SADECE GSBL ÜRETEN, SADECE AmpC BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN VE GSBL+AmpC BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN SEFOKSİTİN DİRENÇLİ *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARINDAKİ ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Serpil COŞKUN¹, Nurten ALTANLAR²

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, ANKARA

²Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Mart-Kasım 2009 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Yüksek İhtisas Hastanesinden sefoksitine dirençli 96 *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatı toplanmıştır. Bu izolatlarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ile plazmid aracılı AmpC beta-laktamaz varlığı sefalosporin+boronik asit (BA)+klavulanik (CA) kombinasyon disk yöntemi ile araştırılmıştır. AmpC beta-laktamazlar multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile doğrulanmıştır.

Sefoksitine dirençli 96 izolatta GSBL ve plazmid aracılı AmpC beta-laktamaz üretimi sırasıyla % 54 ve % 45 olarak bulunmuştur. AmpC beta-laktamaz, GSBL+AmpC beta-laktamaz ve GSBL üreten üç grubun antibiyotik direnç profilleri karşılaştırılmıştır.

Sadece AmpC beta-laktamaz, GSBL+AmpC beta-laktamaz ve sadece GSBL üreten izolatlarda sırasıyla piperasiline-tazobaktam direnci % 33, % 40, % 26, siprofloksasin direnci % 44, % 56, % 93, trimetoprim-sulfametoksazol direnci % 22, % 64, % 78 ve gentamisin direnci % 17, % 44, % 63 olarak bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: AmpC beta-laktamaz, gentamisin, GSBL, siprofloksasin

SUMMARY

Comparison of Antibiotic Resistance Patterns Between AmpC Producers, ESBL Producers, AmpC and ESBL Coproducers of Cefoxitin-insusceptible Clinical Isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

A total of 96 cefoxitin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains collected in Ankara Numune Education and Research Hospital and Yüksek İhtisas Hospital between March and November 2009 were examined for extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and plasmid mediated AmpC beta-lactamases.

The presence of ESBL and plasmid mediated AmpC beta-lactamases were examined by cephalosporin+boronic acid+clavulanic disk combination test. AmpC beta-lactamases were confirmed by multiplex PCR.

The rates of ESBL and AmpC beta-lactamase production in 96 cefoxitin-resistant isolates were 54 % and 45 %, respectively. The antibiotics resistance patterns were compared among the three groups of AmpC producers, AmpC and ESBL coproducers and ESBL producers.

Piperacillin-tazobactam resistance were found to be 33 %, 40 %, 26 %; ciprofloxacin resistance were 44 %, 56 %, 93 %; trimethoprim-sulfamethoxazole resistance were 22 %, 64 %, 78 %; and gentamicin resistance were 17 %, 44 %, 63 % in AmpC beta-lactamase producers, ESBL and AmpC beta-lactamase coproducers and ESBL producers respectively.

Keywords: AmpC beta-lactamase, ciprofloxacin, ESBL, gentamisin

İletişim adresi: Serpil Coşkun. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, ANKARA
GSM: (0532) 395 31 62

e-posta: srpl50star@gmail.com

Alındığı tarih: 28.09.2011; yayına kabul: 21.11.2011

GİRİŞ

GSBL içeren büyük plazmid taşıyan bakteriler, diğer antibiyotiklere (trimetoprim/sulfametoksazol, aminoglikozidler, florokinolonlar gibi) direnç genlerini de taşıyarak çok ilaca dirençli olabilirler⁽¹⁶⁾. Kinolonlar bakteriyel DNA sentezi için gerekli olan DNA giraz ve topoizomera IV enzimlerini inhibe ederek veya porin ve eflüks mutasyonları yoluyla etki gösterirler⁽¹⁵⁾. Önceleri kinolon direncinin yalnız kromozomal mutasyona bağlı olarak geliştiği sanılırken ilk kez 1998 yılında ABD’de *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* izolatlarında plazmid aracılı kinolon direnç geni (*qnr*) gösterilmiştir. Kinolon dirençli suşlar antibiyogramda duyarlı görülse bile ciddi şekilde başarısızlığa neden olabilir. GSBL üreten *K.pneumoniae* enfeksiyonlarında kinolonla yapılan tedavide hastaların % 36.4’ünün 14 gün içerisinde öldüğü görülmüştür. Toplumsal kaynaklı *E.coli* üriner sistem enfeksiyonlarında ilk sırada kullanılan kinolonlar, aminoglikozid, trimetoprim-sulfametoksazol ve seftriaksona çoklu dirençli suşların seçimine neden olmaları nedeniyle bu ilaçların kullanımı riskli hale gelmiştir⁽¹⁴⁾.

Aminoglikozidlere direnç gelişimi plazmid aracılığıyla enzim inaktivasyonu, eflüks sistemleri ve hedef bölgedeki değişiklik şeklinde görülmektedir. Bu grupta yer alan antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi, bakteri hücre duvarı üzerine etkili ajanlarla sinerjistik etkinlik sağlanmasını engellemeleri açısından önem taşımaktadır⁽¹⁹⁾.

Bu çalışmamızda GSBL içeren plazmidlerde olduğu gibi AmpC beta-laktamazları içeren plazmidlerin de trimetoprim/sulfametoksazol, aminoglikozid ve florokinolonlara direnç gelişimine neden olup olmadığını saptamak için 3 grupta topladığımız (sadece AmpC beta-laktamaz, sadece GSBL ve GSBL+AmpC beta-laktamaz üreten) izolatların antibiyotik direnç profilleri araştırılmış ve istatistiki olarak karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteri izolatları: Mart-Kasım 2009 tarih-

leri arasında 28’i *E.coli*, 18’i *K.pneumoniae* olan sefoksitine dirençli 46 izolat Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinden, Haziran-Eylül 2009 tarihleri arasında 42’si *E.coli*, 8’i *K.pneumoniae* olan sefoksitine dirençli 50 izolat Yüksek İhtisas Hastanesinden toplanmıştır. Böylece 70’i *E.coli*, 26’sı *K.pneumoniae* olan toplam 96 sefoksitine dirençli izolat çalışmaya dahil edilmiştir.

Disk difüzyon testi: Tanımlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları CLSI’nin⁽³⁾ önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton Agarda (MHA) belirlenmiştir. İzolatların 0.5 McFarland yoğunluğundaki suspansiyonları 2 adet 130 mm’lik MHA plaklarına inoküle edilmiş ve tablo 2’deki antibiyotik diskleri yerleştirildikten sonra 35°C’de bir gece inkübe edilmiştir. Ertesi gün zon çapları CLSI’nin⁽³⁾ önerdiği değerin altında bulunanlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

AmpC beta-laktamaz ve GSBL tespiti: CLSI’nin GSBL için önerdiği test ile GSBL tayini yapıldıktan sonra AmpC’ye bağlı GSBL negatifliğini veya GSBL’ye bağlı AmpC negatifliğini ortadan kaldırmak için BA-CA kombine disk yöntemi ile AmpC beta-laktamaz ve GSBL varlığı yeniden araştırılmıştır. BA-CA testi ile AmpC pozitif çıkan izolatlarda AmpC beta-laktamazların kodlandığı genler multipleks PCR ile doğrulanmıştır⁽⁴⁾.

İstatistik: Sadece AmpC beta-laktamaz, sadece GSBL ve GSBL+AmpC beta-laktamaz üreten izolatlardaki karşılaştırma Ki kare yöntemi ile yapılmış, p> 0.05 olan sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

AmpC beta-laktamaz tespit edilen 43 izolatın % 63’ü idrar, % 37’si idrar dışı (2 kan, 5 yara, 2 trakeal aspirat, 1 balgam, 4 vücut sıvısı) örneklerden izole edilmiştir. AmpC enzim üreten 43 izolatın 33’ü (% 77) *E.coli*, 10’u (% 23) *K.pneumoniae*’dir.

Sefoksitine dirençli 96 izolatın 18’inde (% 19) sadece AmpC, 25’inde (% 26) GSBL+AmpC, 27’sinde (% 28) sadece GSBL belirlenmiş, 26’sında (% 27) ise hiçbir görülmüştür.

PCR'la AmpC pozitif çıkan 43 izolatın 18'inde (%42) sadece AmpC, 25'inde (%58) GSBL+AmpC enzimi birarada görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Sefoksitin dirençli 96 izolatta beta-laktamaz dağılımı [n(%)].

AmpC beta-laktamaz	AmpC+GSBL	GSBL	Hiçbiri
18 (% 19)	25 (% 26)	27 (% 28)	26 (% 27)

PCR-AmpC pozitif 43 izolatın tamamı sefoksitin ve amoksisilin-klavulanata dirençli bulunmuş, imipenem direncine rastlanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. AmpC pozitif 43 izolatta antibiyotik direnci [n(%)].

Sefoksitin	43 (100)
Amoksisilin-klavulanat	43 (100)
Seftazidim	29 (67)
Sefotaksim	26 (60)
Siprofloksasin	22 (51)
Sefepim	21 (49)
Trimetoprim-sulfametoksazol	20 (47)
Piperasilin-tazobaktam	17 (40)
Gentamisin	12 (28)
İmipenem	0

Sadece PCR-AmpC pozitif çıkan 18 izolatta beta-laktam dışı antibiyotiklere en yüksek dirençli suş sayısı 8 ile (% 44) siprofloksasin için bulunurken bunu 6 ile (% 33) piperasilin-tazobaktam, 4 ile (% 22) trimetoprim-sulfametoksazol, 3 ile (% 16)) gentamisine dirençli suş izlemiştir.

GSBL+AmpC enzimini bir arada bulunduran 25 izolatta antibiyotiklere en yüksek dirençli suş sayısı 16 ile (% 64) trimetoprim-sulfametoksazol için bulunurken bunu 14 ile (% 56) siprofloksasin, 11 ile (% 44) gentamisin, 10 ile (% 40) piperasilin-tazobaktama dirençli suş izlemiştir.

Sadece GSBL pozitif çıkan 27 izolatta antibiyotiklere en yüksek dirençli suş sayısı 25 ile (% 93) siprofloksasin için bulunurken bunu 21 ile (% 78) trimetoprim-sulfametoksazol, 17 ile (% 63) gentamisin, 7 ile (% 26) piperasilin-tazobaktama dirençli suş izlemiştir (Tablo 3).

Tablo 3. AmpC, GSBL+AmpC ve GSBL pozitif sefoksitin dirençli izolatlarda antibiyotik direnci [n (%)].

Antibiyotik	AmpC pozitif (n:18)	AmpC+GSBL pozitif (n:25)	GSBL pozitif (n:27)
Siprofloksasin	8 (44)	14 (56)	25 (93)
Trimetoprim-sulfametoksazol	4 (22)	16 (64)	21 (78)
Gentamisin	3 (17)	11 (44)	17 (63)
Piperasilin-tazobaktam	6 (33)	10 (40)	7 (26)

Beta-laktam dışı antibiyotik direnci sadece GSBL üreten izolatlarda sadece AmpC üretenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01-0.001$).

Sadece GSBL üreten 21 *E.coli* izolatında siprofloksasin direnci % 100, trimetoprim-sulfametoksazol direnci % 86, gentamisin direnci % 81 iken 6 *K.pneumoniae* izolatında bu oranlar sırasıyla % 83, % 50 ve % 17 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

AmpC beta-laktamaz üreten bakteriler de, GSBL üreten mikroorganizmalarda olduğu gibi, CLSI'nin yöntemine göre değerlendirildiğinde 3. kuşak sefalosporinlere yanlış duyarlı görülmektedir. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda, AmpC beta-laktamaz üreten izolatlarda seftazidim direnci değişik oranlarda bulunmuştur. Örneğin, ABD'de AmpC pozitif izolatlarda seftazidim direnci % 97.9⁽¹³⁾, % 85⁽¹²⁾, % 68⁽¹⁷⁾, % 61⁽²⁾ ve % 14.3⁽¹⁾ olarak bulunurken çalışmamızda % 67 olarak saptanmıştır.

AmpC beta-laktamaz üreticilerinde sefepime duyarlılık görüldüğü halde bazı izolatların GSBL içermesi nedeniyle farklı sonuçlar saptanmıştır. Örneğin, sefepime duyarlılık bazı çalışmalarda % 58⁽¹³⁾, % 53⁽¹¹⁾ bulunurken çalışmamızda % 49 olarak bulunmuştur. Bazen de AmpC beta-laktamaz tipine bağlı olarak sefepime direnç gözlemlenmektedir. Örneğin, sefepim duyarlılığı ile ilgili bir çalışmada, AmpC beta-laktamaz GSBL ile birlikte bulunmadığı sürece sefepimin MİK değerinin düşük kaldığı fakat bir ayrıcalık olarak CMY-19 varlığında sefepimin MİK değerinin yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Substrat profilindeki bu değişimin H-10 heliksindeki bir aminoasit değişikliğinden kaynaklandığı bildirilmiştir⁽⁵⁾.

Piperasilin-tazobaktamla ilgili çalışmalarda, AmpC enzimlerinin klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli oldukları halde genellikle tazobaktama in-vitro olarak duyarlı bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle piperasilin-tazobaktama duyarlı olması yüzünden sefoksitin kullanılmadığı durumlarda bu tür enzimlerin gözden kaçabileceği bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Çalışmamızda, 43 AmpC pozitif izolatın % 63'ünde piperasilin-tazobaktama duyarlılık saptanmıştır. Sadece GSBL üreten izolatlarda ise % 74 oranında piperasilin-tazobaktam duyarlılığı görülmüştür. GSBL üreten izolatlarda piperasilin-tazobaktam direncinin görülmesi beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli GSBL varlığına bağlı olabilir.

GSBL üreten 12 *E.coli* ve 32 *Klebsiella* spp. suşlarıyla yapılan bir çalışmada, *K.pneumoniae*'de siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol ve gentamisine direnç sırasıyla % 18, % 86 ve % 29 oranında görülürken *E.coli*'de sırasıyla % 75, % 83 ve % 42 oranında görüldüğü bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda sadece GSBL üreten sefoksitine dirençli 6 *K.pneumoniae* izolatında siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol ve gentamisine direnç % 83, % 50 ve % 17 oranında iken *E.coli*'de sırasıyla % 100, % 86 ve % 81 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada siprofloksasin direnci çalışmamızda olduğu gibi *E.coli*'de daha yüksek, *K.pneumoniae*'de daha düşük oranda bulunmuştur. Ancak çalışmamızdaki direnç oranlarının daha yüksek çıkmasının nedeni izolatların tamamının sefoksitin dirençli olmasından kaynaklanmaktadır; oysa yukardaki çalışmada sadece 2 izolatta sefoksitin direnci görüldüğü bildirilmiştir.

Citrobacter freundii, *Enterobacter* spp. ve *Serratia marcescens* izolatları ile yapılan bir çalışmada izolatların % 30'u dereprese AmpC mutantları, % 26'sı GSBL üreticisi ve % 45'i indüklenabilir AmpC üreticisi olmak üzere 3 grupta çalışılmış, GSBL üreten izolatlarda siprofloksasin, gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazol direncinin diğerlerinden çok daha yüksek olduğu (% 72, % 54 ve % 74) bildirilmiştir⁽⁸⁾. AmpC beta-laktamazlar kromozomal olarak sentezlendiği için yukarıdaki çalışmada sonuçların GSBL üretenlerde daha yüksek çık-

ması doğaldır. Ancak çalışmamızda da aynı sonuç alınmış ve AmpC beta-laktamazın üretildiği suşlarda beta-laktam dışı antibiyotik direnci GSBL üreten suşlara göre daha düşük düzeyde bulunmuştur. Şöyle ki, sadece AmpC beta-laktamazı üreten izolatlardan AmpC+GSBL ve sadece GSBL üreten izolatlara doğru uzanan profilde gittikçe artan oranda bu antibiyotiklere direnç saptanmıştır. Örneğin, siprofloksasin direnci sırasıyla % 44, % 56 ve % 93, trimetoprim-sulfametoksazol direnci % 22, % 64 ve % 78, gentamisin direnci % 17, % 44 ve % 63 olarak bulunmuştur. Bu sıralamada beta-laktam dışı antibiyotiklere karşı gittikçe artan oranda direnç görülmesi AmpC beta-laktamaz genlerinin varlığında bu antibiyotik direnç genlerinin daha az sıklıkta geçtiğini göstermektedir. Ayrıca GSBL üretenlerde beta-laktam dışı antibiyotik direncinin AmpC enzimi üretenlere göre daha yüksek bulunmasının nedeni izolatlarımızda CTX-M-15 tipi GSBL olabileceğini düşündürmektedir. Çünkü, CTX-M-15 genellikle florokinolon ve aminoglikozidler modifiye eden enzimlerle birlikte bulunmaktadır⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda da sadece GSBL üreten izolatların çoğunda sefotaksime yüksek oranda direnç görülmesi bu bakterilerde CTX-M tipi GSBL olabileceğini ve AmpC enzim varlığında bu genlerin kısmen geçtiğini düşündürmektedir.

GSBL üreten *Klebsiella* spp. ile aşırı düzeyde kromozomal AmpC beta-laktamaz üreten (dereprese) *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *C.freundii*, *Morganella morganii* ve *S.marcescens* izolatları ile yapılan çalışmada siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol ve gentamisin direnci GSBL üreten *Klebsiella* spp.'de sırasıyla % 55, % 55 ve % 38 iken kromozomal AmpC beta-laktamaz üreten izolatlarda sırasıyla % 40, % 39 ve % 42 olarak bulunmuştur⁽⁷⁾. Çalışmamızda sadece GSBL üreten izolatlarda siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol ve gentamisin direnci sırasıyla % 93, % 78 ve % 63 iken sadece AmpC beta-laktamazı üretenlerde sırasıyla % 44, % 22 ve % 17 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda GSBL üretenlerde direncin yüksek çıkması izolatlarımızın sefoksitin dirençli olmasından kaynaklanırken, AmpC üretenlerde daha yüksek çıkmasının nedeni ise AmpC beta-laktamazların plazmid aracılı olmasından

kaynaklanmaktadır.

Lee ve ark.⁽¹⁰⁾ tarafından yapılan çalışmada sadece GSBL üreten *K.pneumoniae* izolatı ile (n: 52) GSBL+AmpC (DHA-1 tipi) beta-laktamaz üreten *K.pneumoniae* (n:20) izolatları olmak üzere 2 grup çalışılmış, çalışmamızdaki aksine GSBL+AmpC üreten izolatlarda siprofloksasin direnci sadece GSBL üreten izolatlarla göre çok daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ise GSBL üreten izolatlar ile GSBL+AmpC (CMY veya CIT grubu) beta-laktamaz üreten izolatlarda siprofloksasin direnci sırasıyla % 93 ve % 56 iken yukardaki çalışmada % 33.7 ve % 90 olarak bulunmuştur. Bulgularımızın farklı çıkmasının nedeni kullanılan farklı kriterlerden kaynaklanmaktadır. Örneğin yukardaki çalışmada sadece *K.pneumoniae* izolatları ile çalışıldığı halde çalışmamızda *E.coli* izolatları çoğunluktadır. Ayrıca sentezlenen AmpC beta-laktamaz tiplerinin farklılığından da kaynaklanabilir. Örneğin *E.coli*'de CMY tipi veya CIT grubu plazmid aracılı AmpC enzimleri sık bulunurken *K.pneumoniae*'de plazmid aracılı indüklenebilir AmpC beta-laktamazlar (DHA ve EBC) daha sık bulunmaktadır⁽⁹⁾. Çalışmamızda AmpC ve GSBL üretimi en fazla *E.coli*'de bulunmuş olup CIT grubu AmpC enzimleri çok daha fazla oranda tespit edilmiştir⁽⁴⁾. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastanelerde yatan hastalarda görülen antibiyogram sonuçlarındaki benzerlik mikrobiyologlar tarafından alarm olarak değerlendirilmeli ve yoğun bakım ünitesinden başlanarak AmpC enzimi ve GSBL yönünden sürveyans çalışmaları yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ak S. Escherichia coli ve Klebsiella spp. klinik izolatlarında plazmid aracılı AmpC beta-laktamaz tespiti, Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara (2008).
2. Arora S, Bal M. AmpC beta-lactamase producing bacterial isolates from Kolkata Hospital, Indian, *J Med Res* 2005;122(3):224-33. PMID:16251779
3. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (Çeviri ed. D. Gür). Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları, Onsekizinci Bilgi Eki, M100-S18, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, İstanbul (2008).
4. Coşkun S. Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae klinik izolatlarında plazmid aracılı ampC beta-laktamaz tespiti, Doktora tezi, A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara (2011).
5. Doi Y, Paterson DL. Detection of plasmid-mediated class C beta-lactamases, *Int J Infect Dis* 2007;11(3): 191-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2006.07.008> PMID:17339123
6. Gazouli M, Tzouveleakis LS, Vatopoulos AC, Tzelepi E. Transferable class C β -lactamases in Escherichia coli strains isolates in Greek hospitals and characterization of two enzymes variants (LAT-3, LAT-4) closely related to Citrobacter freundii AmpC β -lactamase, *J Antimicrob Chemother* 1998;42(4):419-25. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/42.4.419> PMID:9818739
7. Goyanes MJ, Cercenado E, Insa R, Morente A, Alcalá L, Bouza E. High rates of antimicrobial co-resistance among Enterobacteriaceae: comparative analysis between clinical isolates resistant and susceptible to third-generation cephalosporins, *Rev Esp Quimioterap* 2007;20(2):216-21. PMID:17893759
8. Kim J, Lim YM. Prevalence of derepressed ampC mutants and extended-spectrum beta-lactamase producers among clinical isolates of Citrobacter freundii, Enterobacter spp., and Serratia marcescens in Korea: dissemination of CTX-M-3, TEM-52, and SHV-12, *J Clin Microbiol* 2005;43(5):2452-5. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.5.2452-2455.2005> PMID:15872281 PMCID:1153749
9. Lee K, Lee M, Shin JH et al. Prevalence of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in Korea, *Microb Drug Resist* 2006;12(1):44-9. <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2006.12.44> PMID:16584308
10. Lee CH, Su LH, Li CC, Chien CC, Tang YF, Liu JW. Microbiological and clinical implication of bacteremia due to extended spectrum β -lactamase-producing-K.pneumoniae with or without plasmid-mediated AmpC β -lactamase DHA-1, *Antimicrob Agent Chemother* 2010;54(12):5395-8. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00083-10> PMID:20855742 PMCID:2981292
11. Li Y, Li Q, Du Y et al. Prevalence of plasmid-mediated AmpC β -lactamases in a Chinese University Hospital from 2003 to 2005: First report

- of CMY-2 type AmpC β -lactamase resistance in China, *J Clin Microbiol* 2008;46(4):1317-21.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00073-07>
PMid:18305137 PMCID:2292923
12. Moland ES, Black JA, Hossain A, Song W, Thomson KS. Prevalence of newer β -lactamases in gram-negative isolates collected in the United States from 2001 to 2002, *J Clin Microbiol* 2006;44(9):3318-24.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00756-06>
PMid:16954267 PMCID:1594717
13. Moland ES, Black JA, Ourada J, Reisbig MD, Hanson ND, Thomson KS. Occurrence of newer β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* isolates from 24 USA hospitals, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(12):3837-42.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.12.3837-3842.2002>
PMid:12435685 PMCID:132764
14. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae, *Am J Infect Control* 2006; 34(5 Suppl 1):S20-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.238>
PMid:16813978
15. Tanır G, Gül N. Antibiyotik direnci, *Klinik Derg* 1999;12(2):47-54.
16. Taşova Y. Gram negatif enterik bakteri infeksiyonlarının yönetimi, *ANKEM Derg* 2011;25(Ek 2):34-44.
17. Tenover FC, Emery SL, Spiegel CA et al. Identification of plasmid-mediated AmpC β -lactamases in *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., and *Proteus* species can potentially improve reporting of cephalosporin susceptibility testing results, *J Clin Microbiol* 2009;47(2): 294-9.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01797-08>
PMid:19036936 PMCID:2643671
18. Öksüz L, Gürler N. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların tiplendirilmesi ve plazmid profil analizi, *Mikrobiyol Bült* 2009;43(2):183-94.
PMid:19621602
19. Yalçın AN. Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç sorununa genel bakış, *ANKEM Derg* 2009;23(2):136-42.