

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ OLUŞTURAN ESCHERICHIA COLI VE KLEBSIELLA PNEUMONIAE KÖKENLERİNİN PREVALANSI VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PATTERNLERİ

PREVALENCE AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE PATTERNS OF EXTENDED-SPECTRUM β-LACTAMASE PRODUCING ESCHERICHIA COLI AND KLEBSIELLA PNEUMONIAE STRAINS ISOLATED FROM BLOOD CULTURES

Fatma KÖKSAL, Serhat SİREKBASAN, Kenan AK, Ömer KÜÇÜKBASMACI, Mustafa SAMASTI

İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

İletişim / Correspondence:

Fatma KÖKSAL

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İstanbul

E-mail: fzkoksal@yahoo.com

ÖZET

Ocak 2001 ve Şubat 2009 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'ne bakteriyemi şüphesi ile yatırılan hastaların kan kültürlerinden toplam 706 *E. coli* ve 382 *K. pneumoniae* izole edildi. Kan kültürleri Bactec 9120 (Becton Dickinson, USA) sistemi ile analiz edildi. *E.coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal direnci CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile tespit edildi. GSBL oluşumu çift disk sinerji testi ile belirlendi. GSBL oranı *E.coli* için % 38.5 (272/706) ve *K. pneumoniae* için %44 (168/382) olarak tespit edildi. GSBL-oluşturan *E.coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde antibiyotik direnç oranları GSBL-oluşturmayan kökenlere göre oldukça yüksek bulunmuştur. GSBL pozitif *E.coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde direnç oranları sırasıyla trimetoprim/sulfametoksazol için %61 ve %41; amoksisilin/klavulanik asit için % 57 ve % 46; siprofloksasin için % 59 ve % 33; gentamisin için % 39 ve % 37; piperasilin-tazobaktam için % 29 ve % 26; amikasin için %21 ve % 17 olarak saptanmıştır. İzole edilen kökenlerin hiçbiri imipeneme dirençli değildi.

Bizim sonuçlarımız kan kültürlerinden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerin gerek sayısında ve gerekse antibiyotiklere direnç oranında giderek bir artış olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *E. coli*, *K. pneumoniae*, Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, çoklu ilaç direnci

SUMMARY

Between January 2001 and February 2009, total of 706 *E. coli* and 382 *K. pneumoniae* strains were isolated from blood samples of patients with bacteremia who were hospitalized at the Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty. Blood cultures were analyzed with the Bactec 9120 system (Becton Dickinson, USA). Antimicrobial resistance of the *E. coli* or *K. pneumoniae* strains were determined by the disk diffusion method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria. ESBL production was examined with double-disk synergy test. The rate of ESBL-production was 38.5% (272/706) for *E. coli* and 44% (168/382) for *K. pneumoniae*. The antimicrobial resistance rates of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* strains were significantly higher than non ESBL-producing bacteria. The resistance percentages of ESBL positive *E. coli* and *K. pneumoniae* strains were as follows: for trimethoprim/sulfamethoxazole, 61% and 41%; for amoxicillin/clavulanic acid, 57% and 46%; for ciprofloxacin, 59% and 33%; for gentamicin, 40% and 37%; for amikacin, 21% and 17%; for piperacillin/tazobactam, 29% and 26% respectively. None of the strains were resistant to imipenem.

Our data indicated that both in the number and resistance rate to antibiotics of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* strains gradually increase

Key words: *E. coli*, *K. pneumoniae*, Extended spectrum β-lactamase, Multidrug resistanc

GİRİŞ

GSBL (Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz) oluşturan organizmalar 1980'li yıllarda tarif edildiğinden beri dünya çapında bir problem haline gelmiştir (1-8). Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pek çok Gram negatif bakteride saptanabilmekle birlikte en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında bulunmuştur (2-12). GSBL-oluşturan bakteri infeksiyonları özellikle hastanede yatan hastalar için büyük bir endişe oluşturmaktadır. Son 5 yıl içerisinde Türkiye'de yapılan birçok çalışmada GSBL-oluşturan bakterilerin prevalansında artış bildirilmiştir (9-12). Bundan önceki bir çalışmamızda (1993-1996) GSBL yüzdesi *E.coli* için % 21 ve *K. pneumoniae* için % 44 olarak bulunmuştu (13). Bu çalışmamızda geçen süre içerisinde *E.coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerindeki GSBL sıklığı ve antibakteriyel direnç oranlarındaki değişimin izlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2001 ve Şubat 2009 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi hastanesinin yoğun bakım ve çeşitli bölümlerde bakteriyemi şüpheli 21075 hastadan alınan 38126 kan örneğinden Toplam 706 *E. coli* ve 382 *K. pneumoniae* kökeni izole edildi. Aynı hastanın birden fazla kan kültürü pozitif ise ilk üreyen şişe çalışmaya alındı. Kan kültürleri Bactec 9120 (Becton Dickinson, USA) sistemi ile analiz edildi. Üreyen kökenlerin tanımlanması Eylül 2007 tarihine kadar rutin konvansiyonel yöntemler ve API 20E (BioMérieux, France) ile yapıldı. Bu tarihten sonra Vitek 2 Compact (BioMérieux, France) otomatik identifikasyon sistemi kullanıldı. *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinin antibiyotik direnci CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ve Eylül 2007 tarihinden sonra Vitek 2 Compact otomatik sistem ile tespit edildi (14). Amikasin (30 µg), sefepim (30 µg), sefotaksim (30 µg), seftazidim (30 µg), siprofloksasin (5 µg), gentamisin (10 µg), imipenem (10 µg), trimetoprim-sulfametoksazol (1.25/23.75µg), amoksisillin/klavulanik asit (20/10 µg), piperasillintazobaktam (100/10 µg) diskleri (oxid) kullanıldı. Kalite kontrolü için *E. coli* ATCC 25922 ve ATCC 35218 kullanıldı. GSBL oluşumu fenotipik olarak çift disk sinerji testi ile tespit edildi (15). İstatistiksel analizler Fisher exact testi ile yapıldı.

BULGULAR

Toplam 21075 hastadan alınan 38126 kan örneğinden 706 *E. coli* ve 382 *K. pneumoniae* kökeni izole edildi. Bunlardan 272 (%38.5) *E. coli* ve 168 (%44) *K. pneumoniae* GSBL pozitif olarak tespit edildi. GSBL-oluşturan ve oluşturmayan bakterilerin antimikrobiyal direnç yüzdeleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Geniş spektrumlu sefalosporinlerin tüm dünyada yaygın kullanımı GSBL oluşturan ve çoklu ilaç direnci gösteren bakterilerin ortaya çıkmasına yol açmıştır (1-3, 16-18). Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar en sık *K. pneumoniae* ve *E. coli* kökenlerinde bulunmaktadır (4-11). Son yıllarda pek çok ülkede GSBL-oluşturan organizmalarda önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (4-8,19-26).

Bu çalışmamızda GSBL yüzdesi *E. coli* 'de %38.5 ve *K. pneumoniae*'de %44 olarak saptanmıştır. Fakat, daha önce 1993-1996'da yaptığımız bir çalışmada GSBL yüzdesi söz konusu bakterilerde sırasıyla %21 ve %44 olarak tespit edilmişti (13). Bu sonuçlar GSBL-oluşturan *E. coli* oranının artmış olduğunu göstermektedir ($p<0.05$).

Türk MYSTIC 2007 çalışmasında GSBL oranı *E. coli* 'de %19.5 ve *K. pneumoniae* kökenlerinde %48.7 olarak tespit edilmiştir (12).

Avrupa MYSTIC çalışması raporunda GSBL-oluşturan organizmaların sıklığı %4.5 olarak bildirilmiştir. Fakat doğu Avrupa kökenlerinde bu oran (%28) daha yüksek bulunmuştur (9,27).

Bu sonuçlar Batı Avrupa ülkelerinde GSBL-oluşturan *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinin prevalansının bizim ülkemize göre çok daha düşük olduğunu göstermektedir.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar *Enterobacteriaceae* grubu bakterilerinde, özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde en sık antibiyotik direncine sebep olan enzimlerdir ve penisilinleri, birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinleri ve astreonamı hidrolize ederler (3,8,26). GSBL'leri kodlayan genleri taşıyan plazmitler aynı zamanda aminoglikozidler ve trimetoprim-sulfametoksazole direnç mekanizmalarını kodlayan genleri de birlikte taşıyabilirler (28). GSBL-oluşturan *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile oluşan infeksiyonların tedavisi bu organizmaların çoklu ilaç direncinden dolayı güçtür. Bu

Tablo 1. GSBL-oluşturan ve oluşturmayan *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde antimikrobiyal maddelere dirençlilik oranları

Antibiyotikler	<i>E. coli</i> n=706				<i>K. pneumoniae</i> n=382					
	GSBL-oluşturan (n=272)		GSBL- oluşturmayan (n=434)		GSBL-oluşturan (n=168)		GSBL- oluşturmayan (n=214)			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Imipenem (10 µg)	0	-	0	-		0	-	0	-	
Sefepim (30 µg)	272	100	0	-		168	100	0	-	
Seftazidim (30 µg)	272	100	0	-		168	100	0	-	
Sefotaksim (30 µg)	272	100	0	-		168	100	0	-	
Ampisilin (10 µg)	272	100	230	53		168	100	214	100	
Amoksisilin/klavulanik asit (20/10 µg)	193	⁵⁷	0	-	<i>P</i> < 0.05	78	46	0	-	<i>P</i> < 0.05
Piperasilin-tazobaktam (100/10 µg)	78	29	0	-	<i>P</i> < 0.05	43	26	0	-	<i>P</i> < 0.05
Siprofloksasin (5 µg)	160	59	39	9	<i>P</i> < 0.05	55	33	10	5	<i>P</i> < 0.05
Gentamisin 10 µg)	106	40	35	8	<i>P</i> < 0.05	62	37	18	8	<i>P</i> < 0.05
Amikasin (30 µg)	57	21	9	2	<i>P</i> < 0.05	28	17	1	0.4	<i>P</i> < 0.05
Trimetoprim-sulfametoksazol (1.25/23.75 µg)	166	61	113	26	<i>P</i> < 0.05	69	41	32	15	<i>P</i> < 0.05

S: Duyarlı, R: Dirençli, D*: Pozitif D-test, D: Negatif D-test

durum hastaların hastanede kalış süresini önemli ölçüde uzatmaktadır ve aynı zamanda hastane masraflarını da 1.7 kat artırmaktadır (29).

Mevcut çalışmamızda GSBL-oluşturan kökenlerin antimikrobiyal direnç yüzdeleri GSBL- oluşturmayanlara nazaran önemli derecede yüksek bulunmuştur (*p*<0.05) (Tablo.1).

Pek çok araştırmacı coğrafik bölgelere göre GSBL-oluşturan organizmaların florokinolonlara ve aminoglikozidlere farklı direnç oranları (%0-80) gösterdiğini bildirmiştir (3,9,17,28,30). Siprofloksasin GSBL-oluşturan *E.coli* ve *K. pneumoniae* infeksiyonlarında karbapenemlerden sonra seçilen ikinci antibiyotiktir (26). Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda GSBL-oluşturan organizmalar arasında siprofloksasine direnç oranında önemli ölçüde artış olduğu bildirilmiştir (30, 31-33).

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak GSBL-oluşturan *E.coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde siprofloksasine direnç oranı GSBL- oluşturmayanlara nazaran daha yüksek bulunmuştur (*P* < 0.05).

Türk MYSTIC 2007 çalışmasında GSBL-oluşturan *K. pneumoniae* kökenlerinde siprofloksasine direnç oranı %40 olarak bildirilmiştir (12). Paterson ve arkadaşları (28), 2000'de pek çok ülkenin katıldığı çalış-

malarında, GSBL-oluşturan *K. pneumoniae* kökenleri için siprofloksasin direncini yaklaşık %5.5 ve yine aynı çalışmada bu oranın Türkiye'de %6 olduğunu bildirdiler. Bu veriler ülkemizde GSBL-oluşturan organizmaların siprofloksasine direncinin son yıllarda artmış olduğunu göstermektedir.

Bazı çalışmalar florokinolonların önceki kullanımının GSBL-oluşturan *E.coli* ve *K. pneumoniae* bakterilerinde siprofloksasin direnci için önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır [26,30,32]. Paterson ve ark (28), kinolon direnci ile GSBL-oluşumu arasında bir ilişki olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca Kang ve ark (32), siprofloksasin direnci ile geniş spektrumlu sefalosporinlere direnç arasında yakın ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda GSBL-oluşturan *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde piperasillin/tazobaktam için nispeten düşük direnç oranları (sırasıyla %29 ve %26) saptadık.

Türk MYSTIC 2007 çalışmasında GSBL-oluşturan *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde piperasillin/tazobaktama direnç oranı sırasıyla %21.6 ve %48 olarak bildirildi (12). Goossens ve arkadaşları MYSTIC çalışmalarında (34), GSBL-oluşturan *K. pneumoniae* kökenlerinde piperasillin/tazobaktam direncini Avrupa'da %61.4 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %57.9 olarak saptanmıştır. Bu direnç oranının *E. coli*

bakterilerine göre her iki ülke için (sırasıyla %27.5 ve %20) daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar GSBL-oluşturan *K. pneumoniae* kökenlerindeki piperasillin/tazobaktama direnç oranının bizim ülkemizde diğer bazı ülkelere göre daha düşük olduğunu göstermektedir.

Günümüzde bu bakterilere karşı ilk tedavi seçeneği karbapenemlerdir. Çalışmamızda imipenem direnç tespit edilmemiştir. Benzer şekilde Amerika Birleşik Devletleri ve diğer ülkelerdeki çeşitli çalışmalar (örneğin, Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection [MYSTIC], Antimicrobial Surveillance Program [SENTRY], Tracking Resistance in the United States Today [TRUST], and The Surveillance Network [TSN]) imipenem ve meropenem bu bakterilere karşı halen en aktif ajan olduğunu göstermektedir (12,34-38).

Bizim sonuçlarımız kan kültürlerinden izole edilen GSBL-oluşturan *E. coli* and *K. pneumoniae* kökenlerinin prevalansının bizim hastanemizde yüksek olduğunu ve antimikrobiyal direncin geçmiş yıllara nazaran arttığını göstermektedir. GSBL-pozitif organizmalarla meydana gelen infeksiyonlarda tedavi seçeneğinin oldukça sınırlı olması nedeniyle infeksiyonların kontrolü için etkili sürveyans çalışmaları planlanmalıdır.

REFERENCES

- Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat [review]. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:933-51.
- Livermore DM. Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:25-41.
- Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004; 1;39 (1):31-7.
- Pitout JD, Laupland K.: Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159-66.
- Warren RE, Harvey G, Carr R, Ward D, Doroshenko A. Control of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in hospitals and the community. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 124-33.
- Moland ES, Kim SY, Hong SG, Thomson KS: Newer β -Lactamases. *Clinical and Laboratory Implications, Part II. Clinical Microbiology Newsletter* 2008; 30: 79-85.
- Hawkey PM. Prevalence and clonality of extended-spectrum beta-lactamases in Asia. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14: 159-65.
- Bush K. Extended-spectrum beta-lactamases in North America, 1987-2006. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14: 134-43.
- Goossens H; MYSTIC Study Group (Europe). MYSTIC programme: summary of European data from 1997 to 2000. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41: 183-9.
- Leblebicioğlu H, Gunaydin M, Esen S, Tuncer I, Findik D, Ural O et al. Surveillance of antimicrobial resistance in Gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: Analysis of data from the last 5 years. *J Chemother* 2002;14:40-6.
- Hosoglu S, Gundes S, Kolaylı F, Karadenizli A, Demirdag K, Gunaydin M, et al. Extended-spectrum beta-lactamases in ceftazidime-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Turkish hospitals. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(4):346-50.
- Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Turkish MYSTIC Study Group. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59:453-7.
- Ozturk R, Koksall F, Ayar E, Koksall S, Basaran, Samasti M, et al. Antimicrobial susceptibility of enteric bacilli isolated from blood cultures. 10th Mediterranean Congress of Chemotherapy, (Abstracts book 201/385), Antalya, Turkey, 20-25 October 1996.
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement, M100- S18. CLSI, Wayne, PA, USA, 2008.
- Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamase conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: Hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988;10: 867-78.
- Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G, Coşkun F, Yaman A, Kaygusuz A, et al. Widespread detection of PER 1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2265-2269.
- Winokur PL, Canton R, Caselass JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the western pacific region. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl.2): 94-103.
- Cordero L, Rau R, Taylor D, Avers LW. Enteric gram negative bacilli bloodstream infections: 17 year's experience in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2004;32:189-95.
- Cornaglia G, Garau J, Livermore DM. Living with ESBLs. *Clin Microbiol Infect* 2008;14: 1-2.
- Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008;14: 33-41.
- Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect* 2008;14: 104-10.
- Nicolas-Chanoine MH, Jarlier V. Extended-spectrum beta-lactamases in long-term-care facilities. *Clin Microbiol Infect* 2008;14: 111-6.
- Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 144-53.

24. Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Microbiol Infect* 2008;14: 3-10.
25. Livermore D, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini G, Arlet G, et al. CTX-M: Changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 165-74.
26. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin. Microbiol. Infect.* 2000; 6:460-463.
27. Turner PJ. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 185-92.
28. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Von Gottberg A et al. Epidemiology of Ciprofloxacin Resistance and Its Relationship to Extended-Spectrum b-Lactamase Production in *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:473-8.
29. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1162-1171.
30. Lautenbach E, Strom BL, Nachamkin I, Bilker WB, Marr AM, Larosa LA, et al. Longitudinal trends in fluoroquinolone resistance among Enterobacteriaceae isolates from inpatients and outpatients, 1989-2000: differences in the emergence and epidemiology of resistance across organisms. *Clin Infect Dis* 2004; 38:655-62.
31. Livermore DM, James D, Reacher M, Graham C, Nichols T, Stephens P et al. Trends in fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistance in Enterobacteriaceae from bacteremias, England and Wales, 1990-1999. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:473-8.
32. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC et al. Clinical epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to broad-spectrum cephalosporin resistance in bloodstream infections caused by Enterobacter species. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:88-92.
33. Tolun V, Kucukbasmaci O, Torumkuney-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;10:72-75.
34. Goossens H, Grabeinb B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum Beta-lactamase- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from the MYSTIC Program in Europe and the United States (1997-2004). *Diag. Microbiol. Infect. Dis.* 53 2005; 53: 257-264
35. Patzer JA, Dzierzanowska D, Turner PJ. Trends in antimicrobial susceptibility of Gram-negative isolates from a paediatric intensive care unit in Warsaw: results from the MYSTIC programme (1997-2007). *Antimicrobial Chemother* 2008; 62: 369-375
36. Pfaller MA, Jones RN, Biedenbach DJ, Visalli M, Ravishankar J, Flores C, et al. Antimicrobial resistance trends in medical centers using carbapenems: report of 1999 and 2000 results from the MYSTIC Program (USA). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;41:177-182.
37. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Evangelista AT, Critchley IA, et al. Susceptibility to fluoro-quinolones among commonly isolated gram-negative bacilli in 2000: TRUST and TSN data for the United States. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:21-31.
38. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Winokur PL, Gales AC, et al. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clin Infect Dis* 1999;29:595-607.