**Özgün Çalışma/Original Article** *Mikrobiyol Bul 2011; 45(1): 28-35*

# Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. Suşlarının Ertapenem ve Diğer Karbapenemlere Karşı Duyarlılıklarının Araştırılması*

# Investigation of the Susceptibilities of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Strains to Ertapenem and Other Carbapenems

Çiğdem KUZUCU[1], Funda YETKİN[2], Sündüz GÖRGEÇ[1], Yasemin ERSOY[2]

[1] İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.
[1] *Inonu University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Malatya Turkey.*

[2] İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.
[2] *Inonu University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Malatya, Turkey.*

* *Bu çalışma 3.Türkiye EKMUD Kongresi (12-16 Mayıs 2010, Ankara)'nde poster olarak sunulmuştur.*

*Geliş Tarihi (Received): 21.06.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 24.09.2010*

## ÖZET

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarıyla oluşan enfeksiyonlar ciddi bir sorun teşkil etmekte olup, bunların tedavisinde sıklıkla karbapenemler kullanılmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda karbapenemlere dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* spp. enfeksiyonları görülmektedir. Bu çalışmada, GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* spp. klinik izolatlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Ocak 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında hastanede yatan ve polikliniklere başvuran hastalara ait 208 idrar, 16 kan, 26 yara, 17 steril vücut sıvısı, dört trakeal aspirat ve yedi diğer örneklerden izole edilen GSBL pozitif 239 *E.coli*, 28 *Klebsiella pneumoniae* ve 11 *Klebsiella oxytoca* suşu dahil edilmiştir. Bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler kullanılmış; antibiyotik duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" standartlarına göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır. İzolatların GSBL üretimi çift disk sinerji yöntemiyle araştırılmış, şüpheli olgularda sefotaksim-klavulanik asit E test şeritleri (BioMerieux, Fransa) kullanılmıştır. Karbapeneme dirençli suşlarda CLSI tarama kriterlerine göre modifiye Hodge testi çalışılmış ve ertapenem (Etest®, BioMerieux, Fransa), imipenem ve meropenem (M.I.C. Evaluator Strips, Oxoid, İngiltere) için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri belirlenmiştir. Çalışılan tüm suşlar (278/278; %100) ami-

*İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Çiğdem Kuzucu, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye. Tel (Phone): +90 532 572 6042, E-posta (E-mail): ckuzucu@inonu.edu.tr*

kasine duyarlı bulunmuş; imipenem/meropenem duyarlılığı %99.3 (276/278), ertapenem duyarlılığı %98.6 (274/278) olarak saptanmıştır. *E.coli, K.pneumoniae* ve *K.oxytoca* suşları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; ertapenem duyarlılığı sırasıyla %99.2, %96.4 ve %90.9, imipenem/meropenem duyarlılığı ise sırasıyla %100, %96.4 ve %90.9 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda iki *E.coli*, bir *K.oxytoca* ve bir *K.pneumoniae* suşunda karbapenem direnci saptanmıştır. İki *Klebsiella* spp. suşu çalışılan tüm karbapenemlere dirençli bulunmuş (MİK > 32 µg/ml); iki *E.coli* suşunun ertapeneme dirençli (MİK > 32 µg/ml), ancak imipenem (MİK= 0.25 µg/ml) ve meropeneme (MİK= 0.5 µg/ml) duyarlı olduğu izlenmiştir. Karbapeneme dirençli olan dört suşta modifiye Hodge testi ile karbapenemaz üretimi gösterilmiştir. Sonuç olarak, son yıllarda karbapenemaz üreten suşların artması nedeniyle, GSBL üreten gram-negatif izolatların karbapenemaz üretimi açısından rutin olarak taranması, gerekli durumlarda doğrulama testinin yapılmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır.

***Anahtar sözcükler:*** *Ertapenem; GSBL; karbapenemaz; modifiye Hodge testi.*

## ABSTRACT

Infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. constitute severe problems. Carbapenems are commonly used to treat these infections. However, infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria show an increasing trend recently. The aim of this study was to investigate the susceptibilities of ESBL-producing *E.coli* and *Klebsiella* spp. to ertapenem and other carbapenems. A total of 239 *E.coli*, 28 *K.pneumoniae* and 11 *K.oxytoca* strains isolated from clinical specimens (208 urine, 16 blood, 26 wound, 17 sterile body fluids, four tracheal aspirates and seven others) of hospitalized patients and outpatients between January 2007-February 2008, were included to the study. The isolates were identified by conventional methods, and antibiotic susceptibility tests were performed by Kirby Bauer disc diffusion method according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standards. ESBL production was tested by double disk diffusion method. When ESBL production was indeterminate, cefotaxime-clavulanic acid E test (BioMerieux, France) was used. According to the CLSI standards modified Hodge test was performed for carbapenem resistant isolates and minimal inhibitory concentration (MIC) values were detected for ertapenem (Etest®, BioMerieux, France), imipenem and meropenem (M.I.C. Evaluator Strips, Oxoid, UK). All of the isolates were found susceptible to amikacin (278/278; 100%), whereas the susceptibility rates for imipenem/meropenem and ertapenem were 99.3% (276/278) and 98.6% (274/278), respectively. When evaluated individually, ertapenem susceptibilities of *E.coli, K.pneumoniae* and *K.oxytoca* strains were 99.2%, 96.4% and 90.9%, respectively, while these rates were 100%, 96.4% and 90.9%, respectively, for imipenem/meropenem. Carbapenem resistance was detected in two *E.coli*, one *K.oxytoca* and one *K.pneumoniae* isolates. While two *Klebsiella* spp. isolates were resistant to all of the tested carbapenems (MIC > 32 µg/ml), two *E.coli* isolates were resistant to ertapenem (MIC > 32 µg/ml) but susceptible to imipenem (MIC= 0.25 µg/ml) and meropenem (MIC= 0.5 µg/ml). Carbapenemase production was demonstrated by modified Hodge test in all of the carbapenem-resistant isolates. In conclusion, ESBL-producing gram-negative isolates should be routinely tested with a screening method for carbapenemase activity and confirmation tests should be performed in suspected cases.

***Key words:*** *Ertapenem; ESBL; carbapenemase; modified Hodge test.*

## GİRİŞ

*Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Proteus mirabilis* ve *Salmonella* türleri gibi pek çok bakteri, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimini kodlayan genlere sahiptir[1]. Avrupa'da GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* prevalansı oldukça yüksektir. GSBL üreten bakteriler sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır-

lar. Bununla birlikte son yıllarda GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan toplum kaynaklı enfeksiyonlara da rastlanmaktadır[1-3]. GSBL üreten bakterilerde özellikle florokinolonlara karşı yüksek direnç oranları bildirilmektedir. Ancak bu enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler oldukça etkindir[4].

İmipenem ve meropenem, nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp. ve GSBL üreten diğer mikroorganizmalarla oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Karbapenemlerin yeni bir grubu olan ertapenem de, imipenem ve meropeneme benzer şekilde gram-pozitif ve gram-negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı etkili olmasına karşın, *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerine karşı sınırlı etkiye sahiptir. Bununla birlikte GSBL ve/veya AmpC tipi beta-laktamaz üreten birçok *Enterobacteriaceae* üyesine karşı etkindirler[5]. *Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapenem direnci nadir olmasına rağmen son yıllarda karbapeneme dirençli veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ile gelişen enfeksiyonlar önem kazanmaya başlamıştır[6,7]. Bu çalışmada, çok ilaca dirençli GSBL pozitif gram-negatif bakterilerin, imipenem, meropenem ve ertapeneme karşı duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında hastanemiz merkez laboratuvarına gönderilen, hastanede yatan ve polikliniklere başvuran hastalara ait idrar, kan, yara, steril vücut sıvıları ve diğer klinik örneklerden izole edilmiş GSBL üreten 239 *E.coli* ve 39 *Klebsiella* spp. suşu alındı. Her bir hasta için sadece bir izolat çalışıldı.

İzolatlar konvansiyonel yöntemlerle tanımlandı ve antibiyotik duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı[8]. Çalışmada izolatların amikasin (30 µg), gentamisin (10 µg), aztreonam (30 µg), sefepim (30 µg), sefazolin (30 µg), seftriakson (30 µg), siprofloksasin (5 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), ertapenem (10 µg), piperasilin-tazobaktam (100/10 µg), sefaperazon-sulbaktam (75/30 µg) ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX; 1.25/23.75 µg) duyarlılıkları test edildi[8].

Bakterilerde GSBL varlığı çift disk sinerji testi ile saptandı[1]. Şüpheli durumlarda sefotaksim/sefotaksim-klavulanik asit E-test şeritleri (Etest®, BioMerieux, Fransa) ile doğrulama yapıldı. Karbapeneme dirençli suşlarda CLSI tarama kriterlerine göre modifiye Hodge testi çalışıldı[8]. Bu amaçla, *E.coli* ATCC 25922 suşunun 0.5 McFarland bulanıklığında standart süspansiyonu hazırlanarak serum fizyolojik ile 1/10 sulandırıldı. Mueller-Hinton agar plağının yüzeyine disk difüzyon yönteminde olduğu gibi ekildi. Plakların merkezine ertapenem (10 µg) ve meropenem (10 µg) diski yerleştirildi. Test suşları, bu diskin dört bir kenarından perifere doğru çizgi ekimi şeklinde öze ile ekildi. 35°C'de 16-18 saatlik inkübasyondan sonra diskin etrafındaki yonca görünümü veya test bakterisinin çizgisi ile inhibisyon zonunun kesişme noktasındaki üreme artışı pozitif olarak kabul edildi[8].

Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri, MİK saptama şeritleri (ertapenem için Etest®, BioMerieux, Fransa; imipenem ve meropenem için Oxoid M.I.C. Evaluator Strips, İngiltere) kullanılarak belirlendi.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 16 programı kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmamızda yer alan GSBL pozitif 239 *E.coli* ve 39 *Klebsiella* spp. suşlarının izole edildikleri örneklere göre dağılımı Tablo I'de görülmektedir. *E.coli* suşlarının 165 (%70)'i, *Klebsiella* spp. suşlarının ise 28 (%71.7)'i serviste yatan hastalardan izole edilmiştir.

GSBL pozitif *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşları, amikasine %100, imipenem ve meropeneme %99.3 ve ertapeneme %98.6 duyarlı bulunmuştur (Tablo II).

İzolatların karbapenem direnç durumları incelendiğinde; bir *K.oxytoca* ve bir *K.pneumoniae* suşunda (%0.7) imipenem ve meropenem direnci; iki *E.coli*, bir *K.oxytoca* ve bir *K.pneumoniae* olmak üzere toplam 4 (%1.4) suşta da ertapenem direnci saptanmıştır. İmipenem, meropenem ve ertapeneme dirençli suşların izole edildikleri örnekler, örneklerin gönderildiği servisler, izolatların disk difüzyon testi sonuçları ve MİK değerleri Tablo III'te verilmiştir. Karbapeneme dirençli suşlarda modifiye Hodge testi ile karbapenemaz üretimi gösterilmiştir (Resim 1).

*Tablo I. GSBL Pozitif Suşların Klinik Örneklere Göre Dağılımı*

| Klinik örnek | *E.coli* | *K.oxytoca* | *K.pneumoniae* | Toplam (%) |
|---|---|---|---|---|
| İdrar | 184 | 7 | 17 | 208 (74.9) |
| Yara | 21 | 1 | 4 | 26 (9.5) |
| Kan | 11 | 1 | 4 | 16 (5.8) |
| Steril vücut sıvısı* | 14 | 1 | 2 | 17 (6.2) |
| Diğer** | 9 | 1 | 1 | 11 (4) |
| Toplam | 239 | 11 | 28 | 278 (100) |

* Parasentez, torasentez ve safra sıvısı.

** 1 balgam, 2 aspirat, 1 dren, 3 kateter, 4 trakeal aspirat.

*Tablo II. GSBL Pozitif Suşların Antibiyotik Duyarlılıkları*

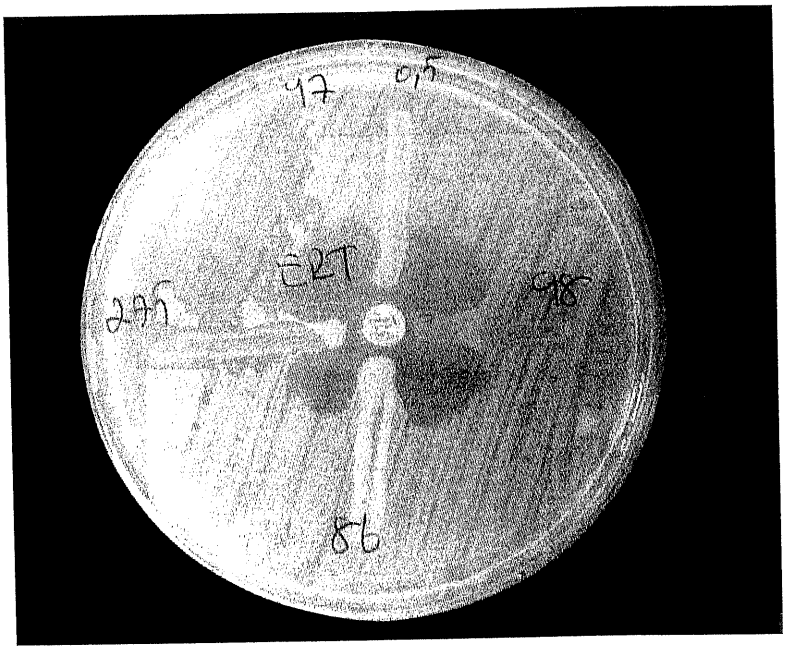
| | Duyarlı suş sayısı/çalışılan suş sayısı (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| Antibiyotik | *E.coli* | *K.pneumoniae* | *K.oxytoca* | *Toplam* |
| Amikasin | 239/239 (100) | 28/28 (100) | 11/11 (100) | 278/278 (100) |
| Gentamisin | 114/239 (47.7) | 13/28 (46.4) | 10/11 (90.9) | 137/278 (49.3) |
| CEF-SUL | 159/239 (66.5) | 11/24 (45.8) | 3/11 (27.3) | 173/273 (63.3) |
| PIP-TAZ | 142/239 (59.4) | 9/28 (32.1) | 1/11 (9) | 152/278 (54.7) |
| Siprofloksasin | 68/239 (28.4) | 15/28 (53.6) | 9/11 (81.9) | 92/278 (33.1) |
| TMP-SMX | 63/238 (26.4) | 9/26 (34.6) | 7/11 (63.6) | 79/275 (28.7) |
| Tetrasiklin | 28/210 (13.3) | 8/26 (30.7) | 6/11 (54.5) | 42/257 (16.3) |
| Ertapenem | 237/239 (99.2) | 27/28 (96.4) | 10/11 (90.9) | 274/278 (98.6) |
| İmipenem | 239/239 (100) | 27/28 (96.4) | 10/11 (90.9) | 276/278 (99.3) |
| Meropenem | 239/239 (100) | 27/28 (96.4) | 10/11 (90.9) | 276/278 (99.3) |

PIP/TAZ: Piperasilin-tazobaktam, CEF-SUL: Sefaperazon-sulbaktam, TMP-SMX: Trimetoprim-sülfametoksazol.

*Tablo III. İmipenem, Meropenem ve Ertapenem Disk Difüzyon Testi Sonuçları ve MİK (µg/ml) değerleri*

| Hasta no | Servis/örnek tipi | İzolat | İmipenem | | Meropenem | | Ertapenem | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | DD | MİK | DD | MİK | DD | MİK |
| 86 | Çocuk cerrahisi/derin yara | *K.pneumoniae* | R | 32 | R | 32 | R | 32 |
| 98 | Genel cerrahi/kan | *K.oxytoca* | R | 32 | R | 32 | R | 32 |
| 275 | Pediatri/idrar | *E.coli* | S | 0.25 | S | 0.5 | R | 32 |
| 97 | Cerrahi yoğun bakım/kan | *E.coli* | S | 0.25 | S | 0.5 | R | 32 |

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu, R: Dirençli, S: Duyarlı.



*Resim 1. Modifiye Hodge testi; ertapenem diski ile saptanan karbapenemaz pozitifliği.*

## TARTIŞMA

GSBL üreten bakteriler, çoklu ilaç direnci olan bakteriler arasında önemli yer tutarlar. Yoğun bakım ünitesinde yatma, cerrahi işlemler, kateter kullanımı, uzun süre hastanede kalma, sefalosporin ve aminoglikozid kullanımı, GSBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda risk faktörleri olarak saptanmıştır[3,9]. GSBL pozitif suşlar, nozokomiyal enfeksiyonların yanı sıra toplum kaynaklı enfeksiyonlardan da artan sıklıkla izole edilmektedir. Özellikle toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE)'ndan izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL üretim oranı dramatik olarak artmıştır[3]. Bu çalışmada da en çok idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL pozitifliği saptanmıştır (Tablo I).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, plazmid ve transpozon aracılığı ile bir başka suşa aktarılabilir. GSBL üreten bakterilerde kinolonlar, aminoglikozidler ve TMP-SMX gibi ilaçlara direnç yaygındır[10-12]. Çalışmamızda da, kinolon, TMP-SMX ve gentamisin duyarlılığı sırasıyla %33.1, %28.7 ve %49.3 olmak üzere düşük bulunmuştur. Hastanemizde 2006 yılında kan kültüründe üreyen GSBL pozitif *E.coli* izolatlarında yapılan bir çalış-

mada, 19 *E.coli* izolatının hepsi siprofloksasine dirençli bulunmuş, imipenem direnci ise gözlenmemiştir[13]. Kizirgil ve arkadaşları[14], kan kültüründen izole ettikleri GSBL pozitif bakterilerde antibiyotik duyarlılıklarını, siprofloksasin için %64, TMP-SMX için %36 ve amikasin için %89 olarak bulmuşlar; siprofloksasine dirençli suşlarda çoklu direnç gözlemişlerdir. Bu araştırıcılar, karbapenem olarak sadece meropenemi çalışmışlar ve en etkili antibiyotiğin meropenem olduğunu bildirmişlerdir.

Karbapenemler, GSBL üreten bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlardır. Kinolonlar ise, ÜSE gibi daha az önem arz eden enfeksiyonların tedavisinde önerilmektedir[15]. İn vitro çalışmalarda GSBL pozitif bakterilerin karbapenemlere oldukça duyarlı oldukları görülmektedir[4,16-18]. Grup 1 karbapenem olan ertapenem gram-pozitif ve gram-negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı etkindir. İntraabdominal enfeksiyonlar, toplum kaynaklı pnömoni, cilt enfeksiyonları, komplike ÜSE gibi pek çok enfeksiyonda günde tek doz olarak uygulanmaktadır[5,19-22]. Alhambra ve arkadaşları[23], ÜSE'den izole edilen *Enterobacteriaceae* üyesi 482 bakterinin tümünün ertapenem ve imipeneme duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Fuchs ve arkadaşları[24] gram-pozitif ve gram-negatif 5558 klinik izolatta ertapenem ve imipenem aktivitesine bakmışlar, *Enterobacteriaceae* ailesinde ertapenemin aktivitesini imipenemden daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda, GSBL pozitif *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının imipenem ve meropenem duyarlılığı %99.3, ertapenem duyarlılığı %98.6 olarak bulunmuştur.

Karbapenem direncine katkıda bulunan çeşitli beta-laktamazlar bulunmaktadır. Bu enzimler ilk olarak karbapeneme dirençli *Serratia marcescens* ve *P.aeruginosa*'da tanımlanmış ve daha sonra diğer gram-negatif basillere yayılmıştır[25]. Karbapenemleri hidroliz eden Sme, IMI, NMcA ve GES-2 beta-laktamazları nadir görülmesine karşın *K.pneumoniae* karbapenemazları (KPC) hızla yayılmaktadır[7,26-28]. Ülkemizde de ilk olarak Aktas ve arkadaşları[29] tarafından nöroblastomalı bir çocuğun kan kültüründen IMP-1 üreten imipeneme dirençli *K.pneumoniae* izole edilmiştir. Çalışmamızda karbapeneme dirençli bulunan suşların ikisi *E.coli*, biri *K.oxytoca* ve biri *K.pneumoniae*'dır. Livermore ve arkadaşları[30], Avrupa ve Avustralya'da 12 merkezi kapsayan bir çalışmada *Enterobacteriaceae* ailesine ait 1611 izolattan üç *Enterobacter aerogenes* suşunu hem imipenem hem de meropeneme dirençli olarak bildirmişlerdir. Mena ve arkadaşları[31] da, GSBL üreten *K.pneumoniae* ile ilgili bir salgında, etkilenen 51 hastanın ikisinde imipenem, meropenem ve ertapenem direnci rapor etmişlerdir[31].

Karbapenemaz üreten *K.pneumoniae* izolatları sadece imipenem veya meropenem kullanılan rutin duyarlılık testlerinde saptanamayabilir. Özellikle tüm GSBL pozitif suşların KPC enzimleri için bir belirleyici olarak ertapenem duyarlılığına bakılması önerilmektedir[32]. Yine modifiye Hodge testi, *K.pneumoniae* ve *E.coli*'de KPC gibi karbapenemaz varlığını doğrulamak amacıyla kullanılmaktadır[7]. Moland ve arkadaşları[27], dört klinik *K.pneumoniae* izolatında KPC-2 karbapenemazı tespit etmişler; bu suşların hepsini ertapeneme dirençli, ikisini meropenem ve imipeneme duyarlı, ikisini de meropeneme orta derecede duyarlı olarak bulmuşlardır. Karaoğlan ve arkadaşlarının[33] ertapenem duyarlılığını araştır-

dıkları çalışmalarında, GSBL pozitif üç *E.coli* ve bir *K.pneumoniae* izolatının hepsini ertapeneme dirençli olarak saptamışlar, buna karşın iki *E.coli* izolatını imipeneme duyarlı olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da dört suşun hepsi ertapeneme dirençli bulunurken, iki *E.coli* suşu hem imipenem hem de meropeneme duyarlı olarak saptanmıştır. Bu dört suşun hepsinde karbapenemaz aktivitesi modifiye Hodge testi ile pozitif bulunmuştur.

Sonuç olarak, GSBL üreten gram-negatif bakterilerin karbapenemlere oldukça duyarlı olmasına rağmen, karbapenemaz üreten suşların gözden kaçmaması için rutin duyarlılık testlerinde mutlaka tarama testi olarak ertapenem yer almalı ve şüpheli durumlarda doğrulama testleri yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18(4): 657-86.
2. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. Euro Surveill 2008; 13(47): 1-11.
3. Canton R, Novais A, Valverde A, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. Clin Microbiol Infect 2008; 14(Suppl 1): 144-53.
4. Sorlózano A, Gutiérrez J, Romero JM, Luna JD, Damas M, Piédrola G. Activity in vitro of twelve antibiotics against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. J Basic Microbiol 2007; 47(5): 413-6.
5. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. J Antimicrob Chemother 2003; 52(4): 538-42.
6. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. Clin Microbiol Infect 2010; 16(2): 184-6.
7. Pillai DR, Melano R, Rawte P, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, Canada. Emerg Infect Dis 2009; 15(5): 827-9.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Nineteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S19, 2009. CLSI, Wayne, PA.
9. Kim JY, Sohn JW, Park DW, Yoon YK, Kim YM, Kim MJ. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use. J Antimicrob Chemother 2008; 62(2): 416-21.
10. Poirel L, Villa L, Bertini A, Pitout JD, Nordmann P, Carattoli A. Expanded-spectrum beta-lactamase and plasmid-mediated quinolone resistance. Emerg Infect Dis 2007; 13(5): 803-5.
11. Mammeri H, Van De Loo M, Poirel L, Martinez-Martinez L, Nordmann P. Emergence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Escherichia coli* in Europe. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(1): 71-6.
12. Poirel L, Lartigue MF, Decousser JW, Nordmann P. ISEcp1B-mediated transposition of *bla*CTX-M in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(1): 447-50.
13. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S. Kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı. İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2006; 13(3): 147-50.
14. Kizirgil A, Yakupoğulları Y, Şenol FF, Toraman ZA. Kan kültürü örneklerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten enterik basillerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. İnfeksiyon Derg 2005; 19(1): 111-4.
15. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). Clin Microbiol Infect 2000; 6(9): 460-3.
16. Livermore DM, Oakton KJ, Carter MW, Warner M. Activity of ertapenem (MK-0826) versus *Enterobacteriaceae* with potent beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(10): 2831-7.

17. Mody RM, Erwin DP, Summers AM, et al. Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2007; 6: 6.
18. Tunçcan ÖG, Keten DT, Dizbay M, Hızel K. Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. ANKEM 2008; 22(4): 188-92.
19. Wexler HM. In vitro activity of ertapenem: review of recent studies. J Antimicrob Chemother 2004; 53(Suppl 2): ii11-21.
20. Goldstein EJ, Snydman DR. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. J Antimicrob Chemother 2004; 53(Suppl 2): ii29-36.
21. Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinician. J Antimicrob Chemother 2004; 53(Suppl 2): ii23-8.
22. Tice AD. Ertapenem: a new opportunity for outpatient parenteral antimicrobial therapy. J Antimicrob Chemother 2004; 53(Suppl 2): ii83-6.
23. Alhambra A, Cuadros JA, Cacho J, Gómez-Garcés JL, Alós JI. In vitro susceptibility of recent antibiotic-resistant urinary pathogens to ertapenem and 12 other antibiotics. J Antimicrob Chemother 2004; 53(6): 1090-4.
24. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American Medical Centers. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(6): 1915-8.
25. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. N Engl J Med 2005; 352(4): 380-91.
26. McGuinn M, Hershow RC, Janda WM. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in long-term care facility, Illinois, USA. Emerg Infect Dis 2009; 15(6): 988-9.
27. Smith Moland E, Hanson ND, Herrera VL, et al. Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolysing beta-lactamase, KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolates. J Antimicrob Chemother 2003; 51(3): 711-4.
28. Bratu S, Quale J. Global emergence of nosocomial gram-negative pathogens possessing carbapenem hydrolyzing β-lactamases. J Biol Sci 2006; 6(3): 434-45.
29. Aktas Z, Bal C, Midilli K, Poirel L, Nordmann P. First IMP-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in Turkey. Clin Microbiol Infect 2006; 12(7): 695-6.
30. Livermore DM, Carter MW, Bagel S, et al. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(6): 1860-7.
31. Mena A, Plasencia V, Garcia L, et al. Characterization of a large outbreak by CTX-M-1 producing *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms leading to in vivo carbapenem resistance development. J Clin Microbiol 2006; 44(8): 2831-7.
32. Lomaestro BM, Tobin EH, Shang W, Gootz T. The spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase–producing *K.pneumoniae* to upstate New York. Clin Infect Dis 2006; 43(3): e26-8.
33. Karaoğlan İ, Zer Y, Süner A, Namıduru A. Bazı *Enterobacteriaceae* türlerine ertapenemin in-vitro etkinliği. ANKEM 2008; 22(4):183-7.

ISSN: 0374-9096

# MİKROBİYOLOJİ BÜLTENİ
# *BULLETIN OF MICROBIOLOGY*

ANKARA MİKROBİYOLOJİ DERNEĞİNİN YAYIN ORGANIDIR
*OFFICIAL JOURNAL OF THE ANKARA MICROBIOLOGY SOCIETY*

CİLT *VOLUME* 45 OCAK *JANUARY* 2011 SAYI *ISSUE* 1

3 ayda bir yayınlanır.
*Published quarterly*