gerektiği düşünülmüş, ayrıca hastanemizde büyük risk oluşturmayan infeksiyonların ampirik tedavisinde amikasin, gentamisin, sefoperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktamın, karbapenemlere alternatif olarak kullanılabilmesi düşünüldükçe, ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit ve siprofloksasinin bunun için uygun olmadığı sonucuna varılmıştır. Hastanemizde bu antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç bulunduğu için tedavilerde dikkatli kullanılması gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- Bush K: New beta-lactamases in Gram negative bacteria, diversity and impact on selection of antimicrobial therapy. Clin Infect Dis. 32: 1085-9, 2001
- İlhami Ç, Mustafa C, Ayhan A: Hastane kökenli Pseudomonas aeruginosa suşlarında indüklenebilir beta-laktamaz sıklığı. Fırat Tıp Derg. 12: 284-6, 2007
- Livermore DM: Beta-lactamases: quantity and resistance. Clin Microbiol Infect. 3:10-9,1997
- Bozkurt H, Kurtuluş MG, Aygül K, Bayram Y, Berktaş M: Nozokomiyal kaynaklı Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli izolatlarında genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üretimi. Turk Med J.1:150-3, 2007
- Koçoğlu E, Karabay O, Koç İnce N, Özkardaş F, Yıldırım R: Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması. ANKEM Derg. 21:5-9, 2007
- İşık F, Arslan U, Tuncer İ: Kan kültürlerinden izole edilen Klebsiella pneumoniae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların belirlenmesinde üç yöntemin karşılaştırılması. ANKEM Derg 21: 165-70, 2007
- Hoşgör M, Özkan F, Yapar N, Tünger A, Özinel MA: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların belirlenmesinde çift diskli sinerji testi ile üç boyutlu yöntemin karşılaştırılması. Klimik Derg 11:59-60, 1988
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 11th Informational Supplement. Approved Standard M100-S11. Villanova, Pa: NCC LS, 2001.
- Jorgensen JH, Ferraro MJ: Antimicrobial susceptibility testing: special needs for fastidious organisms and difficult-to-detect resistance mechanisms. Clin Infect Dis. 30: 799-808, 2000
- Gülay Z: Antibiyotik duyarlılık testlerinin yorumu. Türk Toraks Derg. 3: 75-88, 2002
- Güler Ö, Aktaş O, Uslu H: Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg 22:72-80, 2008
- Sanders CC, Thomson KS, Bradford PA: Problems with detection of beta-lactam resistance among non-fastidious gram-negative bacilli. Infect Dis Clin North Am. 7: 411-23, 1993
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standard for antimicrobial disk susceptibility testing; 9th informational supplement. Approved Standard M100-S9. Wayne, PA: NCCLS, 2002
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Çeviri editörü D Gür). Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları. Onsekizinci Bilgi Eki. M100-S18, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2008
- Çakır N: Rasyonel olmayan antibiyotik kullanımının ekonomik sonuçları. Klimik Derg 14: 35-40, 2001
- Tünger A, Hilmioğlu S, Dibek MA ve ark: Hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. İnfeksiyon Derg.12: 165-8, 1998
- Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA: Mechanisms of bacterial antibiotic resistance, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, p243, 2000.
- Rajni E, Rawat U, Malhotra VL, Mehta G: Occurrence and detection of AmpC beta lactamases among clinical isolates of E. coli and K. pneumoniae causing UTI. J Commun Dis. 40:21-5, 2008
- Tan TY, Ng SY, Teo L, Koh Y, Teok CH: Detection of plasmid-mediated AmpC in Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Proteus mirabilis. J Clin Pathol. 61: 642-4, 2008
- Paterson DL, Bonomo RA: Extended spectrum β -lactamases. A clinical update. Clin Microbiol Rev. 18: 657-86, 2005
- Koçoğlu E, Karabay O, Koç İnce N, Özkardaş F, Yıldırım R: Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması. ANKEM Derg. 21:5-9, 2007
- Delialioğlu N, ÖCAL ND, Emekdaş G: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. ANKEM Derg.19:84-7, 2005
- Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının antibiyotiklere direnci. ANKEM Derg.21: 155-160, 2007

24. Iraz M: Malatya Devlet Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen Escherichia Coli ve Klebsiella spp. suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği ile antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Derg. 23: 161-5, 2009
25. Çelebi S, Yüce N, Çakır D, Hacımustafaoğlu M, Özkaya G: Çocuklarda genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üreten E.coli infeksiyonlarında risk faktörleri ve klinik sonuçları; Beş yıllık çalışma. Çocuk Enfeksiyon Derg. 3: 5-10, 2009
26. Çolak D: Antimikrobiyal ilaçlar ve etki mekanizmaları, "Ustaçelebi Ş(ed): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji" kitabında s. 81-9, Güneş Kitabevi, Ankara 1999.
27. Yıldız Ü, Durmaz G, Us T, Akgün Y: Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan enterik bakterilerin meropenem, imipenem, seftadizim ve sefepim duyarlılıkları. İnfeksiyon Derg.14:373-7, 2000
28. Mustafa Y, İdris Ş, Şükrü Ö ve ark: Üropatojen Escherichia coli suşlarında bazı oral antibiyotiklere direnç ve dirençle ilişkili risk faktörleri. ANKEM Derg.23:1-7, 2009