

Klebsiella suşlarında ESBL varlığı ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması

Kadriye KART YAŞAR (*), Gönül ŞENGÖZ (**), Filiz YILDIRIM (*), Özcan NAZLICAN (***)

ÖZET

Klebsiella cinsi bakteriler, hastane ortamlarında endemik ve epidemik infeksiyonlardan sorumlu patojenlerdir.

Bu çalışmada, hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli materyalden izole edilen 201 *Klebsiella* cinsi bakterinin antibiyotik duyarlılığı ve "Extended Spectrum Beta-Lactamases" (ESBL) varlığı araştırıldı. Çalışılan materyaller içinde sırasıyla en sık idrar, kan ve balgam örneklerinden *Klebsiella* cinsi bakteri üretildi (% 43.3, % 21.4, % 14.4). Bakteri tanımlaması konvansiyonel biyokimyasal yöntemler ve API ID 32E (BioMerieux, Fransa) ile, duyarlılık testleri ise disk difüzyon ve API ATB (BioMerieux, Fransa) ile yapıldı. Suşların % 78'i *K. pneumoniae* olarak tanımlandı. ESBL varlığı 201 suşta çift disk sinerji (ÇDS) yöntemi ile araştırıldı ve suşların 126'sının (% 62.7) ESBL ürettiği gösterildi. Karşılaştırmalı olarak çalışılan ve bu 201 suş içinden rastgele seçilen 80 suşta ise; ÇDS ile % 65 (52/80), API ATB BLSE (BioMerieux, Fransa) ile ise % 92.5 (74/80) oranında ESBL varlığı saptandı. ATB BLSE ile ÇDS yönteminden daha yüksek pozitiflik oranları saptanmasının, ÇDS yöntemi uygulamasının yeterince standart olmamasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Klebsiella cinsi bakterilerin özellikle hastane kaynaklı suşlarında ESBL oranı oldukça yüksektir. Bu durum sefalosporinlerle tedavi başarısızlığına yol açmaktadır. Bu yüzden fırsatçı *Klebsiella* suşlarının antibiyotik duyarlılığı ve ESBL üretimi mikrobiyoloji laboratuvarlarında mutlaka araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Klebsiella*, ESBL, fırsatçı infeksiyon

Klebsiella cinsi bakteriler hastane infeksiyonlarında sık saptanan fırsatçı patojenlerdir (1-3). Hastane infeksiyonlarının % 8'inden sorumludur (4).

Aşırı üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının; ESBL

SUMMARY

Evaluation of antibiotic susceptibilities and presence of ESBL in klebsiella strains

Klebsiella spp. is the responsible pathogens for endemic and epidemic infections in hospitals.

In this study, we examined the existence of extended spectrum beta lactamases (ESBL) and the antibiotic susceptibilities of 201 *Klebsiella* strains isolated from materials sent to the microbiology laboratory of our hospital. From the materials, the most *Klebsiella* isolated ones were urine, blood and then sputum (43.3 %, 21.4 %, 14.4 %). The identifications of bacteria were done with conventional methods and API ID 32E (BioMerieux, France), the antibiotics susceptibilities were studied with double disk synergy method and API ATB (BioMerieux, France). 78 % of strains were identified as *Klebsiella pneumoniae*. The search of ESBL existence were made with double disk synergy method in 201 strains and there were 126 strains producing ESBL (62.7 %). ESBL producing were determined in 80 strains which were selected randomly also with API ATB BLSE (BioMerieux, France). While 65 % of strains were positive for ESBL with double disc synergy method, 74 strains searched with API ATB BLSE were positive for ESBL existence (92.5 %). The positive results were higher with ATB BLSE method than double disc synergy method. This condition may result from inadequate standards for double disc synergy method.

The presence of ESBL produced by *Klebsiella* strains is very high, especially in nosocomial strains. This is why there is treatment failure with cephalosporins. Therefore the antibiotic susceptibilities and ESBL existence must be evaluated in nosocomial *klebsiella* strains in microbiology laboratories certainly.

Key words: *Klebsiella*, ESBL, nosocomial infection

üreten Gram negatif bakterilerin, özellikle de *Klebsiella* türlerinin kolonizasyonunda ve infeksiyon oluşturmada çok önemli bir risk faktörü olduğu klinik çalışmalarla ortaya konmuştur. Yoğun antibiyotik kullanımı yanında yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) bulunmak, yakın

SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı*; Şef Yardımcısı**; Şefi***

tarihte operasyon geçirmiş olmak, invaziv tıbbi girişim uygulanması, uzun süre hastanede kalmak da ESBL üreten Gram negatif ajanlarla kolonizasyon ve enfeksiyon oluşumu için önemli risk faktörleridir (4,5).

TEM ve SHV tipi beta laktamazların mutasyonları sonucu oluşan ESBL'ler ilk kez 1982'de *Klebsiella* cinsi bakterilerde tanımlanmıştır. Plazmid kontrolünde yapılan bu ESBL enzimlerine sahip bakteriler, sefotaksim (CTX), seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO) ve aztreonam (AZT) karşı dirençlidirler. ESBL üretimi ile kinolon direnci arasında da güçlü bir birliktelik olduğu gösterilmiştir (6,7).

Beta laktamaz üretimini saptamak için direkt ve indirekt testler uygulanabilir. Beta laktamazların yapısal, indüklenbilir veya genişlemiş spektrumlu olup olmadığı indirekt testlerle anlaşılabilir (8). Çift disk sinerji (ÇDS) testi, disk difüzyon testi standartlarında yapılır. Mueller-Hinton agar da amoksisilin-klavulanik asit (AMC) diski etrafına AZT, sefoksitin (FOX) veya üçüncü kuşak sefalosporinlerden biri özellikle CAZ diski yerleştirilir. Bu disklere ait inhibisyon zonlarının AMC yönüne doğru genişleme göstermesi veya iki inhibisyon zonu arasındaki bakteri üreyen alanda üreme olmayan bir bölgenin görülmesi halinde, o suşun ESBL ürettiğine karar verilir (8). CLSI'nın önerdiği disk difüzyon sonuçlarına göre; zon çapları AZT için ≤ 27 mm ve CAZ için ≤ 22 mm, CTX için ≤ 27 mm ve CRO için ≤ 25 mm saptandığında suşun ESBL pozitifliği açısından ÇDS yöntemi gibi bir doğrulama testi ile araştırılması gereklidir (8).

API ATB BLSE (Bio Merieux, Fransa) otomatize bir sistemdir. ATB antibiyogramla beraber incelenen suş için AZT, AZT+Sulbaktam, CAZ, CAZ+Sulbaktam antibiyotik kombinasyonlarının MIC değerlerini belirlemek suretiyle ESBL varlığını araştırmaya yönelik bir yöntemdir.

Tablo 1. Materyal dağılımı.

| Materyal | Sayı (n) | (%) |
|----------|----------|------|
| İdrar | 83 | 43.3 |
| Kan | 43 | 21.4 |
| Balgam | 29 | 14.4 |
| Yara | 19 | 9.5 |
| Abse | 17 | 8.5 |
| Diğer | 6 | 2.9 |
| Toplam | 201 | 100 |

Ülkemizde çeşitli çalışmalarda hastaneye yatan hastalardan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* suşlarında ESBL oluşturanların oranı ortalama % 60-70 civarındadır. Toplum suşlarında ise bu oran % 20'nin altındadır (9).

MATERYAL ve METOD

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik materyalden 201 *Klebsiella* cinsi bakteri izole edilmiştir. Bakteriler konvansiyonel biyokimyasal yöntemler ve API ID 32E (Bio Meieux, Fransa) sistemi kullanılarak tanımlanmıştır. Suşlarımızın CIP, AK ve IPM duyarlılıkları disk difüzyon ve ayrıca API ATB antibiyogram yöntemiyle araştırılmıştır. 80 *Klebsiella* suşu, API ATB BLSE ve ÇDS yöntemleri ile, 121 suş ise sadece ÇDS yöntemi ile ESBL açısından incelenmiştir.

BULGULAR

201 *Klebsiella* suşunun materyallere göre dağılımı Tablo 1'dedir. İdrar (% 43.3) ve kan (% 21.4) örnekleri en çok *Klebsiella* suşu izole edilen materyaller olarak göze çarpmaktadır. Suşların tür dağılımına bakıldığında, 157 *K. pneumoniae* (% 78.1), 28 *Klebsiella* spp. (% 13.9), 11 *K. oxytoca* (% 5.5) ve sekiz *K. ornithinolytica* tanımlandı.

Suşlarımızın CIP, AK, IPM ve diğer antibiyotiklere olan duyarlılıkları Tablo 2'dedir. Disk difüzyon yöntemi ile CIP direnci % 13.4, AK direnci % 18.4 ve IPM direnci % 3.5 olarak bulundu. Daha önceki çalışmalarımızda *Klebsiella* suşlarında karbapenem direnci saptanmamışken, bu çalışmada 7 suş IMP'ye dirençli bulundu. Hem ÇDS hem de API ATB BLSE ile ESBL varlığı araştırılan 80 suş arasında, API ile 74 suş (% 92.5) ÇDS ile 52 suş (% 65) ESBL pozitif bulundu. Sadece ÇDS yöntemi uygulanan 121 suşun 74'ünün (% 61.2) ESBL ürettiği gösterildi. Sonuç olarak, ÇDS ile 201 suştan

Tablo 2. Suşlarımızın antibiyotik duyarlılıkları.

| Antibiyotik | Duyarlı (n) | Dirençli (n) | Direnç yüzdesi (%) |
|-------------|-------------|--------------|--------------------|
| CIP | 174 | 27 | 13.4 |
| AK | 164 | 37 | 18.4 |
| IPM | 194 | 7 | 3.5 |
| CXM | 117 | 84 | 41.8 |
| CTX | 163 | 38 | 18.9 |
| CRO | 121 | 80 | 39.8 |
| CFM | 128 | 73 | 36.3 |
| NET | 124 | 77 | 38.3 |

CIP: Siprofloksasin, AK: Amikasin, IPM: İmipenem, CXM: Sefuroksim, CTX: Sefotaksim, CRO: Seftriakson, CFM: Sefiksım, NET: Netilmisin.

126'sında (% 62.7) ESBL varlığı gösterildi. ESBL pozitif suşların 41'i dahiliye kliniklerinde, 34'ü çocuk hastalıkları kliniğinde, 36'sı YBÜ'de ve 15'i cerrahi kliniklerinde yatan hastalardan izole edildi.

AK, CIP ve IPM direnci açısından suşlar değerlendirildiğinde, daha önceki yıllarda karşılaşmadığımız IPM direnci ön plana çıkmaktadır. IPM direnci saptanan 7 suşun 6'sının *K. pneumoniae* olduğu saptandı ve API ile doğrulandı. Duyarlılıklar sadece disk diffüzyon yöntemi ile bakıldı ve direnç, MIC değerleri ile konfirme edilemedi, 7 suşun hepsinde ayrıca API ile ESBL varlığı saptandı.

TARTIŞMA

Hastane kökenli klebsiella türleri, endemik hastane infeksiyonlarının % 8'inden, epidemik salgınların ise % 3'ünden sorumludur (4). Bu cins bakteriler arasında *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* klinik örneklerden en sık izole edilen türlerdir. Klebsiella türlerinin neden olduğu bakteriyemilerin % 40-60'ı fırsatçıdır ve fırsatçı bakteriyemilerin % 4'ünü klebsiella türleri oluşturur (10).

ESBL üreten mikroorganizmaların başında da *E. coli* ve klebsiella türleri gelir. ESBL üreten suşlarla kolonizasyonda daha önceden sefalosporinlerle tedavi, kalıcı üriner kateter, santral venöz kateter, feeding tüp gibi cerrahi enstrümantasyonlar, genel durum bozukluğu veya kanser, nötropeni gibi ciddi hastalık varlığı, YBÜ'de kalmak gibi faktörler rol oynar (3,7,10). Hastane kökenli klebsiella bakteriyemileri genellikle üriner sistem, kateter, cerrahi yara veya alt solunum yolu infeksiyonuna ikincil olarak ortaya çıkar. Klebsiella türleri deri ve vücut yüzeylerinde *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer türlerine kıyasla daha uzun süre yaşayabildiklerinden, hastadan hastaya yayılmaları ve bu yolla epidemiler yapmaları kolaydır. Plazmidlerle direncin hızla yayılması ve spontan mutasyonların sıklığı da buna katkıda bulunur (7,11,12).

Plazmid kaynaklı ESBL üretimi ilk kez 1982'de Almanya'da klebsiella suşlarında gösterilmiş ve ardından tüm dünyada bu tip direnç bildirilmeye başlanmıştır. 'Extended spectrum beta lactamase' diye adlandırılan bu enzimler, geniş spektrumlu sefalosporinleri ve aztreonamı parçalar, sefoksitin, sefotetan gibi sefamisinlere ve karbapenemlere etkisizdir. Beta laktamaz inhibitörü olan sulbaktam, klavulanik asit, tazobaktam ile de inaktive

olurlar. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda klebsiella türleri arasında ESBL oranı 1995-2000 yılları arasında % 13.4-45 olarak bildirilmiştir. Son yıllarda ise bu oranın oldukça arttığı ve özellikle YBÜ kaynaklı çalışmalarda % 60 ve üzerindedir (12).

Çalışmamızın sonuçları, ÇDS yöntemi ile ESBL araştırılmasının % 100 duyarlı bir test olmadığını ve diskler arası uzaklığın standardizasyonu olmadığından yanlış negatif sonuçlar alınabileceğini gösterdi. Ancak, otomatize sistemlere göre ÇDS testi ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Tüm suşlarımız içinde 148 suşta ESBL saptandı (% 73.6). Ülkemizde bu konu üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalar incelendiğinde, ESBL pozitiflik oranının % 11.4-88.6 arasında değiştiği bildirilmiştir (13). Büyükbaba ve ark. (14) ÇDS ile ESBL pozitif *K. pneumoniae* suşu oranını % 43.2, Tünger ve ark. (15) modifiye ÇDS metodu ile % 49.3, Kuzucu ve ark. (16) % 61.8, Alıcı ve ark. (17) % 78, Özkan ve ark. (18) % 66, Bayramoğlu ve ark. (19) ise % 32.8 olarak tespit etmişlerdir. 2000 yılında Babini ve ark. tarafından bildirilen ve Batı ve Güney Avrupa'da yapılan 2 yıllık 24 YBÜ'ni içeren çok merkezli çalışmada, Klebsiella türleri arasında ESBL varlığı araştırılmıştır. Ülkemizin de dahil olduğu bu çalışmada, ESBL pozitifliği Türkiye için % 61, Fransa için % 32, İngiltere için % 9, İtalya için % 38, İspanya için % 5.5, Almanya için % 23, Belçika için % 32 ve Hollanda için % 8 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki oranın diğer ülkelerden oldukça yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Akalın ve ark.'nın 1997'de YBÜ'den en sık izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığının incelendiği çalışmalarında, ÇDS yöntemiyle 70 *K. pneumoniae* suşunda % 68.5 oranında, Gülay ve ark.'nın 1996'daki çalışmalarında da hastane infeksiyonlarından izole edilen 44 *K. pneumoniae* suşunda % 88.6 oranında ESBL pozitifliği saptanmıştır (21,22). YBÜ'leri, dirençli bakterilerin en çok bulunduğu hastane ortamlarıdır. Dirençli suşların ortaya çıkışında da uygulanan antibiyotiklerin uygunsuz ve kontrolsüz kullanımının rolü büyüktür. Beta laktam antibiyotiklerin klinik tedaviye girmesi ve antibiyotik kullanım politikalarına bağlı olarak ESBL üreten suşların prevalansı; ülkelere, bölgelere ve hastanelere göre değişebilmektedir.

Suşlarımızın CIP, AK ve IPM direnç oranları sırasıyla % 13.4, % 18.4 ve % 3.5 olarak bulundu. Alıcı ve ark.'nın 2001'de hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarında yaptıkları çalışmada, 27 *K. pneumoniae* suşunda CIP direnci % 19, AK direnci % 30 bulunurken IPM'ye

dirençli suş saptanmamıştır (23). Aykan ve ark.'nın 377 Gram negatif suş ile yaptıkları çalışmalarında da AK direnci % 19.8, CIP direnci % 62.2 bulunmuş, karbapenem direnci görülmemiştir (24).

Hastanemizde son dönemlerde ESBL oranlarının özellikle *K.pneumoniae* suşları için yüksek olması nedeniyle başta çocuk yenidoğan ünitesi ve YBÜ olmak kaydıyla *K.pneumoniae* üreyen hastalarda yoğun olarak direnç durumu saptanana kadar ampirik olarak karbapenem kullanılmaktadır. Artan karbapenem direnci buna bağlı olabilir, ancak bu bilgi bizim hastanemiz için bazı suşlarda metallo-bata laktamaz varlığı araştırılmasını, bunun yanı sıra karbapenem kullanımının daha rasyonel hale getirilmesini düşündürmektedir.

Klebsiella türlerinde ESBL üretiminin yüksek olması sebebiyle, bu mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlardaki tedavi başarısızlığı daima sorun oluşturmaktadır. Bu yüzden fırsatçı *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve ESBL varlığı, mikrobiyoloji laboratuvarlarında mutlaka araştırılmalı, klinisyene ESBL varlığı bildirilmelidir. ESBL ürettiği saptanan suşların ise FOX gibi sefamisinler dışındaki tüm sefalosporinlere, geniş spektrumlu penisilinlere ve monobaktamlara karşı duyarlı görümler bile dirençli olarak rapor edilmeleri gerekmektedir.

Bu çalışmada YBÜ kaynaklı suşların yanı sıra kronik ayak ülserlerinden izole edilen suşlarda da yüksek oranlarda direnç olduğu görülmüştür. Bu hastaların tedavilerinde antibiyoterapi yanında cerrahi uygulamalarının da kaçınılmaz olduğu durumlar sıklıkla özellikle diabetik hastalarda karşımıza çıkmaktadır (25,26).

Antibiyotiklere karşı dirençle mücadelede en etkili ve kalıcı sonuç, geniş spektrumlu beta laktam antibiyotiklerin kontrollü kullanım politikalarıyla mümkün olacaktır. Ayrıca bu; mortalite ve morbiditeyi azalttığı gibi, hastanede kalış süresi ve tedavi maliyetlerini de doğrudan etkileyecektir.

KAYNAKLAR

1. Bilgehan H: Klebsiella. Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 9. baskı. Şafak Matbaacılık, İzmir, 56-64, 1995.
2. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: The Enterobacteriaceae. In: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th edition. JB Lippincott, Philadelphia, 172-173, 205-208, 1997.
3. Eisenstein BL, Zaleznik DF: Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennet

JE, Dolin R. eds. Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2294-2310, 2000.

4. Aydoğan H, Başustaoglu A: Nozokomiyal patojen olarak klebsiella türlerinin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 4:135-143, 2000.
5. Anđ Ö, Küçükler M, Topal A, et al: Prematüre yenidoğarlardan alınan klinik örneklerden izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının özellikleri. Infeksiyon Dergisi 13(4):549-554, 1999.
6. Öztürk R: Antibiyotiklerin etki mekanizmaları, Antimikrobik ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve günümüzde direnç durumu. Pratikte Antibiyotik Kullanımı kitabında. (Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu Yayın No.1 İstanbul, 27-51, 1997.
7. Gür D: Betalaktamazlar. Flora Derg 3: Ek 3, 1997.
8. Bal Ç: Antibiyotik duyarlılık testlerinin hasta izleminde kullanımı: Beta-laktamaz testleri ve rutinde kullanımı. Gür D, Söyletir G, Bal Ç, Dündar V, Sümerkan V, Köksal İ, Çiftçi U eds. ADTS toplantısı kitabında. İstanbul Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 101-111, 1997.
9. Töreci K: Klebsiella türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi cilt 2: Etkenlere Göre Enfeksiyonlar kitabında. Nobel Tıp Kitabevleri, 1575-1579, 2002.
10. Paterson DL, Trenholm G: Klebsiella species. In: Yu VL, Merigon TC, Barriere SL eds. Antimicrobial Therapy and Vaccines. Williams and Wilkins, Baltimore 239-255, 1999.
11. Yapar N: Dirençli enterik patojenler ve sağaltımı. Yüce A, Çakır N eds. Hastane Enfeksiyonları kitabında. Güven Kitabevi, İzmir 66-73, 2003.
12. Weinstein RA, Hayden MK: Multipl drug resistant pathogens: Epidemiology and control. In: Bennet JV, Brachman PS eds. Hospital Infections. Fourth edition, Lippincott Raven, Philadelphia 215-236, 1998.
13. Alıcı Ö: Klebsiella pneumoniae suşlarında 'Extended spectrum beta lactamaz' araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2001.
14. Büyükbaba Ö, Aydın D, Anđ Ö: İdrar yolu infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta laktamazların çift disk sinerji yöntemi ile belirlenmesi. Klinik Derg 9(1):27-30, 1996.
15. Tünger A, Hilmioglu S, Dibek Mave et al: Hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan Klebsiella pneumoniae ve E. coli kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz sıklığı. Infeksiyon Dergisi 12(2):165-168, 1998.
16. Kuzucu Ç, Kabakçoglu M, Özşık A, et al: Nozokomiyal Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta laktamaz varlığının saptanması. Flora 4(2):102-106, 1999.
17. Alıcı Ö, Kart Yaşar K, Şengöz G, et al: Klebsiella pneumoniae suşlarında farklı yöntemlerle ESBL varlığının araştırılması. 17. Ankeş Klinikler ve Tıp Bilimler Kongresi Kongre Eğitim Programı ve Poster Özetleri kitabında. Antalya 16(2):112, 2002.
18. Özkan Ç, Oldacay M, Erdem G: Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen *E. coli* ve Klebsiella pneumoniae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz sıklığı. Ankeş Dergisi 16(1):65-68, 2002.
19. Bayramoglu G, Karadağ A, Uyar Y, et al: Hastane infeksiyon etkeni Klebsiella ve *E. coli* suşlarında ESBL varlığının araştırılması. Ankeş Dergisi 15(2):175-178, 2001.
20. Babini GS, Livermore DM: Antimicrobial resistance amongst Klebsiella spp. Collected from intensive care units in Southern and Western of Europe in 1997-1998. J Antimicrob Chemother 45(2):183-89, 2000.
21. Akalın H, Özkan C, Kahveci F: Yoğun bakım biriminde en sık izole edilen Gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Klinik Dergisi 12(2):65-68, 1999.
22. Gülay Z, Amyes SGB, Yuluğ N: Hastane infeksiyonlarından saptanan Klebsiella pneumoniae suşlarının beta laktam antibiyotiklere duyarlılığının ve beta laktamaz tiplerinin incelenmesi. Mikrobiyol Bül 30:1-11, 1996.
23. Alıcı Ö, Kart Yaşar K, Şengöz G, et al: Klebsiella pneumoniae suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. 17. Ankeş Klinikler ve Tıp Bilimler Kongresi Kongre Eğitim Programı ve Poster Özetleri kitabında. Antalya 16(2):111, 2002.
24. Aykan ŞB, Çakır FÖ, Sipahi B, et al: Nozokomiyal Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz sıklığının belirlenmesi. 18. Ankeş Klinikler ve Tıp Bilimler Kongresi Kongre Eğitim Programı ve Poster Özetleri kitabında. Antalya 17(2):96, 2003.
25. Yöntem N, Kılıç I, Balaban D, et al: Bacak ülserlerinde punc greft uygulaması, Haseki Tıp Bülteni 33(2):83-86, 1995.
26. Ersoy L, Balaban D: Diabetes Mellitus ve Deri. In: Yenigün M. eds. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı.: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 595-614, 2001.