

KISA BİLDİRİ:
ESCHERICHIA COLI VE KLEBSIELLA SP. KLİNİK İZOLATLARINDA
GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ SIKLIĞININ VE
ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI*

SHORT COMMUNICATION:
 INVESTIGATION OF THE FREQUENCY OF EXTENDED SPECTRUM
 BETA-LACTAMASES AND ANTIBIOTIC RESISTANCE IN
 CLINICAL ISOLATES OF *ESCHERICHIA COLI* AND *KLEBSIELLA SP.*

Fahriye EKŞİ¹, Gönenç ÖZER¹, İclal BALCI¹

ÖZET: Bu çalışma, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* sp. suşlarındaki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığını araştırmak ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumlarını belirlemek amacıyla planlanmıştır. İdrar, kan, bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat, yara/abse, beyin omurilik sıvısı ve boğaz sürüntüsü örneklerinden klasik yöntemlerle izole edilen ve tanımlanan 78 *E.coli* ve 40 *Klebsiella* sp. izolatu çalışmaya alınmıştır. GSBL aktivitesi çift disk sinerji yöntemi ile araştırılmıştır. İzole edilen suşların çeşitli antibiyotiklere direnç durumları CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. *E.coli* suşlarının 25'inde (%32.1) ve *Klebsiella* sp. suşlarının 18'inde (%45) GSBL aktivitesi pozitif bulunmuştur. GSBL oluşturan *E.coli* ve *Klebsiella* sp. suşları için antibiyotik direnç oranları sırasıyla; siprofloksasine %76 ve %5.6, trimetoprim/sülfametoksazole %68 ve %55.6, gentamisine %64 ve %77.8, piperasilin/tazobaktama %28 ve %50, sefoksitine %0 ve %5.6 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar GSBL oluşturmayan *E.coli* ve *Klebsiella* sp. suşları için sırasıyla; amoksisilin/klavulanik aside %58.5 ve %63.6, trimetoprim/sülfametoksazole %54.7 ve %40.9, piperasilin/tazobaktama %41.5 ve %54.5, siprofloksasine %35.8 ve %4.5, gentamisine %18.9 ve %45.5, sefotaksime %15.1 ve %50, seftazidime %13.2 ve %36.4, aztreonama %13.2 ve %54.5, seftriaksona %11.3 ve %50, sefoksitine %7.5 ve %4.5 olarak belirlenmiştir. İzole edilen bütün suşların meropeneme duyarlı olduğu saptanırken, en etkili ikinci antibiyotiğin sefoksitin olduğu görülmüştür. Sonuç olarak olası tedavi başarısızlığını ve dirençli bakterilerin seçimini önlemek amacıyla, klinik örneklerden etken olarak izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinde rutin antibiyotik duyarlılık testlerine ek olarak GSBL varlığının araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, antibiyotik direnci.

*7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler Toplantısı (13-15 Nisan 2006, Crowne Plaza, İstanbul)'nda poster olarak sunulmuştur.

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep. (fahriyeeksi@hotmail.com)

ABSTRACT: The aim of this study was to detect the presence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* sp. and to determine in vitro antibiotic resistance of these strains. A total of 78 *E.coli* and 40 *Klebsiella* sp. strains isolated from urine, blood, bronchoalveolar lavage, tracheal aspirate, abscess, cerebrospinal fluid and throat swab samples, and identified by conventional methods were included in the study. ESBL activity was screened with double disk synergy test. Antibiotic susceptibilities of the clinical isolates were determined by disc diffusion method using CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) guidelines. ESBL production was found positive in 25 (32.1%) *E.coli* and 18 (45%) *Klebsiella* isolates. The resistance rates of ESBL producing *E.coli* and *Klebsiella* strains were as 76% and 5.6% for ciprofloxacin, 68% and 55.6% for trimethoprim/sulfamethoxazole, 64% and 77.8% for gentamicin, 28% and 50% for piperacillin/tazobactam, 0% and 5.6% for cefoxitin, respectively. In ESBL negative isolates of *E.coli* and *Klebsiella* sp. these rates were found as follows; 58.5% and 63.6% for amoxicillin/clavulanate, 54.7% and 40.9% for trimethoprim/sulfamethoxazole, 41.5% and 54.5% for piperacillin/tazobactam, 35.8% and 4.5% for ciprofloxacin, 18.9% and 45.5% for gentamicin, 15.1% and 50% for cefotaxime, 13.2% and 36.4% for ceftazidime, 13.2% and 54.5% for aztreonam, 11.3% and 50% for ceftriaxone, 7.5% and 4.5% for cefoxitin, respectively. While all isolates were susceptible to meropenem, cefoxitin was the second most effective antibiotic. It was concluded that ESBL determination should be added to routine antibiotic susceptibility testing in members of *Enterobacteriaceae* isolates in order to prevent the selection of resistant bacteria and treatment failure.

Key words: *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., extended spectrum beta-lactamase, antibiotic resistance.

GİRİŞ

Enterobacteriaceae üyelerinde görülen direncin en önemli kaynağı beta-laktamaz enzimleridir. Beta-laktamazlar, en çok gram negatif bakteriler tarafından sentezlenen, dizi analizleri benzediği için penisilin bağlayıcı proteinlerden türediğine inanılan ve beta-laktam halkası taşıyan antibiyotiklere karşı dirence neden olan enzimlerdir¹. Günümüzde 300'den fazla beta-laktamaz tanımlanmıştır². Bazı mikroorganizmalar beta-laktamazları doğal kromozomal bir enzim olarak salgılamakta bazıları bakteriler arasında aktarılabilen plazmidler aracılığı ile salgılamaktadır¹. Özellikle TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi beta-laktamazlardan köken alan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ilk kez 1983 yılında *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tanımlanmış, daha sonra birçok *Enterobacteriaceae* üyesinde de gösterilmiştir. Günümüzde TEM 3-69, SHV 2-24 olmak üzere 90 civarında GSBL bulunmaktadır³⁻⁵. Çeşitli ülke, bölge ve hastanelere göre GSBL üreten enterobakterilerin oranı <%1 ile %74 arasında değişmektedir⁶.

Plazmid kontrolündeki GSBL'ler, sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonam gibi yeni kuşak beta-laktamlara direnç oluştururken, sefoksitin, sefotetan ve beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdırlar. GSBL'leri kodlayan plazmidler çoğu kez aminoglikozid direnç genlerini de taşıdıklarından, bu izolatlar ilaçlara çoklu direnç gösterir². Bununla birlikte GSBL pozitif suşlar geniş spektrumlu sefalosporinlere ve monobaktamlara dirençli oldukları halde, rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde duyarlı olarak saptanabilmektedir. Hem çoklu direnç hem de rutin testlerde saptanan bu yalancı duyarlılık sonuçları

nedeniyle tedavide başarısızlıklarla karşılaşmaktadır^{7,8}. Bu nedenlerden dolayı GSBL üreten suşların rutin laboratuvarlarda araştırılması ve klinisyene bildirilmesi gerekmektedir².

Bu çalışmada, Gaziantep Üniversitesi Hastanesi'nde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* sp. suşlarında GSBL sıklığının belirlenmesi ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2005-Şubat 2006 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden klasik yöntemlerle izole edilen ve tanımlanan 78 *E.coli* ve 40 *Klebsiella* sp. suşu alındı. Toplam 118 suşun 60'ı (%50.8) poliklinik, 58'i (%49.2) ise servis hastalarına ait izolatlardı. *E.coli* suşlarının 66'sı idrar, 5'i kan kültürü, 3'ü yara, 2'si bronkoalveolar lavaj (BAL), 1'i trakeal aspirat, 1'i de abse örneğinden; *Klebsiella* sp. suşlarının ise 17'si idrar, 16'sı kan kültürü, 2'si yara, 2'si beyin omurilik sıvısı (BOS), 2'si boğaz ve 1'i de trakeal aspirat örneğinden izole edilmişti.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) aktivitesi çift disk sinerji yöntemi ile tarandı. Mueller-Hinton agar besiyerine McFarland 0.5 bulanıklıkta hazırlanan bakteri süspansiyonlarından ekim yapıldıktan sonra, ortaya 20+10 µg'lık amoksisilin/klavulanik asit (AMC) diski ve bunun çevresine merkezden merkeze uzaklıkları 30 mm olacak şekilde her biri 30 µg'lık seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO), aztreonam (ATM) ve sefotaksim (CTX) diskleri yerleştirildi. CAZ, CRO, ATM ve CTX diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun AMC diskiye doğru genişlemesi, GSBL aktivitesinin varlığı lehine kabul edildi. Testin negatif olması durumunda, diskler arası uzaklık 20 mm'ye indirilerek test yinelendi⁹⁻¹¹. Ayrıca izole edilen suşların sefotaksim (CTX), seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO), aztreonam (ATM), amoksisilin/klavulanik asit (AMC), siprofloksasin (CIP), trimetoprim/sülfametoksazol (SXT), piperasilin/tazobaktam (TPZ), gentamisin (CN), sefoksitin (FOX) ve meropeneme (MEM) (Bioanalys, Ankara) direnç durumları CLSI'nin önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer standart disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlendi¹². Orta duyarlı olarak bulunan suşlar dirençli olarak değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi, Ki kare ve Fisher exact test ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda 78 *E.coli* suşunun 25'inde (%32.1), 40 *Klebsiella* sp. suşunun 18'inde (%45) GSBL aktivitesi pozitif olarak saptanmıştır. Toplam 118 suş içinde GSBL pozitif saptanan suşların 18'inin (%30) poliklinik, 25'inin (%43) ise serviste yatan hasta örneklerine ait izolatlar olduğu tespit edilmiştir. GSBL varlığı açısından klinik ve servis suşları arasında istatistiksel açıdan fark gözlenmemiştir ($p=0.139$). GSBL oluşturan ve oluşturmayan suşların çeşitli antibiyotiklere direnç durumları sırasıyla Tablo I ve Tablo II'de gösterilmiştir.

GSBL oluşturan ya da oluşturmayan bütün suşların meropeneme duyarlı olduğu tespit edilirken, en etkili ikinci antibiyotiğin sefoksitin olduğu görülmüştür. GSBL oluşturan ve oluşturmayan *E.coli* suşlarının siprofloksasin ve gentamisine

direnç oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (sırasıyla; %76 ve %35.8; %64 ve %18.9; $p < 0.05$). GSBL oluşturan ve oluşturmeyan *Klebsiella* sp. suşlarının gentamisine direnç oranları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıdır (%77.8 ve %45.5; $p < 0.05$). GSBL oluşturan ve oluşturmeyan *E.coli* ve *Klebsiella* sp. suşlarının diğer antibiyotikler açısından direnç oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo I. GSBL Oluşturan *E.coli* ve *Klebsiella* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Durumları

Suşlar (n)	CIP Sayı (%)	SXT Sayı (%)	CN Sayı (%)	TPZ Sayı (%)	FOX Sayı (%)	MEM Sayı (%)
<i>E.coli</i> (25)	19 (76)	17 (68)	16 (64)	7 (28)	0	0
<i>Klebsiella</i> sp. (18)	1 (5.6)	10 (55.6)	14 (77.8)	9 (50)	1 (5.6)	0

CIP: Siprofloksasin, SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol, CN: Gentamisin, TPZ: Piperasilin/tazobaktam, FOX: Sefoksitin, MEM: Meropenem.

Tablo II. GSBL Oluşturmeyan *E.coli* ve *Klebsiella* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Durumları

Suşlar (n)	AMC n (%)	SXT n (%)	TPZ n (%)	CIP n (%)	CN n (%)	CTX n (%)	CAZ n (%)	ATM n (%)	CRO n (%)	FOX n (%)	MEM n (%)
<i>E.coli</i> (53)	31 (58.5)	29 (54.7)	22 (41.5)	19 (35.8)	10 (18.9)	8 (15.1)	7 (13.2)	7 (13.2)	6 (11.3)	4 (7.5)	0
<i>Klebsiella</i> sp. (22)	14 (63.6)	9 (40.9)	12 (54.5)	1 (4.5)	10 (45.5)	11 (50)	8 (36.4)	12 (54.5)	11 (50)	1 (4.5)	0

AMC: Amoksisilin/klavulanik asit, SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol, TPZ: Piperasilin/tazobaktam, CIP: Siprofloksasin, CN: Gentamisin, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, ATM: Aztreonam, CRO: Seftriakson, FOX: Sefoksitin, MEM: Meropenem.

TARTIŞMA

Antibiyotik direnci, gerek toplum gerekse hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde giderek artan bir sorundur. Yeni antibakteriyel ilaçların tedaviye girmesi, kaçınılmaz olarak bunlara dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkması ile sonlanmaktadır⁵. Günümüzde yoğun bakım ünitelerinde ve immün sistemi baskılanmış hasta sayılarındaki artış nedeniyle yoğun antibiyotik kullanımı ve gıda endüstrisinde antibiyotik uygulamasına bağlı olarak mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci de giderek artmaktadır¹³.

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de son yıllarda GSBL salgılayan *Enterobacteriaceae* üyelerinin etken olduğu enfeksiyonlar artış göstermektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, *Klebsiella* sp. izolatlarında %15.9-55.5, *E.coli* izolatlarında ise %8.7-32 arasında değişen oranlarda GSBL pozitifliği tespit edilmiştir¹⁴⁻¹⁸. Çalışmamızda *E.coli* suşlarında GSBL pozitifliği %32.1, *Klebsiella* sp. suşlarında ise %45 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalardaki farklı oranlar, antibiyotik kullanım alışkanlıkları ve çalışılan hasta gruplarının farklılığına bağlı olabilir; ancak çalışmamızda saptanan değerler de bu oranlarla uyumludur.

Değişik ülkelerdeki oranlar incelendiğinde; Avrupa genelinde yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Klebsiella* türlerinin %20-25'inde GSBL varlığı saptanırken, Fransa'da bu oran %30-40 olarak bulunmuştur³. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada *E.coli* ve *Klebsiella* izolatlarının sırasıyla %11 ve %13'ünde GSBL saptanmıştır¹⁹. İran'da ise *K.pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliği %44.5 olarak bildirilmiştir²⁰.

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda imipeneme karşı düşük oranda da olsa direnç tespit edilmiştir^{14,21}. Bizim çalışmamızda, tüm izolatların meropeneme duyarlı olduğu görülmüş ve sefoksitin duyarlılığının da yüksek olduğu (%95) bulunmuştur. GSBL oluşturan *E.coli* suşlarında siprofloksasin ve gentamisine yüksek oranda (sırasıyla; %76 ve %64) direnç tespit edilmiş, bu oranlar GSBL oluşturmayan *E.coli* suşlarının aynı antibiyotiklere karşı direnç oranlarına (sırasıyla; %35.8 ve %18.9) göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Benzer olarak GSBL oluşturan *Klebsiella* sp. suşlarında da siprofloksasin direnci (%77.8), GSBL oluşturmayan suşlara göre (%45.5) anlamlı olarak yüksektir ($p<0.05$).

GSBL üretiminden sorumlu olan plazmidler, aynı zamanda aminoglikozidler, trimetoprim/sülfametoksazol, kloramfenikol ve tetrasiklin gibi antibiyotiklere ait direnç genlerini de taşırlar²². Ülkemizde yapılan çalışmalarda GSBL oluşturan bakterilerde aynı zamanda aminoglikozid direnci de gözlenmiştir^{11,14}. Çalışmamızda aminoglikozidlere karşı saptanan direncin bu nedenden kaynaklandığı düşünülmüştür. *E.coli*'nin çoklu antibiyotik dirençli (Mar) mutantları tetrasiklin, kloramfenikol, penisilinler, sefalosporinler, puromisin, nalidiksik asit, rifampin ve florokinolonlara dirençlidir^{23,24}. Çalışmamızda *E.coli* suşlarında saptanan yüksek siprofloksasin direnci, çoklu antibiyotik dirençli *E.coli* mutantlarının varlığına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, direnç nedeniyle tedavi başarısızlıklarının en aza indirgenmesi için GSBL üreten suşların çift disk sinerji testi gibi rutinde uygulanması kolay olan bir yöntemle saptanması, antibiyotik direnç profillerinin bilinmesi, antibiyotiklerin dikkatle, uygun süre ve dozlarda kullanımının sağlanması ve denetlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla her hastanede enfeksiyon kontrol komitelerinin kurulması ve etkin bir çalışma yürütmesi gerekliliğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933-51.
2. Gür D. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları, s: 31-41. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (ed), Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. 2003, 1.Baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
3. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 557-84.
4. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995, 39:1211-33.
5. Gülay Z. Antibiyotik duyarlılık testlerinin yorumu. Toraks Derg, 2002; 3: 75-88.
6. Bal Ç. Beta-laktamaz testleri ve rutinde kullanımları. Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Toplantısı. 11-12 Nisan 1997, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No: 33. İstanbul.

7. Katsanasis GP, Spargo J, Ferraro MJ, Sutton L, Jacoby GA. Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended spectrum beta-lactamases. J Clin Microbiol 1994, 32: 691-6.
8. Vercauteren E, Descheemaeker P, Leven M, Sanders CC, Goossens H. Comparison of screening methods for detection of extended-spectrum beta-lactamases and their prevalence among blood isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp in a Belgian teaching hospital. J Clin Microbiol 1997, 35: 2191-7.
9. Thomson KS, Sanders CC. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae*: comparison of the double-disk and three dimensional tests. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:1877.
10. Yıldız Ü, Durmaz G, Us T, Akgün Y. Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan enterik bakterilerin meropenem, imipenem, sefodizim ve sefepim duyarlılıkları. Enfeksiyon Derg 2000; 14: 373-7.
11. Tünger Ö, Sürücüoğlu S, Özbakkaloğlu B, Gazi H. Toplum kökenli ve nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Mikrobiyol Bül 2001, 35: 351-7.
12. Gür D, Bal Ç, Gülay Z. Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları. Onbeşinci Bilgi Eki (CLSI), M100-S15, 2005. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
13. Demirtürk N, Demirdal T. Antibiyotiklerde direnç sorunu. Kocatepe Tıp Dergisi 2004; 5:17-21.
14. Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş İ, Mamikoğlu L. Hastane enfeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. Enfeksiyon Derg 1999;13: 515-20.
15. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C. Hastane kaynaklı gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Enfeksiyon Derg 2002;16:175-8.
16. Şahin İ, Kaya D, Öksüz Ş, Okay A, Şencan İ, Öztürk E. Klinik örneklerden izole edilen gram-negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik duyarlılığı. Enfeksiyon Derg 2003;17: 45-8.
17. Özsoy MF, Pahsa A, Yıldırım A, Erdemoğlu A, Emekdaş G, Öncül O. *Klebsiella* ve *Escherichia coli* suşlarında beta-laktam antibiyotiklere direnç ve "genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz" sıklığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2001, 31: 46-53.
18. Leblebicioğlu H, Nas Y, Eroglu C, Sunbul M, Esen S, Gunaydin M. Detection of extended spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. J Chemother 1999;11: 103-6.
19. Ho PL, Tsang DN, Que TL, Ho M, Yuen KY. Comparison of screening methods for detection of extended-spectrum beta lactamases and their prevalence among *Escherichia coli* and *Klebsiella* sp. in Hong Kong. APMIS 2000; 108: 237-40.
20. Feizabadi MM, Etemadi G, Yadegari D, Rahmati M, Shabanpoor S, Bokaei S. Antibiotic-resistance patterns and frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Tehran. Med Sci Monit 2006; 12: BR362-5.
21. Gülay Z, Amyes SGB, Yuluğ N. Hastane enfeksiyonlarından soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* suşlarının beta-laktam antibiyotiklere duyarlılığının ve beta-laktamaz tiplerinin incelenmesi. Mikrobiyol Bül 1996; 39: 1-11.
22. Fernandez-Rodríguez A, Canton R, Perez-Diaz JC, Martnez-Beltran J, Picazo JJ, Baquero F. Aminoglycoside modifying enzymes in clinical isolates harboring extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1992, 36: 2536-8.
23. Gür D. Gram-negatif bakterilerde direnç mekanizmaları, s: 25-32. Arman D, Leblebicioğlu H (ed), Enfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi-9: Hastane Enfeksiyonu Etkeni Gram-Negatif Mikroorganizmalar ve Direnç Sorunu. 2004, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
24. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: Target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1109-17.