

GENİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ SALGILAYAN *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARININ ERTAPENEM VE DİĞER ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE PRODUCING *ESCHERICHIA COLI* AND *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ISOLATES TO ERTAPENEM AND OTHER ANTIMICROBIALS

Nisel YILMAZ¹, Neval AĞUŞ¹, Şükran KÖSE¹, Süreyya Gül YURTSEVER², Özlem ÖNER³

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Kl. Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

³EÜ Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji AD, İzmir.

İletişim / Correspondence:

Nisel Yılmaz

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Yenişehir-İzmir

E-mail: niseloz@yahoo.com

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

ÖZET

Son yıllarda geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi çoklu dirençli mikroorganizmalar artış göstermektedir. Bu organizmaların tedavisinde sıklıkla imipenem ve meropenem gibi karbapenemler kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı kullanıma yeni bir karbapenem olan ertapenemin GSBL salgılayan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarındaki duyarlılığı incelemektir.

Bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemlerin yanısıra Vitek-2 tam otomatize identifikasyon sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık CLSI kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. GSBL tanımlaması seftazidim/seftazidim-klavulanik asit diski kullanılarak yapılmıştır.

Toplam 390 suş (300 *E. coli* ve 90 *K. pneumoniae*) çalışmaya alınmıştır. On *E. coli* (%3) ve 12 *K. pneumoniae* suşu (%13) ertapeneme dirençli bulunmuştur. *E. coli* suşlarının ikisi ve *K. pneumoniae* suşunun dördü imipeneme de dirençli saptanmıştır. Karbapenemlerden sonra en etkili antibiyotiğin amikasin olduğu görülmüştür. Siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametaksazole yüksek oranlarda direnç saptanmıştır.

Sonuç olarak ertapenemin GSBL-salgılayan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında oldukça etkili olduğu ve bu etkenlere bağlı infeksiyonların tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ertapenem, geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

SUMMARY

Infections caused by multiply drug resistant organisms such as extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* are increasing. Carbapenems (imipenem and meropenem) are the antibiotics commonly used to treat these agents. The aim of this paper to determine the in-vitro activity of ertapenem, which is the newest carbapenem, for ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates.

The bacteria were identified by conventional methods and Vitek-2 automated system. The antimicrobial susceptibility of antibiotics were tested by Kirby-Bauer disk diffusion method according to CLSI criteria. ESBL production were detected using cefotaxim/cefotaxim-clavulanate disks.

A total of 390 isolates (300 *E. coli*, 90 *K. pneumoniae*) were studied. Ertapenem resistance was detected in 10 *E. coli* (%3) and 12 *K. pneumoniae* (%13) strains. Two of *E. coli* and four of *K. pneumoniae* strains were also resistant to imipenem. Amikacin was the most susceptible agents for ESBL-producing isolates after carbapenem. High resistant rate to ciprofloksasin and trimethoprim-sulfamethoxazole were observed.

Ertapenem showed high in-vitro activity against *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates. These results suggest that ertapenem may be an good alternative for the treatment of infections caused by ESBL-producing isolates.

Key Words: Ertapenem, extended spectrum beta-lactamase (ESBL), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

GİRİŞ

Karbapenemler, kullanımda olan antibiyotikler arasında bilinen en geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip antibiyotiklerdendir. Antimikrobiyel aktivite ve kullanım alanlarına göre üç gruba ayrılmaktadır. Grup 1 içinde yer alan ertapenem diğerlerinden farklı olarak non-fermantatif çomaklara etkileri sınırlı olup toplum kökenli infeksiyonlarda da kullanılabilir. Ertapenem, 1 β metil karbapenem yapısındadır. Kimyasal yapısındaki farklılığından dolayı plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanabilir ve yarılanma ömrü yaklaşık 4.5 saat sürmektedir. Bu da günde tek doz kullanım kolaylığını getirmektedir. Hastaneye yatması gerekmeyen hastalarda ayaktan parenteral antibiyotik tedavi (APAT) uygulamasında iyi bir alternatif olabilir (1). Ayrıca yapılan birçok çalışmada da maliyet-etkin bulunmuştur (2).

Klinik kullanım için Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001, Avrupa'da 2002 ve Türkiye'de 2008 yıllarında onay almıştır. Ertapenem, Türkiye'de erişkin hastalarda duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu orta ve şiddetli infeksiyonların tedavisinde, ayrıca etken mikroorganizma bilinene kadar komplike intraabdominal infeksiyon, komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları, osteomyelit dışı diyabetik ayak infeksiyonları, komplike idrar yolları infeksiyonları, akut pelvik infeksiyonlar ve toplum kökenli pnömonilerin ampirik tedavisinde endikasyon almıştır. Yakın zamanda 3 aydan büyük pediatrik hastalarda da yukarıda belirtilen endikasyonlarda kullanım izni almıştır (1).

Ertapenemin Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteriler ile anaeroplara dahil geniş bir etki spektrumu bulunmaktadır. Ancak anyonik karakteri, lipofilik ve yüksek molekül ağırlığı özelliğinden dolayı bakterinin OprD porininden girmez. Bundan dolayı hem *Pseudomonas*'lara hem de *Acinetobacter* gibi non-fermantatif bakterilere etkinliği yoktur veya düşüktür. Bakterinin hedef moleküldeki değişiklikler ertapenem direncinde önemli rol oynar. Penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklik sonucu oluşan metisiline dirençli stafilokok türlerine etkisizdir. Ertapenem metallo- β -laktamaz ve bazı diğer karbapenemazlar hariç geniş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) ve ampC tipi β -laktamaz üretenler de dahil olmak üzere beta-laktamaz üreten Gram-negatif bakterilere oldukça etkili bulunmuştur (1, 3, 4).

Bu çalışmada GSBL üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında ertapenem duyarlılığını saptamak ve diğer antibiyotiklerle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu amaçla, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları incelenmiştir. Bakterilerin tanımlanmasında klasik yöntemlerin yanında Vitek2 (bioMérieux, Fransa) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi kullanılmıştır. Kan kültürleri Bact-Alert 3D (bioMérieux, Fransa) tam otomatik kan kültür cihazında takip edilmiştir. Her bir hastadan bir izolat çalışmaya alınmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmış ve CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine göre değerlendirilmiştir (5). Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Bakterilerin sefaklor, seftriakson/seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, amikasin, trimetoprim-sulfametaksazol, siprofloksasin, imipenem ve ertapenem duyarlılıkları incelenmiştir. GSBL varlığı seftazidim (30 μ g) ve seftazidim/seftazidim-klavulanik asit diski (30/10 μ g) kullanılarak araştırılmıştır. Her iki disk arasında 5 mm ve üzerindeki zon farkı GSBL pozitif olarak yorumlanmıştır. Standart suş olarak ATCC *E. coli* 25922 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmada 300 *E. coli* ve 90 *K. pneumoniae* suşu incelenmiştir. Bakterilerin örneklere göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. Suşların çoğu (%46) idrar kültüründen izole edilmiştir.

GSBL-pozitif *E. coli* suşunun ikisi imipeneme (%0.6), 10'u ertapeneme (%3.3) dirençli bulunmuştur. *K. pneumoniae* suşlarının ise dördü imipeneme (%4.4), 12'si ertapeneme (%13.3) dirençli görülmüştür. Toplan 390 suşun 22'sinde (%5.6) ertapenem direnci saptanmıştır. Her iki türde de imipenem dirençli suşlar aynı zamanda ertapeneme dirençli görülmüştür. Diğer antibiyotikler içinde en duyarlı olanı amikasin olarak saptanmıştır. Ancak *E. coli*'de amikasin ve piperasilin-tazobaktam duyarlılığı çok yakın bulunmuştur. Ertapeneme dirençli bulunan

Tablo 1. Bakterilerin izole edildikleri yerlere göre dağılımı.

	İdrar	Balgam/ TTA / BAL	Kan	Yara	Steril vücut sıvıları
<i>E. coli</i> (n:300)	139	68	40	32	21
<i>K. pneumoniae</i> (n:90)	42	15	13	11	9

TTA: Transtrakeal aspirasyon, BAL: Bronkoalveolar lavaj

suşların yedisi (%29) kandan, 16'sı (%67) idrardan ve biri (%4) yara yeri sürüntüsünden izole edilmiştir. Bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan Enterobacteriaceae türleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gün geçtikçe artmaktadır. MYSTIC çalışmasının 2007 verilerine göre *K. pneumoniae* suşlarının %40.5'i ve *E. coli* suşlarının %15.3'ü GSBL-pozitif bulunmuştur (6). Ülkemizde 13 merkezin katıldığı HITIT-2 sürveyans çalışmasında 2007 yılında hastanede yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL oranları %42 ve %41.4 bulunmuştur (7). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda GSBL oranları *E. coli*'de %18-34, *K. pneumoniae*'de %24-49 oranları arasında bulunmuştur (8, 9, 10).

Geniş spektrumlu beta-laktamazlar plazmidler aracılığı ile aktarılırken beraberinde diğer antimikrobiyel direnç genleri de aktarılabilir. Bu da çoklu dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasını sağlamak ve GSBL-pozitif patojenlerin tedavisinde seçenekleri azaltmaktadır. GSBL salgılayan bakterilerde uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı mortalite oranı uygun antibiyotik alanlara göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (11). Karbapenemler günümüzde en geniş etki spektrumuna sahip antibakteriyellerdir. İmipenem ve meropenem, GSBL salgılayan Gram-negatif bakteriyel infeksiyonların

tedavisinde ve ayrıca empirik olarak ciddi sepsis infeksiyonlarında sıklıkla tercih edilmektedir. Yıllar içinde GSBL-pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının artması ile beraber karbapenem kullanımı artmış, doğru orantılı olarak karbapenem dirençli bakteriler özellikle non-fermantatif kökenler (*Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp.) hızla artarak tedavide ciddi problemlere neden olmuşlardır. Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistem (EARSS) 2007 verilerine göre, Türkiye'de karbapeneme dirençli *P. aeruginosa* oranı %31, *Acinetobacter* oranı %48 bulunmuştur (12). Ertapenem non-fermantatif bakterilere etkisi sınırlı olduğu için, çoklu dirençli GSBL-pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* infeksiyonlarının tedavisinde güçlü bir alternatif olabilir.

GSBL salgılayan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında ertapenem duyarlılığını saptamaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Ertapenem ve diğer karbapenemlere direnç saptanmayan çalışmalar olduğu gibi (3, 13, 14); düşük düzeyde direnç saptanan çalışmalar da mevcuttur (4, 15). Çalışmamızda GSBL-pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında ertapenem duyarlılığı, sırasıyla, % 97 ve % 87 bulunmuştur. Lee ve arkadaşları (4), toplum kökenli bakteriyemi etkenlerinde ertapenem duyarlılığını araştırmışlar ve izolatların %80.5'ini duyarlı bulmuşlardır. İntra-abdominal infeksiyonlardan izole edilen aerobik ve fakültatif aerobik Gram-negatif basillerin antibiyotik duyarlılıklarının incelendiği SMART çalışmasının 2003-2007 verilerine göre GSBL-pozitif *E. coli*'de ertapenem duyarlılığı %94.7 iken GSBL-pozitif *K. pneumoniae*'de %100 bulunmuştur (16). İdrardan izole edilen GSBL-pozitif Gram-negatif bakterilerin ertapenem duyarlılığının incelendiği diğer çalışmada ertapenem en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur (14). Yaptığımız çalışmada da izole edilen etkenlerin çoğunun (%46) idrardan elde edildiği göz önüne alınırsa diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Tunç-

Tablo 2. GSBL-pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları (%).

	CEC	CRO/ CAZ	FEP	TZP	AK	SXT	CIP	IPM	ERT
<i>E. coli</i> (n: 300)	98	78	91	26	25	83	86	0.6	3
<i>K. pneumoniae</i> (n: 90)	98	92	76	59	32	74	64	4	13

CEC: Sefaklor, CRO: Seftriakson, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, TZP: Piperasilin-tazobaktam, AK: Amikasin, SXT: Trimetoprim-sulfametaksazol, CIP: Siprofloksasin, IPM: İmipenem, ERT: Ertapenem.

can ve ark (17), hastane kaynaklı *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında ertapenem direnci saptamamışlardır. *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Proteus* türlerinde ertapenem direncinin araştırıldığı diğer çalışmada GSBL-pozitif dört suşta (%3) ertapenem direnci görülmüştür (15). Kiremitçi ve ark (18), yaptıkları çalışmada GSBL-pozitif bakterilerde %2.5 oranında ertapenem direnci bildirilmiştir.

GSBL salgılayan Gram-negatif etkenlere yönelik ertapenemin duyarlılığının incelendiği pek çok in vitro çalışma olmakla beraber; yapılan klinik çalışmalarda Gesser ve arkadaşları (19), Enterobacteriaceae ailesi etkenlerinin neden olduğu ciddi infeksiyonlarda ertapenemin klinik yanıtlarını toplamışlar ve ertapenemin komplike üriner infeksiyonlarda %91, derin doku infeksiyonlarında %85, toplum kökenli pnömonilerde %95 oranında klinik başarı elde edildiğini rapor etmişlerdir. Lye ve arkadaşları (20), çoklu ilaç dirençli 47 olgunun (%79 GSBL-pozitif) ertapenem ile yapılan tedavisinde %96 klinik cevap almışlardır.

GSBL salgılayan bakterilerde karbapenem dışında diğer antibiyotiklere yüksek düzeyde direnç oranları görülmektedir. Çalışmamızdaki suşların diğer antimikrobiallere duyarlılıkları tablo 2'de görülmektedir. Karbapenem dışında en etkili antibiyotik amikasin olduğu saptanmıştır. Bu da amikasinin GSBL-pozitif olduğu bilinen patojenlerin neden olduğu infeksiyonlarda uygun bir empirik ajan olabileceğini düşündürmektedir. Mody ve ark. (13), yaptığı çalışmada da amikasin diğer antimikrobialler içinde en etkili ajan olarak bulunmuştur. Çalışmamızda amikasinden sonra en duyarlı antibiyotik piperasilin-tazobaktam olduğu görülmüştür. *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının piperasilin-tazobaktama direnç oranları %26 ve %59 bulunmuştur. Gür ve arkadaşlarının (7) yaptıkları HITIT 2 çalışmasına göre GSBL-pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de piperasilin-tazobaktama %28 ve %38 oranında direnç saptanmıştır. GSBL-pozitif bakterilerde özellikle kinolonlara karşı yüksek direnç oranları görülmektedir (21). Tunçcan ve ark (17) yaptıkları çalışmada hastane kaynaklı *E. coli* izolatlarında siprofloksasin direnci %50 bulunmuştur. HITIT-2 sörveyans çalışmasında ise siprofloksasin direnci GSBL-pozitif *E. coli*'de %84.2 saptanmıştır (7). Çalışmamızda ise hastane ya da toplum kaynaklı ayrımı yapmadan incelenen *E. coli* izolatlarında siprofloks-

asin direnci *E. coli*'de %86, *K. pneumoniae*'de %64 bulunmuştur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hem toplum hem de hastane kaynaklı GSBL-pozitif izolatların arttığı görülmekle beraber karbapenemlere direncin yüz güldürücü seviyede kaldığı görülmüştür. EARSS 2007 verilerine göre Türkiye'de *K. pneumoniae*'de 3. kuşak sefalosporinlere %46 oranında direnç saptanırken, karbapenemlere %2.2 direnç görülmüştür (12). HITIT-2 sörveyans çalışmasında *E. coli*'de imipenem görülmeyenken *K. pneumoniae*'de %1 direnç bulunmuştur (7). Çalışmamızda imipenem direnci *E. coli* izolatlarında %0.6 iken *K. pneumoniae*'de %4 olarak saptanmıştır.

Son zamanlarda *Klebsiella pneumoniae* karbapenamaz (KPC) salgılayan mikroorganizmalar gerek sınırlı tedavi seçenekleri gerekse infeksiyon kontrol önlemleri açısından tehdit oluşturmaktadır. Her ne kadar KPC üretimi rutin antibiyogram testlerinde saptanamıyorsa da karbapenem MIK \geq 2 μ l olduğu durumlarda şüphelenmek gerekmektedir. Ancak bu suşlar karbapenemlere her zaman dirençli görülmeyebilir. Rutin antibiyogramda karbapenem duyarlı görülürken geniş spektrumlu sefalosporinlerle beraber ertapenem orta duyarlı veya dirençli görüldüğü zaman KPC'den şüphelenmek gerekmektedir (21). Yaptığımız çalışmada *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının sekizerinde karbapenem direnci saptanmazken ertapenem direncinin saptanması olası KPC salgılayan suş olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda özellikle *K. pneumoniae* suşlarında görülen yüksek direnç oranları bu mekanizmaya bağlı olabilir. Ancak KPC dışında diğer direnç mekanizmaları (porin kaybı ve ampC beta-laktamaz üretimi gibi) da bu dirence yol açabilir. Direnç mekanizmalarını aydınlatılmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, ertapenem geniş etki spektrumu olması, günde tek doz uygulanım kolaylığı, IV kullanım yanında IM uygulanabilmesi ve yan etkilerini düşük olması, maliyet-etkin olması nedeniyle avantajlı bir konuma sahiptir. İmipenem ve meropenem kullanımına bağlı oluşan karbapenem dirençli non-fermantatif patojenlerin azaltılmasında avantaj sağlayabilir. Her ne kadar in vitro çalışmalarda etkin görülmesine karşın daha geniş in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan in vitro çalışmalarda oldukça duyarlı görünen ertapenemin diğer antibiyotikler-

de olduğu gibi antibiyogram sonucuna göre ve akılcı kullanılması elimizdeki gücün kısa sürede tükenmemesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Saba R, Usluer G. Ertapenem FLORA 2008; 13(ek5): 3-19
2. Acuna C. Ertapenem, the first group 1 carbapenem. Drugs of Today 2005; 41(suppl A): 1-16
3. Hernandez JR, Velasco C, Romero L, Martinez- Martinez L, Pascual A. Comparative in vitro activity of ertapenem against extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated in Spain Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 457-9
4. Lee SC, Huang SS, Lee CW, Fung CP, Lee N, Shien WB, Siu LK Comparative antimicrobial susceptibility of aerobic and facultative bacteria from community-acquired bacteremia to ertapenem in Taiwan. BMC Infect Dis. 2007;7:79
5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 18th Informational Supplement, M100-S18, CLSI, Wayne (2008)
6. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, Ulu-soy S, Yaman A, Yuce A, Zarakolu P; Turkish MYSTIC Study Group Susceptibility of bacterial isolates from Turkey-a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program J Chemother. 2007 Dec;19(6):650-7
7. Gür D, Gülay Z, Hitit 2 Sürveyans Çalışma Grubu Gram negatif hastane izolatlarında antibiyotiklere direnç- Hitit-2 sürveyans çalışmasının sonuçları (2007) [p05-15] In: 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. Antalya 2009: 196
8. 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):175-182
9. 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):155-160
10. 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
11. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001; 39(6): 2206-12
12. M Souli, I Galani, H Giamarellou Emergence of Extensively Drug-Resistant and Pandrug-Resistant Gram-Negative Bacilli in Europe EUROSURVEILLANCE 2008; 13(47): pii: 19045
13. Mody RM, Erwin DP, Summers AM, Carrero HA, Selby EB, Ewell AJ, Moran KA. Ertapenem susceptibility of extended-spectrum β -lactamase producing organisms Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2007; 6:6
14. Tamayo J, Orden B, Cacho J, Cuadros J, Gomez-Garcés JL, Alos JJ. Activity of ertapenem and other antimicrobials against ESBL-producing enterobacteria isolated from urine in patients from Madrid Rev Esp Quimioter 2007; 20(3): 334-8
15. Karaoğlan İ, Zer Y, Süner A, Namıdurdu M. Bazı Enterobacteriaceae türlerine ertapenemin in-vitro etkinliği ANKEM Derg 2008; 22(4): 183-7
16. Guembe M, Cercenado E, Alcalá L, Marin M, Insa R, Bouza E. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections: results from the SMART studies 2003-2007. Rev Esp Quimioter 2008; 21(3):166-173
17. Tunçcan GÖ, Tozlu Ketten D, Dizbay M, Hızal K. Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı ANKEM Derg 2008; 22(4): 188-192
18. Kiremitçi A, Dinleyici EC, Erben N et al. : In vitro activity of ertapenem and other carbapenems against extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in a tertiary care center in Turkey, Expert Opin Pharmacother 2008; 9(9):1441-9
19. Gesser RM, McCarroll K, Teppler H, et al. Efficacy of ertapenem in the treatment of serious infections caused by Enterobacteriaceae: Analysis of pooled clinical trial data. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1253-60
20. Lye DC, Wijaya L, Chan J, Teng CP, Leo YS Ertapenem for treatment of extended-spectrum beta-lactamase producing and multidrug-resistant Gram-negative bacteraemia Ann Acad Med Singapore 2008; 37: 831-4
21. Nordmann P, Cuzon G, Naas T The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing bacteria Lancet Infect Dis 2009; 9: 228-36