

Salgın dışı durumlarda dışkıda genişlemiş spektrumlu Beta-Laktamaz üreten enterobacteriaceae üyelerinin prevalansının saptanması (*)

Evaluation of prevalence of fecal carriage of extended-spectrum Beta-Lactamase producing enterobacteriaceae during nonoutbreak situations

Derya Ünver, Ömer Küçükbasmacı

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İletişim / Correspondence: Ömer Küçükbasmacı Adres / Address: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34098 Cerrahpaşa/İstanbul Tel: 0212 414 30 00/22751 e-posta: obasmaci@istanbul.edu.tr

ÖZET

Çalışmamızda 250 hastadan alınan 250 dışkı örneğinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacteriaceae üyeleri aranmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ürettiği seftazidim ve seftriakson içeren Mac Conkey besiyerleri ile saptanan bakterilerde çift disk sinerji testi ve kombine disk testi yöntemleriyle GSBL varlığı aranmıştır. GSBL ürettiği saptanan bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları saptanmıştır. GSBL üreten tüm kökenlerde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile GSBL genleri varlığı araştırılmıştır. Ayakta hastalarda dışkıda GSBL üreten Enterobacteriaceae ailesi üyesi taşıyıcılık oranı %14, yatan hastalarda ise %22,2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen GSBL üreten kökenlerin %76,3' ü Escherichia coli, %18,4' ü Klebsiella pneumoniae, %5,3' ü Klebsiella oxytoca, olarak tanımlanmıştır. Bu kökenlerde PZR yöntemiyle blaCTX-M geni %89,4, blaTEM geni %76,3 ve blaSHV geni %31,5 oranında bulunmuştur. Dışkı florasının üyeleri Enterobacteriaceae kökenlerinin hangi sıklıkta ve hangi tiplerde GSBL taşıdığını bilmek, karmaşık GSBL epidemiyolojisini aydınlatılabilmek açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: GSBL, dışkı, Enterobacteriaceae, Çift disk sinerji testi.

SUMMARY

We have studied the prevalence of extended spectrum beta lactamases (ESBL) in 250 fecal samples from 250 patients. Samples were streaked onto Mac Conkey agar plates supplemented with ceftazidime (1 µg/ml) and ceftriaxone (1 µg/ml). Colonies were screened by the double-disc synergy test and combined disc test for ESBL production. Antimicrobial susceptibilities of ESBL producing isolates for various antibiotics were determined. All ESBL producing isolates were characterized by polymerase chain reaction (PCR). The rates of occurrence of ESBL producing isolates among outpatients was 14% and among hospitalized patients was 22,2%. ESBL producing bacteria were identified as Escherichia coli (76.3%), Klebsiella pneumoniae(18.4%), Klebsiella oxytoca (5.3%). The ESBL producing isolates recovered from our patients corresponded to a CTX-M type (89,4%), SHV type (31.5%) and TEM type (76.3%). Fecal flora members producing GSBL may be a reservoir for ESBL genes and the information on the prevalence and types of ESBLs in human fecal flora may be very important to improve our understanding about the complex epidemiology of ESBLs

Key Words: ESBL, Fecal, Enterobacteriaceae, Double disc synergy.

GİRİŞ

Beta-laktam antibiyotiklere direnç hızla artmaktadır. Beta-laktam antibiyotiklere direnç mekanizmaları arasında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşumu en önemlisidir. GSBL oluşturan kökenler ile infeksiyonlar, yüksek mor-

talite, uzun hospitalizasyon ve yüksek tedavi masraflarına yol açmaktadır (1,2).

GSBL epidemisi başlangıçta hastanelere sınırlı gibi gözükmekteyken, bir süredir toplumdan kazanılan infeksiyonlarda da sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde hastane kaynaklı infeksiyon-

*Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje no: T-904/02062006

lar için GSBL epidemiyolojisini inceleyen çalışmalar bulunmaktayken toplum kökenli infeksiyonlar açısından bilgi son derece azdır. Ülkemizde dışkıdan izole edilen *Enterobacteriaceae* kökenlerinde GSBL sıklıkları ve tipleri hakkında da çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (3, 4).

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde ayakta ve çeşitli servislerde yatan hastaların dışkı örneklerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinde GSBL sıklıkları ve enzim tipleri tanımlanmıştır. *Enterobacteriaceae* kökenlerinde antibiyotik direnç profilleri, GSBL sıklıkları ve tipleri spesifik polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile moleküler düzeyde tanımlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Nisan 2006-Aralık 2006 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nin çeşitli polikliniklerinden parazitolojik inceleme amacıyla gönderilen 250 dışkı örneği incelenmiştir.

Hastaların dışkıları tuzlu suda süspansiyon edilmeden sonra içlerinde seftazidim (1 µg/ml) ve seftriakson (1 µg/ml) bulunan Mac Conkey agar besiyerlerine ekilmiştir. Besiyerlerinde üreyen *Enterobacteriaceae* üyelerini tanımlamada standart mikrobiyolojik yöntemler kullanılmış ve muhtemel GSBL varlığı çift disk sinerji testi ile araştırılmıştır. Çift disk sinerji yöntemi ile GSBL pozitifliğinden kuşku edilen kökenlerde klavulanik asit eklenmiş sefotaksim ve seftazidim kombinasyon diskleriyle GSBL varlığı araştırılmış, ayrıca bu kökenlerde disk difüzyon yöntemi ile ampisilin, amoksisilin/klavulonik asit, piperasilin, sefuroksim, sefoksitin, seftazidim, seftriakson, sefotaksim, sefepim, imipenem, amikasin, siprofloksasin duyarlılıkları saptanmıştır(5). GSBL üreten tüm *Enterobacteriaceae* üyelerinde PZR ile bla TEM, bla SHV ve bla CTX-M genlerinin varlığı daha önce tarif edilen primer setleri ile araştırılmıştır (6).

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların dağılımına bakıldığında, 250 hastanın 36'sı (%14.4) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nin çeşitli servislerinde yatarak tedavi görmekteyken 214 hasta ise (%85.6) çeşitli polikliniklere ayakta tedavi olmak amacıyla başvurmuştur. Çeşitli servislerde yatarak tedavi olan 36 hastanın 8'inde (%22.2), çeşitli polikliniklere başvuran 214 hastanın ise 30'unda (%14) GSBL üreticisi *Enterobacteriaceae* kökeni varlığı saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların tedavi oluş şekilleri ve GSBL sıklıkları

Hasta türü	GSBL saptanan	GSBL saptanmayan	Toplam
Yatan hasta	8	28	36
Ayaktan hasta	30	184	214

Çalışmada elde edilen GSBL üreticisi *Enterobacteriaceae* üyelerinin türlerine göre dağılımı ve yüzde oranlarına bakıldığında GSBL üreticisi 38 bakterinin 29'u (%76.3) *Escherichia coli*, yedisi (%18.4) *Klebsiella pneumoniae*, ikisi (%5.3) *Klebsiella oxytoca*'dır (tablo 2).

Tablo 2. GSBL üreten bakterilerin türlerine göre dağılımı

Bakteriler	Sayı (%)
<i>E.coli</i>	29 (%76,3)
<i>K.pneumoniae</i>	7 (%18,4)
<i>K.oxytoca</i>	2 (%5,3)
Toplam	38

Çalışmamızda elde ettiğimiz tüm GSBL üreten kökenlere karşı en yüksek duyarlılığa sahip beta-laktam antibiyotik imipenem (%100) ve sefoksitin (%100) olurken, üçüncü kuşak sefalosporinler arasında en az duyarlılığa sahip olanlar seftriakson (%5,3) ve sefotaksim (%8) bulunmuştur. Amoksisilin/klavulonat duyarlılığı %31,5 bulunurken, beta-laktam dışı antibiyotiklerden siprofloksasin ve amikasine duyarlılık oranları sırasıyla %47,4 ve %92,1 olmuştur. Tüm antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları tablo 3'te ayrıntılarıyla verilmiştir.

Salgın dışı durumlarda dışkıda genişlemiş spektrumlu Beta-Laktamaz üreten enterobacteriaceae üyelerinin prevalansının saptanması (*)

Tablo 3. GSBL üreten bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları.

Antibiyotik adı	Dirençli Sayı (%)	Orta Dirençli Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)
AMP	38 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
AMC	10 (%26,3)	16 (%42,2)	12 (%31,5)
PIP	38 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
CXM	35 (%92,1)	1 (%2,6)	2 (%5,3)
FOX	0 (%0)	0 (%0)	38 (%100)
CAZ	2 (%5,2)	14 (%36,8)	22 (%58)
CRO	36 (%94,7)	0 (%0)	2 (%5,3)
CTX	28 (%73,6)	7 (%18,4)	3 (%8)
ATM	19 (%50)	9 (%23,6)	10 (%26,4)
FEP	10 (%26,3)	4 (%10,5)	24 (%63,1)
IMP	0 (%0)	0 (%0)	38 (%100)
AN	0 (%0)	3 (%7,9)	35 (%92,1)
CIP	20 (%52,6)	0 (%0)	18(%47,4)

AMP:Ampisilin, AMC: amoksisilin-klavulanik asit, PIP: Piperasilin, CXM: Sefuroksim, FOX: Sefoksitin, CAZ: Sefazidim, CRO: Seftriakson, CTX: Sefotaksim, ATM: Aztreonam, FEP: Sefepim, IMP: İmipenem, AN: Amikasin, CIP: Siprofloksasin

Çalışmada elde edilen GSBL üreticisi kökenlerde PZR yöntemiyle blaTEM, blaSHV, blaCTX-M genleri varlığına bakılmıştır. GSBL üreticisi 38 kökenin 34'ünde (%89,4) blaCTX-M geni, 29'unda (%76,3) blaTEM geni ve 12'sinde (%31,5) blaSHV geni saptanmıştır. blaCTX-M oranı 28

GSBL üreticisi *E.coli* kökeninin %96,4'ünde bulunarak yine en yüksek oranda saptanan GSBL geni olarak bulunmuştur. GSBL üreten kökenlerin izole edildikleri hastaları, GSBL tiplerini ve bakteri türlerini gösteren ayrıntılar tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. GSBL üreticisi kökenlerin GSBL eksprese eden genleri, türleri ve tedavi oluş şekilleri.

Hasta no	blaSHV	blaTEM	blaCTX-M	Tedavi oluş şekli	Bakterinin cinsi
1	-	-	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
2	+	+	+	poliklinik	<i>K.pneumoniae</i>
3	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
4	-	-	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
5	+	+	-	poliklinik	<i>E.coli</i>
6	-	+	+	poliklinik	<i>K.pneumoniae</i>
7	-	-	+	servis	<i>E.coli</i>
8	-	-	+	servis	<i>K.pneumoniae</i>
9	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
10	+	+	+	poliklinik	<i>K.pneumoniae</i>
11	+	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
12	+	+	+	poliklinik	<i>K.oxytoca</i>
13	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
14	-	+	+	servis	<i>E.coli</i>
15	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
16	-	+	+	servis	<i>E.coli</i>
17	-	+	+	servis	<i>E.coli</i>
18	+	+	+	poliklinik	<i>K.pneumoniae</i>
19	+	+	+	poliklinik	<i>K.pneumoniae</i>
20	-	-	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
21	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
22	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
23	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
24	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
25	+	+	-	servis	<i>K.pneumoniae</i>
26	+	-	-	poliklinik	<i>E.coli</i>
27	-	-	-	servis	<i>K.oxytoca</i>
28	-	-	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
29	+	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
30	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
31	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
32	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
33	+	+	+	servis	<i>E.coli</i>
34	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
35	+	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
36	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
37	-	-	+	servis	<i>E.coli</i>
38	-	+	+	poliklinik	<i>E.coli</i>
Toplam (+)	12 (%31,5)	29 (%76,3)	34 (%89,4)		
Toplam (-)	26 (%68,5)	9 (%23,7)	4 (%10,6)		

TARTIŞMA

Dışkıda asemptomatik GSBL üreticisi olan *Enterobacteriaceae* kökenlerinin kolonizasyonuna çeşitli çalışmalarda yer verilmiştir (7,8,9,10). Ülkemizde ise bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar az sayıdadır ve genellikle klinik örneklerdeki GSBL oranları hakkındadır. Aksoy ve ark. (3) parazito-

lojik inceleme için polikliniklere başvurmuş ve son bir ayda antibiyotik kullanmamış olduğu gösterilen 140 hastanın %3'ünde GSBL üreten bakteri saptamıştır. Valverde ve ark. (10) İspanya'da salgın dışı dönemde fekal GSBL üreticisi *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin prevalansını 1991 yılında hastanede yatarak tedavi olan hastalarda %0.3, poliklinik hastalarında ise %0.7 bulmuştur.

2003 yılında ise yatarak tedavi olan hastalarda bu oran %11.8, poliklinik hastalarında %5.5 bulunmuştur. Bu durum, GSBL üreten bakterilerin artık sadece hastanede yatan hastalar için tehdit olmaktan çıkıp tüm toplumu tehdit ettiğinin açık bir göstergesidir. Farklı ülkelerde dışkıda GSBL üreticiliğini araştıran çeşitli çalışmalarda, farklı oranlarda sonuçlar elde edilmiştir. Miro ve ark. (8) 2001-2002 yılları arasında Barselona, İspanya'da gerçekleştirdikleri çalışmada poliklinik hastalarına ait dışkılarda GSBL üreticisi *Enterobacteriaceae* kökenlerinin prevalansını %3 bulmuşlardır. Aynı çalışmada yatan hastalara ait dışkılarda ise bu oran %1.6 olarak saptanmıştır.

Ülkemizde 2006 yılında Azap ve ark. (4) yatan hasta ve poliklinik hastası dışkılarında GSBL üreticisi *Enterobacteriaceae* ailesi üyesi prevalansını sırasıyla %43.7 ve %15.2 bulmuşlardır. Yatan hastalardaki oranın yüksekliği dikkat çekicidir, bunun yanı sıra ayaktan hastalardaki GSBL oranında oldukça yüksektir. Çalışmamızda yatan hastalardaki GSBL sıklığı %22 iken poliklinik hastalarında %14.4 bulunmuştur. GSBL epidemisi artık hem yatan hastaları hem de toplumu etkilemektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz 38 GSBL üreticisi *Enterobacteriaceae* ailesine üye kökenin 29'u (%76,3) *E.coli*, yedisi (%18,4) *K.pneumoniae* ve ikisi (%5,3) *K.oxytoca* olarak tanımlanmıştır. Dışkı örneklerinde GSBL üreticisi *Enterobacteriaceae* ailesi üyesi prevalansının araştırıldığı çeşitli çalışmalarda kökenlerin büyük kısmını beklediği şekilde *Enterobacteriaceae* ailesinin baskın üyesi *E.coli* kökenlerinin oluşturduğu görülmektedir. Mesa ve ark. (7) dışkı örneklerinden elde edilen GSBL üreticisi kökenin %95.2'sini *E.coli*, %4.8'ini *K.pneumoniae* olarak isimlendirmişlerdir.

Ülkemizde Duman ve ark. (11) 2006 yılında yenidoğan yoğun bakım ünitesinden topladıkları 367 dışkının %33.7'sinde GSBL üreticisi *Enterobacteriaceae* ailesi üyesi saptamışlar, bu kökenlerin %59'unu *Klebsiella* spp. ve %41'ini *E.coli* olarak tanımlamışlardır.

Çalışmamızda elde edilen 38 GSBL üreticisi *Enterobacteriaceae* üyesinin 34'ünde (%89,4) *blaCTX-M* geni, 29'unda (%76,3) *blaTEM* geni ve 12'sinde (%31,5) *blaSHV* geni saptanmıştır. Bu sonuçlar son yıllarda GSBL epidemisinde görülen eğilimi yansıtmaktadır. SHV tipi GSBL daha az görülürken, CTX-M tipi beta-laktamazlar ön plana çıkmaktadır. Bu enzimler kural olmakla beraber sefotaksimi diğer üçüncü kuşak sefalosporinlere göre daha iyi hidrolize etmektedir (2). CTX-M tipleri coğrafyaya bağlı olarak değişmekle beraber elde olan veriler Türkiye'de Grup-1 enzimlerin, bunların arasından da CTX-M-15 tipi enzimlerin yaygın olduğunu düşündürmektedir (12). Taşlı ve Bahar (13) dışkıdan elde ettikleri 63 GSBL üreticisi kökenin %52.7'sinde *blaTEM*, %74.3'ünde *blaSHV* geni saptamışlardır fakat bu çalışmada araştırmacılar CTX-M tipi enzimleri araştırmamışlardır. Ayrıca bu çalışma CTX-M tipi enzimlerin tüm dünyada daha az yaygın olduğu dönemde yapılmıştır.

GSBL epidemisinin başlangıcında *Klebsiella* cinsi bakteriler öne çıkarken günümüzde *E.coli* tüm bu çalışmalarda görüldüğü gibi öne çıkmaktadır. Özellikle *E.coli* kökenlerinin klonal yayılımından ziyade horizontal gen transferiyle GSBL elde ettiklerini bilinmektedir. Bu transfer ise plazmid, integron gibi birçok mobil eleman vasıtasıyla olabilmektedir. Bu kolayca yayılım ve görülen genetik çeşitlilik, GSBL tehditinin aslında ne kadar önemli ve kolay kolay başedilemeyeceğini göstermesi açısından önemlidir (2). Plazmidler, insersiyon dizileri, transpozonlar, integronlar GSBL genlerinin mobilizasyonunu kolaylaştıran genetik elementler olarak sayılabilir ve bu elementler aynı zamanda çoklu ilaç direncine de sebep olmaktadır. GSBL üreticisi kökenlerdeki hızlı yayılım ve kolonizasyonu önemli bir tehdit olarak algılamamızın temel nedenlerinden birisi de sıkça görülen çapraz direnç sorunudur. Bu direnç başta florokinolonlar olmak üzere aminoglikozidler, trimetoprim-sulfametaksazol gibi birçok farklı antibiyotik sınıfına da direnci beraberinde getirmektedir (14,15). Çalışmamızda siprofloksasine direnç

oranı %52,6 saptanmıştır. Dışkıda GSBL prevalansının araştırıldığı çalışmalardan biri olan Valverde ve ark. (10) çalışmasına göre dışkıda GSBL üreticisi Enterobacteriaceae kökeni taşıyan toplum kökenli hastaların %37,5'i siprofloksasine dirençli iken hastane kaynaklı hastaların ise %59,4'ünü dirençli olarak saptamışlardır.

Sonuç olarak çalışmamızda poliklinik hastalarında ve çeşitli servislerde yatarak sağlık hizmeti alan hastalarda dışkıda GSBL üreticisi olan *Enterobacteriaceae* kökenlerinin prevalansı araştırılmıştır. Çalışmamızda örnek aldığımız bireyler hakkında daha önce hastaneye yatış hikayeleri, antibiyotik kullanımları hakkında bilgi sahibi olmayışımız çalışmamızı sınırlamakla beraber bir ön çalışma niteliğinde olan çalışmamız fekal floranın bir GSBL üreticisi köken rezervuarı olabileceğini göstermektedir ve bu konu üzerinde yapılacak benzer çalışmalarla ülkemizde fekal GSBL taşıyıcılığı ile ilgili önemli epidemiyolojik veri elde edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352:380-391.
2. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18:657-86
3. Aksoy A, Göçmen S, Kaçmaz B, Canver S. İnsan ve sığırlardan izole edilen fekal E.coli suşlarında antibiyotik direnç ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi. *ANKEM Dergisi* 2005; 19:130-134.
4. Azap K, Arslan H, Karaman Ö, Togan T. Risk factors for faecal carriage of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in the community. 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 01.04.2006 - 04.04.2006.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial testing; Seventeenth Informational Supplement. CLSI Document 2007; M100-S16
6. Lee Sh, Jeong Sh, Lee Kj. Evolution of TEM beta-lactamase genes identified by PCR with newly designed primers in Korean clinical isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7:98-100.
7. Mesa S, Jesu R, Blanc V, Cortes P, Gonzalez J, Lavilla S et al. Extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:211-215.
8. Miro E, Mirelis B, Navarro F, Rivera A, Jesu R, Ma Carme Roig M et al. Surveillance of extended spectrum beta-lactamases from clinical samples and faecal carriers in Barcelona, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:1152-1155.
9. Moubareck C, Daoud Z, Hakime N. Country spread of community and hospital-acquired extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-15) producing *Enterobacteriaceae* in Lebanon. *J Clin Microbiol* 2005; 43:3309-3313.
10. Valverde A, Coque T, Sanchez-Moreno M, Rollan A, Baquero F, Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4769-4775.
11. Duman M, Abacioglu H, Karaman M, Duman N, Özkan H. Beta-lactam antibiotic resistance in aerobic commensal fecal flora of newborns. *Pediatrics International* 2006; 47:267-273.
12. Gonullu N, Aktas Z, Kayacan Cb, Salcioglu M, Caratoli A, Yong De, Walsh Tr. Dissemination of CTX-M-15 beta-lactamase genes carried on Inc FI and FII plasmids among clinical isolates of *Escherichia coli* in a university hospital in Istanbul, Turkey. *J Clin Microbiol.* 2008; 46:1110-2
13. Taşlı H, Bahar H. Molecular characterization of TEM and SHV derived extended spectrum beta-lactamases in hospital based *Enterobacteriaceae* in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58:162-167.
14. Paterson DL, Mulazımoğlu L, Casellas Jm, Ko Wc, Gossens H, Von Gottberg A, Mohapatra S, Trenholme Gm, Klugman Kp, McCormack Jg, Yu Vl. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2000; 30:473-8
15. Tolun V, Küçükbasmacı O, Törümküney-Akbulut D, Catal C, Anđ-Küçüker M, Anđ O. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10:72-5.