

TÜRKİYE'DE HASTANE İZOLATI GRAM-NEGATİF BAKTERİLERDE YENİ BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ VE GSBL TİPLERİ: ÇOK MERKEZLİ HITİT SÜRVEYANSININ SONUÇLARI

RESISTANCE TO NEWER BETA-LACTAMS AND RELATED ESBL TYPES IN GRAM-NEGATIVE NOSOCOMIAL ISOLATES IN TURKISH HOSPITALS: RESULTS OF THE MULTICENTRE HITIT STUDY

Deniz GÜR¹, Zeynep GÜLAY², Özay ARIKAN AKAN³, Zerrin AKTAŞ⁴, Çiğdem BAL KAYACAN⁴, Özlem ÇAKICI⁵, Bayri ERAÇ², Meral GÜLTEKİN⁶, Dilara ÖĞÜNÇ⁶, Güner SÖYLETİR⁵, Nilgün ÜNAL⁷, Sevil UYSAL³

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara. (dgur@hacettepe.edu.tr)

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Ankara.

⁴ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

⁵ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

⁶ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya.

⁷ Kırıkkale Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale.

ÖZET

Gram-negatif hastane izolatlarında geniş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL) ve çeşitli direnç mekanizmaları nedeniyle β -laktam antibiyotiklere karşı giderek artan direnç, bu antibiyotiklerin ampirik kullanımını sınırlamaktadır. Tedaviye yön vermek için çok merkezli sürveyans çalışmalarına gereksinim vardır. Türkiye'de altı merkezin katılımı ile Haziran 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında yapılan çok merkezli bu çalışmada, 457 *Escherichia coli*, 390 *Klebsiella pneumoniae*, 194 *Pseudomonas aeruginosa* ve 155 *Acinetobacter baumannii* olmak üzere toplam 1196 gram-negatif hastane izolatının seftriakson, seftazidim, sefepim, imipenem, sefoperazon/sulbaktam ve piperasilin/tazobaktam karşı in vitro direnç durumunun ve ayrıca *E.coli* ve *K.pneumoniae* kan izolatlarında GSBL varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Antibiyotiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri ve GSBL üretimi E-test (AB Biodisk, Solna) yöntemiyle saptanmıştır. Direnç oranlarının belirlenmesinde CLSI direnç sınır değerleri kullanılmış; GSBL türleri PCR analizi ile belirlenmiştir. Çalışmada, *E.coli* suşlarının %26'sında, *K.pneumoniae* suşlarının ise %32'sinde GSBL pozitifliği saptanmış; bu oranlar kan izolatı olan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırasıyla %31.7 ve %33.3 olarak izlenmiştir. Kan izolatlarında en sık tespit edilen enzimler, CTX-M (%71.4), TEM (%49.4) ve SHV (%46.7) türevleri olmuş; en sık saptanan CTX-M türünün CTX-M-15 (%69.4) ol-

duğu, bunu CTX-M-3 (%28.6) ve CTX-M-1 (%2)’in izlediği görülmüştür. *E.coli* izolatlarında imipeneme direnç saptanmazken, *K.pneumoniae*’da imipenem direnci %1.3, *P.aeruginosa*’da %28.9, *A.baumannii*’de ise %52.2 olarak bulunmuştur. *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*’de sefoperazon/sulbaktam karşı direnç oranları sırasıyla %6, %17.7, %27.9 ve %41.3 olarak belirlenmiş, piperasilin/tazobaktam direnci ise sırasıyla %10.2, %22.3, %22.7 ve %78.7 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, ülkemizin çeşitli merkezlerinde hastane izolatu gram-negatif bakterilerde GSBL oranlarının ve β -laktamlara direncin yüksek olduğunu, merkezler arasında direnç yönünden farklılıklar olduğunu ve ülkemizde CTX-M enzimlerinin hastane izolatlarında yaygın olduğunu göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Antibiyotik direnci, geniş spektrumlu beta-laktamaz, gram-negatif bakteri, CTX-M, beta-laktamaz inhibitörü.

ABSTRACT

Increasing resistance due to extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) and multiple resistance mechanisms in gram-negative hospital isolates restrict the role of β -lactam antibiotics in empirical treatment of serious infections. As the prevalence of ESBL producing strains and resistance rates to antimicrobial agents can vary in each center, local surveillance studies are required to guide therapy. In this study, in vitro rates of resistance to ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, imipenem, cefoperazone/sulbactam and piperacillin/tazobactam were evaluated in 1196 gram-negative hospital isolates in a multicenter in vitro study with the participation of six different centers in Turkey between the period of June 2004-January 2005. The isolates included *Escherichia coli* (n= 457), *Klebsiella pneumoniae* (n= 390), *Pseudomonas aeruginosa* (n= 194) and *Acinetobacter baumannii* (n= 155). In addition, frequency of ESBL production and types of enzymes were determined in blood isolates of *E.coli* and *K.pneumoniae*. MICs and ESBL production were investigated by E-test (AB Biodisk, Solna) and the results were evaluated by using CLSI breakpoints. PCR analysis was used for typing of the ESBLs. In *E.coli*, 26% and in *K.pneumoniae* 32% of the isolates were ESBL producers. Among the blood isolates of *E.coli* and *K.pneumoniae*, 31.7% and 33.3% produced ESBLs, respectively. CTX-M (71.4%) was the most prevalent enzyme, followed by TEM (49.4%) and SHV (46.7%) derived enzymes. CTX-M-15 (69.4%) was the most frequent CTX-M type in blood isolates followed by CTX-M-3 (28.6%) and CTX-M-1 (2%). Resistance to imipenem was not observed in *E.coli* isolates, however it was 1.3% in *K.pneumoniae*, 28.9% in *P.aeruginosa* and 52.2% in *A.baumannii* strains. Resistance to cefoperazone/sulbactam was found as 6%, 17.7%, 27.9% and 41.3% in *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* and *A.baumannii* isolates, respectively, whereas resistance rates to piperacillin/tazobactam were 10.2%, 22.3%, 22.7% and 78.7%, respectively. These results indicate that ESBL production and rates of resistance to β -lactam antibiotics are high in hospital isolates of gram-negative bacteria in Turkey, however, they show variations in different hospitals and CTX-M enzymes are prevalent in these isolates.

Key words: Antimicrobial resistance, extended-spectrum beta-lactamase, gram-negative bacteria, CTX-M, beta-lactamase inhibitor.

GİRİŞ

Hastane izolatu olan gram-negatif bakterilerde geniş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL) ve değişik grup antibiyotiklere direnç oluşturan mekanizmalar nedeniyle artan direnç, son yıllarda ciddi enfeksiyonların ampirik tedavisinde β -laktam antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamıştır¹⁻³. Her merkezde GSBL oluşturan bakterilerin sıklığı ve antibiyotiklere direnç oranları değişiklik gösterebileceğinden, ülkemizde tedaviye yön verebilecek sürveyans araştırmalarına gereksinim duyulmaktadır. HİTİT çalışması, 2005 yılında tamamlanan ve Türkiye’nin değişik bölgelerinden altı merkezin katılımı ile gerçekleştirilen bir sür-

veyans çalışmasıdır. Bu çalışmada, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* hastane izolatlarının çeşitli β -laktam antibiyotiklere, karbapeneme ve iki β -laktamaz inhibitörü kombinasyonuna karşı direnç oranlarının belirlenmesi, ayrıca *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da en sık olan β -laktamaz türlerinin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Altı merkezin katıldığı bu çalışmada, aynı zaman diliminde (Haziran 2004-Ocak 2005) ardışık olarak toplanan izolatların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri her merkezde aynı protokol izlenerek gerçekleştirildi. Hastanede yatan hastalara ait klinik örneklerden (323 kan, 548 idrar, 152 solunum yolu, 122 yara ve 51 diğer vücut sıvıları) izole edilen toplam 1145 suş çalışmaya alındı. Her hastadan sadece bir adet izolat çalışıldı.

Antibiyotik duyarlılık testlerinde minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri ve GSBL üretimi E-test (AB-Biodisk, Solna) yöntemiyle saptandı. Kontrol olarak *E.coli* ATCC 25922 ve *P.aeruginosa* ATCC 27853 suşları kullanıldı⁴. MİK değerleri CLSI standartlarında yer alan direnç sınır değerlerine göre yorumlandı. Sefoperazon/sulbaktam için, tek başına sefoperazon için verilen sınır değeri kullanıldı. GSBL ürettiği belirlenen *E.coli* ve *K.pneumoniae* kan izolatları, ileri araştırmaların yapılması için Dokuz Eylül Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalına gönderildi. bla_{CTX-M} varlığı (CTX-M grupları 1, 2, 8 ve 9), bla_{TEM} ve bla_{SHV} PCR ile araştırıldı⁵⁻⁷. Dizi analizi çift iplikte yapıldı (MacroGen Inc, Korea) ve karşılık gelen CTX-M tipleri "Clustal X" programı ile referans dizilerle karşılaştırılarak ayırt edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan izolat sayıları, antibiyotiklerin MİK₅₀, MİK₉₀ değerleri ve direnç oranları Tablo I'de gösterilmiştir. Tüm bakterilerde sefalosporinlerin MİK₉₀ değerleri direnç sınırı değerinin üzerindedir. *E.coli* izolatlarının %11.2'si yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatan hastalardan izole edilmiştir. İzolatların hiçbirinde karbapenem direnci gözlenmemiştir. Tüm *E.coli* izolatlarının %26'sı, kan izolatlarının ise %31.7'sinin GSBL ürettiği belirlenmiştir; YBÜ'den izole edilenlerde ise bu oran %33.3'tür.

K.pneumoniae'da izolatların %16.2'si YBÜ'dendir. Karbapenem direnci üç hastanede gözlenmiştir (Tablo II). *K.pneumoniae*'nın kan izolatlarında GSBL oranı %33.3 bulunmuştur; tüm izolatlarda ise bu oran %32.3'tür. GSBL üreten izolatların oranları, merkezlere ve örneklerle göre farklılık göstermiştir. İdrar izolatı *E.coli* suşlarının %22'si ile *K.pneumoniae* suşlarının %34.6'sının GSBL ürettiği izlenmiştir.

P.aeruginosa izolatlarının %27.8'i, *A.baumannii* izolatlarının ise yaklaşık olarak yarısı YBÜ'den gelen örneklerde üremiştir. *P.aeruginosa*'da antibiyotiklere direnç yönünden merkezler arasında büyük farklılıklar vardır.

GSBL ürettiği saptanan *E.coli* ve *K.pneumoniae* kan izolatlarında en fazla CTX-M (%71.4) türevi enzimler saptanmış, bunu TEM (%49.4) ve SHV'den köken alan enzimler (%46.7) izlemiştir. CTX-M pozitif izolatların ileri analizinde sadece $bla_{CTX-M-1}$ saptan-

Tablo I. Hastane İzolatlarında Mik_{50} , Mik_{90} Değerleri ($\mu g/ml$) ve Direnç (R) Oranları (%)

		<i>E.coli</i> (n= 457)	<i>K.pneumoniae</i> (n= 390)	<i>P.aeruginosa</i> (n= 194)	<i>A.baumannii</i> (n= 155)
Seftriakson	Mik_{50}	0.125	0.125	128	> 256
	Mik_{90}	> 256	> 256	> 256	> 256
	R	26	31.3	95.4	95.5
Seftazidim	Mik_{50}	0.25	0.50	2	64
	Mik_{90}	32	256	256	> 256
	R	21.8	24.6	25.3	82.6
Sefepim	Mik_{50}	0.125	0.25	8	32
	Mik_{90}	32	64	128	> 256
	R	19.9	21.3	32.9	77.5
İmipenem	Mik_{50}	0.25	0.25	2	16
	Mik_{90}	0.25	0.50	32	> 32
	R	0	1.3	28.9	52.2
Sefoperazon/ sulbaktam	Mik_{50}	1	2	8	16
	Mik_{90}	16	64	128	64
	R	6	17.7	27.9	41.3
Piperasilin/ tazobaktam	Mik_{50}	2	4	8	> 256
	Mik_{90}	16	> 256	> 256	> 256
	R	10.2	22.3	22.7	78.7

miş ve bunların da CTX-M-15, CTX-M-3 ve bir *E.coli* izolatında CTX-M-1 olduğu belirlenmiştir (Tablo III).

TARTIŞMA

Her geçen yıl gram-negatif bakterilerde ortaya çıkan yeni direnç mekanizmaları nedeniyle, bu bakterilerde antibiyotiklere direnç oranlarının yakından izlenmesi gerekmektedir. Özellikle ampirik tedaviye yön verecek geniş çaplı araştırmaların farklı merkezlerin katılımı ile yapılması, hem araştırılan bakteri sayısının yüksek olmasına, hem de değişik merkezlerdeki direnç oranlarının karşılaştırılmasına olanak vermektedir. HITIT sürveyansı aynı zaman diliminde, Türkiye’nin değişik merkezlerindeki hastane izolatlarında çeşitli β -laktam antibiyotikleri, imipenem ve iki β -laktamaz inhibitörü kombinasyonuna direnç oranlarının saptanmasını amaçlamıştır. Her merkezde, protokolde belirtilen sayıda bakteri üzerinde aynı yöntem kullanılarak ve CLSI standartları doğrultusunda in vitro antibiyotik duyarlılık testleri yapılmış, *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında GSBL sıklığı araştırılmış, ayrıca en sık olan GSBL tipleri belirlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca, sefoperazon/sulbaktam ve piperasilin/tazobaktamın in vitro aktiviteleri de karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*’nin hastane izolatlarında üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere yüksek oranda direnç söz konusudur. Bu direnç oranları merkezlere göre değişiklik göstermektedir. İmipeneme

Tablo II. HITIT Süveyansına Katılan Merkezlerde Antibiyotiklere Direnç ve GSBL Oranları

	Sayı	Seftriakson	Seftazidim	Sefepim	İmipenem	Sefoperazon/ sulbaktam	Piperasilin/ tazobaktam	GSBL (+) ^a
Akdeniz								
<i>E.coli</i>	80	32.6	27.6	26.3	0	7.5	15.0	35.0
<i>K.pneumoniae</i>	60	23.3	15.0	9.9	0	9.9	18.3	26.7
<i>Paeruginosa</i>	30	96.7	26.6	33.3	23.3	26.6	6.6	-
<i>A.baumannii</i>	30	96.7	80.0	78.1	53.0	46.6	66.6	-
Hacettepe								
<i>E.coli</i>	77	24.7	23.4	14.3	0	2.6	7.8	23.4
<i>K.pneumoniae</i>	64	40.7	32.8	23.5	0	21.9	29.7	43.8
<i>Paeruginosa</i>	36	97.2	44.4	50.0	22.2	25.0	33.3	-
<i>A.baumannii</i>	26	88.5	53.9	53.8	38.5	34.6	46.2	-
İbn-i Sina								
<i>E.coli</i>	70	24.3	15.7	14.3	0	5.8	11.4	21.4
<i>K.pneumoniae</i>	70	44.3	32.9	28.5	2.9	29.7	30.0	42.9
<i>Paeruginosa</i>	30	96.7	33.3	20.0	36.7	30.0	30.0	-
<i>A.baumannii</i>	30	96.7	96.7	86.7	60.0	40.0	93.3	-
Dokuz Eylül								
<i>E.coli</i>	67	37.3	26.9	31.3	0	9.0	12.0	37.3
<i>K.pneumoniae</i>	68	29.4	22.1	27.9	0	13.3	13.2	30.9
<i>Paeruginosa</i>	30	100	3.3	6.7	16.7	13.3	6.7	-
<i>A.baumannii</i>	28	100	96.4	78.6	53.6	21.5	96.5	-
İstanbul								
<i>E.coli</i>	92	22.8	21.7	18.5	0	6.5	6.6	23.9
<i>K.pneumoniae</i>	59	33.9	23.7	22.1	1.7	15.3	27.1	30.5
<i>Paeruginosa</i>	37	83.8	10.8	16.2	13.5	8.1	5.4	-
<i>A.baumannii</i>	12	100	66.7	66.7	33.3	33.4	75.0	-
Marmara								
<i>E.coli</i>	71	15.5	15.5	15.5	0	4.2	8.4	15.5
<i>K.pneumoniae</i>	69	17.0	21.0	15.0	3.0	15.0	17.0	20.3
<i>Paeruginosa</i>	31	100	32.2	70.9	64.5	61.3	54.8	-
<i>A.baumannii</i>	29	89.6	89.7	82.8	62.1	65.5	89.7	-

^a *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında araştırılmıştır.

Tablo III. CTX-M Pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* İzolatlarında Saptanan CTX-M Türleri

	<i>E.coli</i>		<i>K.pneumoniae</i>	
	Sayı	%	Sayı	%
CTX-M-15	21	80.8	13	56.5
CTX-M-3	4	15.4	10	43.5
CTX-M-1	1	3.8	-	-
Toplam	26	100	23	100

dirençli *E.coli* izolatı saptanmamakla birlikte iki merkezde imipeneme dirençli *K.pneumoniae* suşu bulunmuş, ancak bu izolatlardaki direnç mekanizması belirlenmemiştir. Son yıllarda *K.pneumoniae*’da “KPC” olarak tanımlanan karbapenemazlara ilişkin bildiriler tüm dünyada artış göstermiştir⁸. Ülkemizde *K.pneumoniae*’da karbapenemlere direnç oluşturan plazmid kontrolü altında bulunan OXA-48 ve VIM enzimleri bildirilmiş, ancak KPC enzimleri henüz bildirilmemiştir^{9,10}. KPC içeren *K.pneumoniae* izolatlarının güç eradike edildikleri ve plazmid kaynaklı olduklarından dolayı hızla yayıldıkları belirtilmektedir; bu bakımdan *K.pneumoniae*’da imipenem direncinin ülkemizde yakından izlenmesi gereklidir.

E.coli ve *K.pneumoniae* izolatlarında GSBL sıklığı klinik örneklerle göre farklılık gösterdiği gibi merkezler arasında da farklı bulunmuştur. İki merkez dışında tümünde GSBL üreten izolatların oranı *K.pneumoniae*’da daha yüksektir. Türkiye’de hastane izolatı gram-negatif bakteriler ile yapılan bir başka çok merkezli çalışma olan MYSTIC’de *K.pneumoniae*’ların %40.5’inde, *E.coli*’lerin ise %15.3’ünde GSBL saptanmıştır¹¹. HITIT çalışmasında, bir merkez dışında tüm merkezlerde *E.coli*’lerdeki GSBL oranı bu orandan daha yüksek bulunmuştur. Kan izolatlarında en sık saptanan GSBL türü CTX-M-15 olmuştur. CTX-M enzimleri, dünyada en yaygın olarak bildirilen GSBL’lerdir^{3,12,13}. Bu enzimler ülkemizde daha önce *E.coli*, *S.typhimurium* (CTX-M-3), *Shigella sonnei* (CTX-M-3), idrar izolatı *E.coli* (CTX-M-15) ve *K.pneumoniae* (CTX-M-15 ve CTX-M-2) suşlarında bildirilmiştir¹⁴⁻¹⁹. Bununla birlikte ilk kez HITIT çalışmasında bu enzimin kan izolatlarındaki sıklığı belirlenmiştir. PCR ile GSBL üreten kan izolatlarının %71.4’ünde CTX-M türleri gösterilmiştir.

P.aeruginosa izolatlarında saptanan antibiyotik direnç oranları, bazı merkezlerde farklı direnç mekanizmalarının daha yaygın olduğunu düşündürmektedir. Örneğin; Akdeniz Üniversitesinde imipeneme direnç oranı seftazidim direncine yaklaşmıştır (Tablo II). Buna karşın piperasilin/tazobaktam direnç son derece düşüktür. Dokuz Eylül Üniversitesinde ise *P.aeruginosa*’da seftazidim direnci inanılması güç olan bir düşüklüktedir (%3). İlginç bir sonuç da, bu merkezde imipeneme direnç oranının seftazidim ve sefepim direncinden daha yüksek bulunmasıdır. Bu izolatlar iki kez çalışılarak aynı sonuçlar alındığından, sonuçların o hastanedeki antibiyotik kullanım politikalarının yansıması ve değişik direnç fenotipindeki belirli izolatların klonal yayılımı gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada kıyaslanan iki β -laktamaz inhibitöründen sefoperazon/sulbaktamın, *P.aeruginosa* dışındaki izolatlarda, tüm merkezlerde in vitro olarak piperasilin/tazobak-

tamdan daha etkili olduğu gözlenmiştir. *A.baumannii*'ye karşı sefoperazon/sulbaktam bir merkez dışında imipenemden in vitro olarak daha etkili bulunmuştur. Tüm izolatlarda sefoperazon/sulbaktam, *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarına karşı imipenemden sonra in vitro olarak en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak HİTİT surveyansı; *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'nin hastane izolatlarında üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere karşı yüksek oranda direnç olduğunu, bu direncin büyük oranda GSBL'lere bağlı olarak geliştiğini, kan izolatlarında CTX-M-15'in en yaygın GSBL türü olduğunu, karbapenem direncinin *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'de yüksek olduğunu, *K.pneumoniae*'de ise artmaya başladığını, tüm izolatlara karşı in vitro olarak en etkili antibiyotiğin çalışılan antibiyotikler içinde imipenem olduğunu ve bunu sefoperazon/sulbaktamın izlediğini göstermiştir. Hastaneler arasında direnç oranları ve şekilleri yönünden farklar bulunmaktadır. Gelecekte aynı merkezleri içine alan benzer çalışmalar ile, bu merkezlerde direnç artışının izlenmesi olanaklı olacaktır.

TEŞEKKÜR

HİTİT Surveyansı çalışması Pfizer AŞ Türkiye tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Paterson DL, Ko WC, Gottberg AV, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001; 39: 2206-12.
2. Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. J Infect 2003; 47: 273-95.
3. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 657-86.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Seventeenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S17. 2007. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa.
5. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. J Clin Microbiol 2004; 42: 1089-94.
6. Kim J, Lim Y, Jeong YS, Seol Sy. Occurrence of CTX-M-3, CTX-M-15, CTX-M-14 and CTX-M-9 extended-spectrum β -lactamases in *Enterobacteriaceae* clinical isolates in Korea. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1572-5.
7. Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, et al. Dissemination of transferable CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Korea. J Appl Microbiol 2005; 98: 921-7.
8. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 440-58.
9. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 15-22.
10. Yıldırım I, Ceyhan M, Gür D, Mugnaioli C, Rossolini GM. First detection of VIM-1 type metallo-beta-lactamase in a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate from Turkey also producing the CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase. J Chemother 2007; 19: 467-8.
11. Eraksoy H, Başustaoglu A, Korten V, et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey- A report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. J Chemother 2007; 19: 650-7.
12. Livermore D, Canton R, Gniadkowski M, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 165-74.

13. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1-14.
14. Gülay Z, Biçmen M, Atay T. Cefotaximase-M type beta-lactamase production in *Escherichia coli* isolated at a university hospital in Turkey. *Microbiologica Balkanica* 2003, Istanbul. Abstract no: 1564.
15. Ayhan Y, Gülay Z, Biçmen M, Gülfidan G, Meşe T, İnan S. Outbreak due to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium producing SHV-12 and CTX-M-3 extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) at a children’s hospital. *Microbiologica Balkanica* 2003, Istanbul. Abstract no: 356.
16. Açıkgöz ZC, Gülay Z, Biçmen M, Göçer S, Gamberzade S. CTX-M-3 extended-spectrum beta-lactamase in a *Shigella sonnei* clinical isolate: first report from Turkey. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 503-5.
17. Aktaş Z, Gönüllü N, Schneider I, Bal Ç, Bauernfeind A. Detection of CTX-M-15 type extended-spectrum beta-lactamase in an *Escherichia coli* strain isolated from the urine sample of a hospitalized patient. *Mikrobiyol Bul* 2005; 39: 421-9.
18. Lartigue MF, Poirel L, Héritier C, Tolun V, Nordmann P. First description of CTX-M-15 producing *Klebsiella pneumoniae* in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 315-6.
19. Paterson DL, Hujer KM, Hujer MA, et al. Extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from seven countries: dominance and widespread prevalence of SHV- and CTX-M-Type β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3554-60.