

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ESCHERICHIA COLI VE KLEBSIELLA PNEUMONIAE SUŞLARININ GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ ÜRETİMLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ ORANLARI*

EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASES PRODUCTION AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE RATIO OF THE ESCHERICHIA COLI AND KLEBSIELLA PNEUMONIAE STRAINS ISOLATED FROM VARIOUS CLINICAL SPECIMENS

Nurhan ALBAYRAK*, Şafak KAYA**

¹ Çankırı Devlet Hastanesi, *Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, ² İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Çankırı

İletişim / Correspondence:

Dr. Nurhan ALBAYRAK

Çankırı Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Çankırı

E-mail: nurhanalbayrak@yahoo.com

*Bu çalışma XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresinde, (21-25 Ekim 2008, Bodrum) sunulmuştur.

ÖZET

Bu çalışmada Çankırı Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2007 - Mart 2008 döneminde çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerde üreyen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiş, böylelikle klinik örneklerle göre etkenlerin ampirik tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin duyarlılık oranlarının ortaya konulması amaçlanmıştır. Laboratuvarımıza gönderilen idrar, balgam, yara yeri örnekleri EMB ve koyun kanlı agara; kan kültürü örnekleri bifazik (Biomeriux) besiyerine ekilmiş ve rutin prosedürlerine uygun olarak EMB ve koyun kanlı agara pasajlanmıştır. Balgam ve yara örnekleri gram boyama ile lökosit varlığı açısından değerlendirilmiştir. Üreme sonucunda mikroorganizmalar biyokimyasal özelliklerine göre tiplendirmeye alınmış, konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilemeyen mikroorganizmalar yarı otomatize tiplendirme sistemi (Biomeriux; Api 20E) ile değerlendirilmiştir. Tiplendirme sonrasında mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık testleri Keurby Bauer disk difüzyon yöntemi ile Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin önerilerine göre yapılmıştır. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi çift disk sinerji yöntemi ile araştırılmıştır. Laboratuvarımıza bu süreç içerisinde 3156 idrar, 703 balgam, 255 yara yeri ve 246 kan kültürü örneği olmak üzere toplamda 4360 örnek gelmiş; bunların 876'sında (%20.9) üreme görülmüştür. Örneklerin 347'sinde *Escherichia coli*, 91'inde *Klebsiella pneumoniae* suşunun ürediği görülmüş; *Escherichia coli*'nin GSBL oluşturma oranı %18.8 (n=73), *Klebsiella pneumoniae*'nin GSBL oluşturma oranı %21.9 (n=20) olarak saptanmıştır. Değerlendirmemiz sonucunda; çeşitli klinik örneklerde ampirik tedavide sık tercih edilen amoksisilin klavulonikasin ve sefalosporinlerin duyarlılıkları *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin etken olduğu enfeksiyonlarda düşük olarak tespit edilmiştir. Karbapenem direnci ise sadece bir *Escherichia coli* suşunda tespit edilmiş; karbapenemlerin bu mikroorganizmalara karşı halen en etkin ajan olma özelliklerini koruduğu saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the antibiotic sensitivity to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in Microbiology Laboratory of Çankırı State Hospital between January 2007 - March 2008. Urine, sputum and wound samples which send from various clinics were inoculated both sheep blood agar and EMB agar; and blood samples added to biphasic blood culture medium (Biomeriux) in accordance with routine procedures. Sputum and wound samples were analysed for the presence or absence of leukocytes with gram staining. Microorganisms identification have been realized according

to the biochemical properties. Microorganisms can not be identified with conventional methods were determined with semi automated systems (Biomeriux; Api 20E). To some antimicrobial agents, antimicrobial susceptibility was been made by Keurby Bauer disk diffusion testing according to the recommendations of Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Extended spectrum beta-lactamase production of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains were evaluated by double disk synergy method. In this time period 3156 urine, 703 sputum, 255 wound and 246 blood culture samples were sent to our laboratory. In 876 sample (20.9%) at least one bacteria was been isolated of total of the 4360 samples. *Escherichia coli* isolated from 347 sample and *Klebsiella pneumoniae* isolated from 91 sample. The extended spectrum beta-lactamase production rate was 18.8 % (n=73) in *Escherichia coli*, and 21.9% (n=20) in *Klebsiella pneumoniae*. Lower susceptibility rates were determined among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains especially against amoxicillin/clavulonic acid and cefalosporins which are often used as empirical antimicrobials in various infections. Karbapenem resistance was shown only in a one *Escherichia coli* strain; karbapenem's still appear to be the most effective antibiotic against all tested bacteria.

Key words: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, extended spectrum beta lactamases

GİRİŞ

Dirençli bakteriler toplum ve hastane kaynaklı pek çok enfeksiyonda rol almakta ve hayatı tehdit eden durumlara yol açmaktadır. Beta laktam antibiyotikler kullanılan kemoterapötikler içinde geniş bir kısmı oluşturmaktadır. Beta laktam antibiyotiklere karşı direncin en büyük kısmı beta laktamaz üretimine bağlı olarak meydana gelmektedir (1, 2). Beta laktamaz enzimi; tüm penisilin grubu antimikrobiallere ve I. kuşak sefalosporinlere karşı dirençten sorumludur. Beta laktamaz enzimi kromozomal olarak var olabildiği gibi, plazmid veya transpozonların üzerinde de yer alabilmektedir (2, 3). Enzimin yapısındaki değişiklik ile; özellikle *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinde bulunan beta laktamazın etki spektrumu genişlemekte ve III. kuşak sefalosporinler ve aztreonam karşı direnci içine alan Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretiminden söz edilmektedir (1-3). Bu enzimleri kodlayan genlerin plazmid veya transpozonlar üzerinde yer alması özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda yayılımlarını kolaylaştırmaktadır (3-5).

GSBL prevalansı ülkeler ve bölgeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte, ülkemizde *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin GSBL oluşturma oranı %0-30 arasında bildirilmektedir. GSBL üretiminin Türkiye ve tüm dünyada arttığı gözlenmekte ve bu artış tedavi başarısızlığı, mortalite ve morbidite artışına neden olmaktadır. Bu nedenle Mikrobiyoloji laboratuvarlarında GSBL varlığının gösterilmesi zorunluluk halini almaktadır (1-7).

Bu çalışmamızda Çankırı Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2007 - Mart 2008 döneminde çeşitli klinik ve polikliniklerden gönderilen örneklerde üreyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının

antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiş, bu mikroorganizmaların GSBL(+)'liği gönderilen örnek türü ve gönderilen poliklinik ve kliniklere göre irdelenmiş; böylelikle klinik örnekler göre etkenlerin ampirik tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin duyarlılık oranlarının ortaya konulması ve ampirik tedavinin doğru yönlendirilmesinde klinisyenlere yol gösterici olması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2007 - Mart 2008 tarihleri arasında Çankırı Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen 3156 idrar, 703 balgam, 255 yara yeri ve 246 kan kültürü olmak üzere toplam 4360 örnek üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları açısından retrospektif olarak incelenmiş; 347 *E.coli* ve 91 *K.pneumoniae* suşunun genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturma oranları değerlendirilmiştir.

Laboratuvarımıza gönderilen idrar, balgam, yara yeri örnekleri EMB ve koyun kanlı agar ekilmiş; ayrıca balgam ve yara örnekleri gram boyama ile lökosit varlığı açısından değerlendirilmiştir. Kan kültürü örnekleri bifazik (Biomeriux) besiyerlerine ekilmiş ve rutin prosedürlerine uygun olarak EMB ve koyun kanlı agar pasajlanmıştır. Üreme sonrası değerlendirme Gram boyama ve rutin biyokimyasal özelliklerine göre yapılmış, konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilemeyen mikroorganizmalar yarı otomatize tiplendirme sistemi (Biomeriux; Api 20E) ile değerlendirilmiştir (8,9).

Tiplendirme sonrasında *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılık testleri Keurby Bauer disk difüzyon yöntemi ile Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin önerilerine göre yapılmış;

Tablo 1. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının klinik örneklerle göre dağılımı ve GSBL (+) *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları.

	Örnek (n)	Üreme n (%)	<i>E.coli</i> n (%)	GSBL(+) <i>E.coli</i> n (%)	<i>K.pneumoniae</i> n (%)	GSBL(+) <i>K. pneumoniae</i> n (%)
İDRAR	3156	563 (14.6)	347(61.6)	62 (17.9)	59 (10.5)	14 (23.7)
BALGAM	703	157 (22.2)	24 (15.3)	5 (20.8)	27 (17.2)	3 (11.1)
YARA YERİ	255	130 (50.9)	12 (9.2)	5 (41.7)	5 (3.8)	3 (60)
KAN	246	26 (10.59)	4 (15.4)	1 (25)	0	0
TOPLAM (n)	4360	876 (20.9)	387 (44.2)	73 (18.8)	91 (10.4)	20 (21.9)

disk difüzyon yöntemi ile GSBL üretimi açısından şüpheli 73 *E.coli* ve 20 *K.pneumoniae* suşunun genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi çift disk sinerji yöntemi ile araştırılmıştır (10).

BULGULAR

Laboratuvarımıza Ocak 2007 – Mart 2008 dönemi içerisinde 3156 idrar, 703 balgam, 255 yara yeri ve 246 kan kültürü örneği gönderilmiş; bunların 876'sında (%20.9) üreme görülmüş, üremelerin klinik örneklerle göre dağılımı Tablo1'de gösterilmiştir. Örneklerin 387'sinde *Escherichia coli*, 91'inde *Klebsiella pneumoniae* suşunun ürettiği görülmüştür. Disk difüzyon yöntemi tarama için kullanılmış; seftazidim, aztreonam ve seftriakson direnci tespit edilen suşlar GSBL üretiminin doğrulanması açısından çift disk sinerji testi ile değerlendirilmeye alınmıştır. Bu değerlendirme sonucunda *E.coli*'nin %18.8 (n=73) ve *K.pneumoniae*'nin %21.9 (n=20)'inde GSBL(+)'liği saptanmıştır. Klinik örneklerle göre dağılım, üreme oranları ve GSBL(+) mikroorganizma sayıları Tablo1'de verilmiştir.

E.coli ve *K.pneumoniae* için GSBL (+)'liği en fazla yara yeri kültürü örneklerinde (*E.coli* %41.7 ve *K.pneumoniae* %60) görülmüştür (Tablo 2). GSBL (+) *E.coli*; servislerden gönderilen örneklerle (n= 34) göre poliklinik örneklerinde (n=39) daha fazla saptanmıştır. GSBL (+) *K.pneumoniae* ise; servislerden gelen örneklerde daha fazla (n=14) görülmüştür. Numune gönderen klinik ve poliklinikler göz önüne alındığında; GSBL(+) *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin en fazla çocuk servisi (n=21) ve üroloji polikliniği örneklerinde (n=20) izole edildiği saptanmıştır. GSBL (+)'liği saptanan örneklerin gönderildikleri klinik

veya poliklinik ve gönderilen örnek türüne göre dağılımı Tablo2'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin ampisilin, piperasilin, amoksisilin klavulonik asit (AMC), trimetoprim sulfametoksazol (SXT), sefazolin, sefalotin, sefuroksim, sefepim, sefotaksim, setriakson, seftazidim, sefaperazon-sulbaktam (CES), aztreonam, gentamisin, amikasin, siprofloksasin ve imipenem karşı antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Değerlendirilen tüm *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin ve GSBL(+) *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin antimikrobiyalere karşı direnç oranları Tablo 3'de verilmiştir.

E.coli'nin antimikrobiyalere direnç profiline bakıldığında 1 izolatta (%0.02) imipenem direnci olduğu görülmüştür. *E.coli*'nin CES direnci %1.5, amikasin direnci %3.1, sefepim direnci %4.1 ve aztreonam direnci %4.4 bulunmuştur. *K.pneumoniae*'nin direnç profili değerlendirildiğinde imipenem direncinin olmadığı, CES direnci %5.5, amikasin direnci %5.5, sefepim direnci %6.6 ve aztreonam direnci %7.7 olarak tespit edilmiştir. Ampisilin, sefazolin ve sefalotine karşı her iki mikroorganizmanın da yüksek oranda direnç geliştirdiği; karbapenemlerin ise bu mikroorganizmalara karşı halen en etkin ajan olma özelliklerini koruduğu saptanmıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyon hastalıklarının oldukça sık karşılaşılan etkenlerinden *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin GSBL üretiminin tüm dünyada ve Türkiye'de hızla arttığı yapılan çalışmalarda görülmektedir. Bu enfeksiyonlarla mücadelede GSBL tanısının rutin uygulamalarda konulabilmesinin önemi böylelikle ortaya çıkmaktadır (4-7, 11-16).

Tablo 2. GSBL (+) *E. coli* ve *K. pneumoniae* sayılarının klinik, poliklinik ve örnek türüne göre dağılımı.

	Cerrahi Poliklinik	Cerrahi Servisi	Üroloji Poliklinik	Üroloji Servisi	KHD Poliklinik	KHD Servisi	Dahiliye Poliklinik	Dahiliye Servisi	Kardiyoloji Poliklinik	Kardiyoloji Servisi	Göğüs Hast. Poliklinik	Göğüs Hast. Servisi	İntaniye Poliklinik	İntaniye Servisi	Çocuk Hast. Poliklinik	Çocuk Hast. Servisi	Acil Servis	Poliklinik Toplam	Servis Toplam
İDRAR			17	5	7		2	1			2	1	4	3	6	13	1	39	23
GSBL(+) <i>E.coli</i>																			
İDRAR GSBL(+)			3	1			1					1				7	1	5	9
<i>K.pneumoniae</i>																			
BALGAM GSBL(+)										1		4						0	5
<i>E.coli</i>																			
GSBL(+) <i>K.pneumoniae</i>	1											1				1		1	2
YARA YERİ GSBL(+)		3		1								1						0	5
<i>E.coli</i>																			
GSBL(+) <i>K.pneumoniae</i>		2		1														0	3
KAN GSBL(+)										1								0	1
<i>E.coli</i>																		0	0
GSBL(+) <i>K.pneumoniae</i>																		0	0
TOPLAM																			
GSBL(+) <i>E.coli</i>	0	3	17	6	7	0	2	1	0	2	2	6	4	3	6	13	1	39	34
GSBL(+) <i>K.pneumoniae</i>	1	2	3	2	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	8	1	6	14

Bu çalışmada laboratuvarımıza rutin inceleme için gönderilen 3156 idrar, 703 balgam, 255 yara yeri ve 246 kan kültürü örneği; *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin varlığı ve bu mikroorganizmaların GSBL üretimleri açısından değerlendirilmiştir. 387 (% 44.2) örnekte *E.coli*, 91 (%10.4) örnekte *K.pneumoniae*'nin ürettiği görülmüştür. Tüm üremelerin % 54.6'sını *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin oluşturduğu görülmüştür. Çalışmamızda çift disk sinerji testi ile değerlendirilen GSBL üretimi, *E.coli* için %18.8 (n=73) ve *K.pneumoniae* için %21.9 (n=20) olarak saptanmıştır. Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden farklı hastanelerden yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. *E.coli* için GSBL (+)'liği çeşitli klinik ve poliklinik örnekleri ile yapılan çalışmalarda ortalama %18.0 ile %24.4 arasında tespit edilmiştir. *K.pneumoniae* için GSBL (+)'liğinin ise %27 ile %44 arasında dağılım gösterdiği görülmüştür (2, 4, 11-13).

Güdücüoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada poliklinik örnekleri ile kliniklerde yatan hastalardan alınan örnekler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının GSBL üretiminin (%47 ve %63) poliklinik izolatlarından (%18 ve %30) daha yüksek olduğu

görülmüştür (6). Bizim çalışmamızda ise *E.coli*'nin GSBL üretimi poliklinik hastalarından elde edilen izolatlarda (n=39) klinik hastalarından elde edilen izolatlarla (n=34) göre daha fazla olduğu görülmüş; *K.pneumoniae* suşlarının GSBL üretimi klinik örneklerden izole edilen izolatlarda (n=14) poliklinik izolatlarına (n=6) göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Güdücüoğlu ve arkadaşları ve Bozkurt ve arkadaşlarının çalışmaları ile benzer şekilde GSBL(+) *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatları, en fazla pediatri ve üroloji kliniğinden gelen örneklerde izole edilmiştir (6, 13). Çalışmamızda *E.coli* ve *K.pneumoniae* üreten idrar, balgam, yara yeri ve kan kültürü örnekleri GSBL (+)'liği açısından değerlendirildiğinde; yara yeri örneklerinde GSBL (+)'lik oranının daha yüksek (*E.coli* %41.7, *K.pneumoniae* %60) olduğu görülmüştür. Güdücüoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da; *E.coli* GSBL (+)'liği yara kültürü örneklerinde %56, *K.pneumoniae* GSBL (+)'liği trakeal aspirat ve kan kültürü örneklerinde sırasıyla %73 ve %80 olarak tespit edilmiştir (6).

Antimikrobiyallere direnç paternine bakıldığında, *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin İmipenem, CES, Amikasin, Sefepim, Seftazidim, Siprofloksasin,

Tablo 3. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları.

	<i>E.coli</i> n=387 (%)	GSBL (+) <i>E.coli</i> n=73 (%)	<i>K.pneumoniae</i> n=91 (%)	GSBL (+) <i>K.pneumoniae</i> n=20 (%)
Ampisilin	190 (49.1)	73 (100)	67 (73.6)	20 (100)
Piperasilin	59 (15.2)	41 (56.1)	17 (18.6)	11 (55)
AMC	171(44.1)	73 (100)	51 (56.0)	20 (100)
SXT	144 (37.2)	72 (98.6)	28 (30.7)	20 (100)
Sefazolin	112 (28.9)	73 (100)	42 (46.1)	20 (100)
Sefalotin	130 (33.6)	73 (100)	42 (46.1)	20 (100)
Sefuroksim	83 (21.4)	73 (100)	30 (32.9)	20 (100)
Sefepim	16 (4.1)	16 (21.9)	6 (6.6)	6 (30)
Setriakson	74 (19.1)	73 (100)	20 (21.9)	20 (100)
Seftazidim	22 (5.7)	21 (28.7)	6 (6.6)	5 (25)
CES	6 (1.5)	6 (8.2)	5 (5.5)	5 (25)
Aztreonam	17 (4.4)	15 (20.5)	7 (7.7)	6 (30)
Gentamisin	56 (14.4)	33 (45.2)	10 (10.9)	8 (40)
Amikasin	12 (3.1)	9 (12.3)	5 (5.5)	5 (25)
Siprofloksasin	51 (13.1)	26 (35.6)	5 (5.5)	3 (15)
İmipenem	1 (0.02)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)

*AMC; Amoksisilin klavulonikası, CES; Sefaperazon sulbaktam, SXT; Trimetoprim sulfametaksazol

Gentamisin, Ampisilin, Sefazolin ve Sefalotin direnci Türkiye'den ve dünyadan yapılan çalışmalar ile benzer bulunmuş; GSBL (+) bakterilerin beta laktam grubu dışındaki siprofloksasin, gentamisin, amikasin ve trimetoprim-sulfametoksazole antimikrobiyallere karşı da GSBL oluşturmeyen bakterilere nazaran dirençte bir artış olduğu görülmüştür. Karbapenemlerin ise bu etkenlerle mücadelede halen en etkin ajan olma özelliklerini koruduğu saptanmıştır (6, 14-16).

Sonuç olarak infeksiyon etkenlerinin büyük bir çoğunluğunu oluşturan *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin GSBL oluşturma sıklığı ve bu miktarın plazmid aracılığı ile hastanelerde yayılımının artma ihtimali, ayrıca toplum kökenli GSBL üreten suşların varlığı, bu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavilerinin gittikçe güçleştiğini ve bu nedenle bu etkenlerin kültürünün ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasının zorunluluğunu göstermektedir.

TEŞEKKÜR

Çankırı Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Kültür Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimle...

KAYNAKLAR

1. Agrawal P, Gosh AN, Kumar S et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in a tertiary care hospital. IJPM 2008; 15 (1): 139-142.
2. Aydemir H, Yalçın A, Pişkin N ve ark. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretme ve antibiyotik direnç oranları. ANKEM Derg. 2006, 19 (2): 63-68.
3. Öksüz L, Gürler N, Akıncı N ve Şirin A. İki aylık bir dönemde pediatrik poliklinik hastalarının idrar örneklerinden izole edilen GSBL oluşturan *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşları. ANKEM Derg. 2008;22(1):14-19.
4. Delialioğlu N, Öcal ND, Emekdaş G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz oranları. ANKEM Derg. 2005, 19 (2): 84-87.
5. Hoşoğlu S, Gündeş S, Kolaylı F ve ark. Extended spectrum beta lactamases in ceftazidime resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Turkish hospitals. Indian J. Med. Microbiol. 2007; 25 (4): 346-50.
6. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H ve ark. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. ANKEM Derg. 2006, 19 (2): 63-68.
7. Taşbakan MI, 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 değerlendirilmesi. Mikrobiol Bül 2008; 42: 1-7.
8. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 11th Edition. St. Louis: Mosby, 2002.

9. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 4. baskı. Ankara: Barış Yayınları, 2004.
10. Clinical and Laboratory Standarts Institute. Performance standarts for antimicrobial susceptibility testing. 15th Information Supplement. Document M100-A15. 2005. CLSI, Wayne, Pa.
11. Hoşgör M, Özkan F, Yapar N ve ark. Genişlemiş spektrumlu beta laktamazların belirlenmesinde çift disk sinerji testi ile üç boyutu yöntemin karşılaştırılması. Klimik 1998; 11 (2): 59-60.
12. Mumcuoğlu İ, Gündüz T ve Baydur H. *Escherichia*, *Klebsiella* ve *Proteus* suşlarında Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. ANKEM Derg. 2004; 18 (1): 9-11.
13. Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Aygül K ve ark. Nazokomiyal kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi. Turkish Med. J. 2007; 1: 150-153.
14. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O ve ark. Hastane infeksiyonu etkeni enterobakterilerde beta laktam antibiyotiklere duyarlılık ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz sıklığının araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 11(1): 6-9.
15. Eroğlu Ö, Cömert FB, Külah C, AktaşE. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* kökenlerinde enzim tiplerinin izoelektirik odaklama yöntemi ile belirlenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007; 37 (2) : 76-84
16. Goyanes MJ, Cercenado E, Insa R, Morente A, Alcalá L and Bouza E. High rates of antimicrobial co-resistance among *Enterobacteriaceae*: comparative analysis between clinical isolates resistant and susceptible to third-generation cephalosporins. Rev Esp Quimioter., 2007; 20 (2): 216-221