

Toplum Kökenli İnfeksiyonlarda Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamazlar ve Klinik Önemi

Extended-Spectrum β -Lactamases and Their Clinical Importance in Community-Acquired Infections

Elif Tükenmez-Tigen¹, Lütfiye Mülazımoğlu²

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Toplum kökenli genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten mikroorganizmalar hayatı tehdit edici infeksiyonlara neden olmaktadır. Bu infeksiyonların büyük çoğunluğunu CTX-M oluşturan *Escherichia coli*'nin etken olduğu idrar yolu infeksiyonları ve buna bağlı gelişen bakteriyemiler oluşturmaktadır. Zamanında uygun tedavi başlanmadığında ciddi mortalite nedeni olabileceğinden, bu infeksiyonlara yaklaşım büyük önem ve dikkat gerektirmektedir. *Klimik Dergisi* 2012; 25(3): 94-8.

Anahtar Sözcükler: Toplum kökenli infeksiyonlar, β -laktamazlar, *Escherichia coli*.

Abstract

Community-acquired extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing organisms cause life threatening infections, the majority of which are urinary tract infections and bacteremias caused by CTX-M enzyme producing *Escherichia coli*. Approach to these infections requires great care because their mortality rates are high unless timely and appropriate treatment is started.

Klimik Dergisi 2012; 25(3): 94-8.

Key Words: Community-acquired infections, β -lactamases, *Escherichia coli*.

Giriş

Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL)'lar sefotaksim, seftazidim, seftriakson gibi oksiiimino β -laktamlara ve aztreonama direnç kazandıran ve genetik şifresi plazmid üzerinden taşınan enzimlerdir. İlk olarak 1983 yılında Avrupa'da *Klebsiella pneumoniae* suşlarına karşı, geniş spektrumlu β -laktamların kullanılmaya başlanmasından hemen sonra tanımlanan bu enzimler, daha sonra *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerinde de gösterilmiştir (1).

GSBL aracılığıyla gelişen direnç, plazmidlerle türler arasında aktarılmakta, hastanelerde salgınlar oluşturabilmekte ve mortalite oranlarını artırmaktadır. GSBL enzimini bakteriler arasında taşıyan plazmidler, çoğunlukla diğer antibiyotiklere karşı direnci de taşımaktadır. Bu enzimler geniş spektrumlu penisilinazların türevleridir ve çoğu TEM, SHV ya da CTX-M enzimlerinden köken almaktadır. Bu büyük enzim ailelerinin yanında başka GSBL tipleri de tanımlanmıştır: PER, VEB, GES, TLA, vb.

Epidemiyoloji

Seksenli yıllarda GSBL üreten suşların çoğu hastane kökenli, 2000'den sonra toplum kökenli suşlarda da GSBL saptanmıştır. Avrupa'da 1980'li yıllarda hastane kökenli GSBL üreten suşlar arasında *K. pneumoniae* sık görülmekte ve TEM, SHV enzimleriyle birliktelik göstermekteydi. Günümüzde toplum kökenli GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyeleri arasında CTX-M enzimiyle birliktelik gösteren *Escherichia coli* ilk sırayı almaktadır (2). Coque ve arkadaşları (3), 1988-2000 yılları arasında İspanya'da yaptıkları bir araştırmada hastane kökenli GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarının sık görüldüğünü ve TEM, SHV enzimlerinin yerini 2000 yılına doğru CTX-M enzimlerinin aldığını göstermiştir. Son çalışmalarla toplum kökenli GSBL üreten suşlarda da CTX-M enzimlerinin varlığı gösterilmiştir (4). Son 5 yılda Avrupa ve Amerika'da CTX-M üreten GSBL sıklığı artış göstermiştir. CTX-M enzimi 5 gruba ayrılır: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25. CTX-M enzimi üreten mikroorganizmaların farklı ülkelerdeki dağılımı

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Elif Tükenmez-Tigen, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel./Phone: 216 651 37 83 Faks/Fax: +90 216 566 40 23 E-posta/E-mail: fetukenmez@yahoo.com

(Geliş / Received: 19 Temmuz / July 2012; Kabul / Accepted: 18 Ekim / October 2012)

doi:10.5152/kd.2012.27

Tablo 1. CTX-M β -Laktamazlarının Global Dağılımı

Enzim	Ülke
CTX-M-1	İtalya
CTX-M-2	İsrail
CTX-M-9	İspanya
CTX-M-14	İspanya
CTX-M-15	Dünya

Tablo 1’de gösterilmiştir (5). Toplum kökenli GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyeleriyle çoğunlukla üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak karşılaşırlar. Fakat son yıllarda GSBL üreten suşlarla toplum kökenli menenjit, intraabdominal infeksiyon ve pnömoni etkeni olarak da karşılaşılmaktadır (6,7).

Transpozonlar ve IS (“insertion sequence”) elemanları GSBL geninin dağılımı ve mobilizasyonu için önemli unsurlar olmasına rağmen, plazmidler genetik dağılım için çok daha fazla öncelik taşımaktadır. 1990 yılı başında SHV ve TEM genlerinin IncM, IncA/C, IncFI ve IncHI2 plazmidleriyle yayılımı gösterilmiştir (8). Uluslararası dağılıma bakıldığında IncFI plazmidlerinin CTX-M-15 yayılmasında, IncN plazmidlerinin CTX-M-32 yayılmasında, IncHI2 plazmidlerinin CTX-M-9 yayılmasında etkili oldukları saptanmıştır (9).

Fekal Kolonizasyon

Yapılan çalışmalarda toplumda sağlıklı bireylerin dışkılarında dikkate değer oranda GSBL taşıyıcılığı rapor edilmiştir (2). İspanya verilerine göre 1991 ve 2003 yılları arasında nozokomiyal fekal taşıyıcılık %1’den %12’ye, toplum kökenli fekal taşıyıcılık %1’den %5’lere yükselmiştir (10). Bu oranı doğrulayan başka bir çalışmada hospitalize olmayan hastalarda fekal taşıyıcılık 2001 yılında %2.1, 2002 yılında %7.5 olarak saptanmış, 2010 yılında yapılmış diğer bir çalışmada fekal taşıyıcılık oranlarının %11.3’e yükseldiği gösterilmiştir (11,12).

Moubareck ve arkadaşları (13)’nın Lübnan’da yaptıkları bir araştırmada toplumda sağlıklı kişilerden toplanan 382 fekal örnek incelenmiş, elde ettikleri suşların %2.4’ünde GSBL üreten *Enterobacteriaceae* saptamışlardır. Kanada’da Pitout ve arkadaşları (14) tarafından yapılan bir çalışmada GSBL üreten izolatların %71’inin toplum kökenli olduğu saptanmıştır. Rodríguez-Baño ve arkadaşları (15) İspanya’da, dışkıda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* taşıyıcılığını araştırmışlar, üriner sistem infeksiyonu geçiren aile içi, aile dışı ve birbiriyile ilişkisiz bireylerin dışkılarında GSBL üreten *Enterobacteriaceae* oranını %67.9 bulmuşlardır. Bu oranlar %27.4 aile içi, %14.6 aile dışı, %7.4 ilişkisiz bireyler olarak değişmektedir. İnsandan insana bulaşma ve ortak yiyecek tüketimiyle dışkıda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* taşıyıcılığı arasında ilişki saptanmıştır (15).

2012 yılında Hollanda’da yapılmış bir çalışmada toplumda gastrointestinal yakınması olan bireylerde fekal GSBL taşıyıcılığı %10.1 olarak bulunmuştur (16).

Ülkemizde toplumdaki fekal GSBL üreten *Enterobacteriaceae* taşıyıcılığını araştıran bir çalışmada, transrektal prostat biyopsisi yapılacak 50 yaş üstü erkeklerdeki taşıyıcılık hızı, literatürdeki en yüksek değerlere paralel biçimde %18.7 olarak saptanmıştır. Son iki ayda kinolon veya herhangi bir antibi-

yotik kullanımı ve diabetes mellitus (DM) varlığı anlamlı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (17).

İnsan Dışı Konakta GSBL

Toplum kökenli GSBL üreten mikroorganizmaların yayılımı, hayvandan insana veya insandan insana olabilir (18).

Avrupa’da çiftlik hayvanlarından, evcil ve yabancıl hayvanlardan, çevresel atıklardan alınan örneklerde GSBL-pozitif *E. coli* ve *S. typhi* dışı *Salmonella* türleri izole edilmiştir (18,19). İtalya (20), Fransa (21), Danimarka (22), Norveç (23) ve İspanya’da (24) yapılmış çeşitli ulusal çalışmalar, zoonotik patojenlerde geniş spektrumlu sefalosporin direncinin düşük olduğunu göstermiştir. Ancak Danimarka’da yapılmış çalışmada hayvanların intestinal florasında GSBL geninin varlığı ve genin horizontal geçişinin olduğu gösterilmiştir (25). Buna bağlı olarak hayvanlarla doğrudan temas yoluyla veya besin zinciri üzerinden hayvandan insana bulaşma riski olduğu düşünülmektedir.

GSBL’lerin Klinik Önemi

GSBL üreten bakteriler başlıca sepsis, üriner sistem, solunum yolu infeksiyonları olmak üzere, intraabdominal infeksiyonlar, yara yeri infeksiyonları, hatta menenjite neden olabilmektedir. GSBL üreten suşlarla gelişen infeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı yüksektir. GSBL üreten suşlar üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere *in vitro* duyarlı olsalar bile tedavide başarısızlık görülebilir. Bu nedenle GSBL pozitifliğinin düşünülmesi empirik antibiyotik yaklaşımında büyük önem taşımaktadır.

Ülkemizde toplum kökenli GSBL sıklığının araştırıldığı ve empirik antibiyotik kullanımı konusunda yaklaşım sunan bir çalışmada, polikliniğe başvuran komplike ve non-komplike üriner sistem infeksiyonlarında GSBL sıklığı araştırılmıştır. GSBL-pozitiflik oranları komplike ve non-komplike üriner sistem infeksiyonları için sırayla %11.6 ve %4.4 olarak bulunmuştur. Son 2 haftada antibiyotik kullananlar dahil edildiğinde bu oranlar %14.5 ve %6.5 olarak artış göstermektedir. Bu nedenle üriner sistem infeksiyonuyla polikliniğe başvuran hastaların yakın geçmişteki antibiyotik kullanımının sorgulanması doğru tedavi için önem taşımaktadır (26). Ülkemizin verilerini gösteren diğer bir çalışmada komplike üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen ve siprofloksasine dirençli *E. coli* suşlarında GSBL üretiminin (%40), non-komplike gruptan (%25) yüksek olduğu gösterilmiştir (27).

Toplum kökenli GSBL üreten *E. coli* ile infeksiyon gelişimi için risk faktörleri 60 yaş üzeri olmak, son 3 ayda hastaneye yatmış olmak, son üç ayda antibiyotik kullanımı, erkek cinsiyet, DM, tekrar eden idrar yolu infeksiyonu, yakın zamanda üriner kateterizasyon, ayakta tedavi merkezlerinde takip olarak tanımlanmıştır (28-30).

Ülkemizde hastane kökenli GSBL üretimi risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada renal yetmezlik, son 6 ay içinde hastaneye yatış öyküsü, cerrahi operasyon, kinolon kullanım öyküsü, nozokomiyal infeksiyon, cerrahi girişim, üriner veya santral venöz kateterizasyon, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ünitesinde yatış, cerrahi veya infeksiyon kliniklerinde yatış, GSBL üretimi için anlamlı bulunmuştur (31). Başka bir çalışmada son üç ayda antibiyotik kullanımı, önceden üriner sistem infeksiyonu geçirme öyküsü ve son üç ayda hastaneye ya-

tiş öyküsü olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (32). Bu risk faktörlerinin bilinmesi empirik antibiyotik tedavisinin düzenlenmesinde önem taşımaktadır (Tablo 2) (5).

Antibiyotik Direnci

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinde çoğul antibiyotik direncine neden olan genler özellikle CTX-M enzimleriyle birlikte taşınmaktadır. Bunlara örnek olarak 16S rRNA metilaz, çeşitli Qnr proteinleri ve bir aminoglikozid asetilt-ransferaz olan aac(6')-Ib-cr enzimi gösterilebilir (33,34). İsrail ve İspanya'da yapılmış iki önemli çalışma, CTX-M üreten *E. coli*'nin toplum kökenli bakteriyemilerin büyük kısmını oluşturduğunu göstermiştir (35,36). Ben-Ami ve arkadaşları (35) yaptıkları bu çalışmada toplum kökenli Gram-negatif bakterilere bağlı bakteriyemilerin %14'ünün GSBL ve CTX-M ürettiğini saptamıştır. Ko-trimoksazole %64, gentamisine %61, siprofloksasine %64 direnç tespit edilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda bakımevlerinde yaşayan erkeklerin GSBL infeksiyonları için riskli grup olduğunu göstermiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada toplum kökenli GSBL üreten izolatların %99'unda CTX-M enzimi pozitif bulunmuştur (17).

GSBL ile birlikte AmpC tipi β -laktamazları taşıyan mikroorganizmalar sefamisinlere dirençlidir. Ülkemizde yakın zamana kadar kullanımda olan sefoksitin artık kullanımda değildir. Aminoglikozidler GSBL taşıyan mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılabilirler. Bununla birlikte GSBL taşıyan plazmid genleri aminoglikozid direnç genlerini de taşıyabildiklerinden, sıklıkla GSBL-pozitif suşlar aminoglikozidlere dirençlidir. Aminoglikozidlerin üriner sistem infeksiyonu dışında, empirik tedavide tek başına kullanılmaları uygun değildir. β -laktamazların β -laktam antibiyotikler dışındaki antibiyotiklere etkisinin olmaması nedeniyle, kinolonlar GSBL-pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerdir. Bununla birlikte GSBL direnci ve kinolon direncinin birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Özellikle antibiyotik baskısının arttığı durumlarda GSBL ve kinolon direnci artmaktadır. Kinolon direnci sıklıkla kromozom kökenli olmasına rağmen, kinolonlarda plazmidle aktarılan direnç de gösterilmiştir. Bu durum GSBL ve kinolon direncinin bakteriler arasında birlikte taşınma riskini de beraberinde getirmektedir (37,38). Son zamanlarda, *Enterobacteriaceae* üyelerinde kinolon direncine neden olan özellikle *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında, plazmid üzerinde taşınan *qnr* genleri ve aac(6')-Ib-cr enzimini kodlayan gen

tanımlanmıştır (39). Kinolon kullanımı sonrasında meydana gelen kinolona dirençli *E. coli*'nin fekal florada taşınması için risk faktörleri, ileri yaşta erkek olmak, son altı ay içinde kinolon kullanmak, halen hastanede yatmak veya son altı ay içinde hastaneye yatırılmış olmak, altta yatan bir hastalık (kronik renal yetmezlik, kronik akciğer hastalığı, DM) olmasıdır (40).

Tedavi

GSBL taşıyan bakteriler aztreonam, üçüncü kuşak sefalosporinler ve geniş spektrumlu penisilinlere karşı direnç gösterirken; sefoksitin, β -laktamaz inhibitörleri ve karbapenemlere karşı duyarlılıklarını genellikle sürdürürler. Ayrıca GSBL taşıyan bakteriler çoğu zaman değişik mekanizmalarla β -laktam dışındaki tetrasiklin, kloramfenikol, ko-trimoksazol, kinolon ve aminoglikozid antibiyotik gruplarına karşı da direnç taşırlar (41,42). Öte yandan bir antibiyotiğin *in vitro* aktivitesi klinik olarak *in vivo* aktivitesinin garantisi olmayabilir. Özellikle inokulum etkisi olarak tanımlanan bu uyumsuzluk, sefalosporinler, β -laktamaz inhibitörlü β -laktamlar (örneğin piperasilin-tazobaktam ve amoksisilin-klavulanat) ve daha az olarak florokinolonlarda görülebilmektedir. Bu nedenle GSBL üreten ciddi *Enterobacteriaceae* infeksiyonlarında karbapenemler, ilk seçilecek ajanlar olarak öne çıkmaktadır. Bu durum karbapenemlerin GSBL infeksiyonlarında aşırı kullanımına ve bu grup antibiyotiklerin etkilerinde hızlı bir erozyona yol açmakta, karbapenem direncinin ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır.

Karbapenem direnci, karbapenemaz üretimi, intrinsek direnç mekanizması, membran geçirgenliğinde azalma ya da GSBL/AmpC enzimlerinin aşırı üretimiyle meydana gelmektedir (43-46). Özellikle CTX-M enzimi üreten GSBL'lerde karbapenem direncinin daha sık geliştiği ve kolay yayıldığı bazı çalışmalarla gösterilmiştir (47). Karbapenemazlar içinde özellikle sınıf D karbapenemazlar, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. türlerinde sık görülmesine rağmen *Enterobacteriaceae* üyelerinde daha nadir bulunmaktadır. Ancak, ülkemizde özellikle OXA-48 aracılığıyla gelişen karbapenem direnci başta *K. pneumoniae* olmak üzere *Enterobacteriaceae* üyelerinde son yıllarda artan sıklıkta görülmüştür (48-50).

OXA karbapenemaz üretimi *A. baumannii* suşlarında yüksek düzey minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerine neden olurken, *Enterobacteriaceae* üyelerinde azalmış karbapenem duyarlılığına neden olmaktadır (50). Bir çalışmada, GSBL üreten, GSBL üretmeyen ve karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* suşlarında karbapenemler için MİK değerlerine

Tablo 2. GSBL Üreten Bakterilere Bağlı Gelişen İnfeksiyonların Özellikleri (5)

	Toplum Kökenli	Hastane Kökenli
Mikroorganizma	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp. (ve diğerleri)
GSBL Tipi	CTX-M (sıklıkla CTX-M-15)	SHV (SHV-2, SHV-5), TEM (TEM-26, TEM-51)
İnfeksiyon	Üriner sistem infeksiyonu, bakteriyemi, gastroenterit	Pnömoni, bakteriyemi, intraabdominal infeksiyon
Duyarlılık	Bütün penisilin ve sefalosporinlere dirençli. Fluorokinolon ve ko-trimoksazole yüksek düzeyde dirençli	Bütün penisilin ve sefalosporinlere dirençli. Fluorokinolon ve ko-trimoksazole yüksek düzeyde dirençli
Risk Faktörleri	Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu, altta yatan renal patoloji, yakın zamanda fluorokinolon-sefalosporin kullanımı ya da hastaneye yatış, bakımevinde kalmak, ileri yaşta kadın/erkek, diabetes mellitus, altta yatan karaciğer patolojisi	Uzun süre hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde kalmak, intübasyon ve mekanik ventilasyon, üriner veya arteriyel kateterizasyon, yakın zamanda antibiyotik kullanımı (sefalosporin)

bakılmış ve GSBL üreten grupta karbapenem MİK değerlerinde kısmi, karbapenemaz üreten suşlarda çok miktarda artış saptanmıştır (51). Birden fazla direnç mekanizmasının varlığı (kinolon, aminoglikozid, AmpC direnci, porin mutasyonları), antibiyotiklerin bakteri üzerindeki etkinliğini azaltıp MİK değerlerini artırarak dirençli suşların gelişmesine neden olmaktadır.

Karbapenem direncinin önlenmesi için alınacak tedbirlerden biri ve en önemlisi, bu ajanlara alternatif tedavi seçeneklerinin geliştirilmesidir. Artan direnç oranları nitrofurantoin ve fosfomisin'in yeniden kullanımını gündeme getirmiştir. Fosfomisin idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşması ve yarı ömrünün uzun olması nedeniyle *E. coli* ve *Enterococcus faecalis*'in etken olduğu idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde önemli yer tutmaktadır (52). Fakat bu ilaçların kullanımındaki artışa paralel olarak direnç gelişmektedir. Ülkemizden yapılmış bir çalışmada *E. coli* için GSBL-negatif suşlarda %4.4, GSBL-pozitif suşlarda %21.4 oranlarında direnç saptanmıştır (53). Oteo ve arkadaşları (54), yaptıkları bir çalışmada 2004-2008 yılları arasında fosfomisin kullanımının %50 oranında arttığını göstermişlerdir. Yine bu çalışmada GSBL üreten üropatojen *E. coli* suşlarında fosfomisin direncinin %2.2'den %21.7'ye yükseldiği gösterilmiştir.

Bu çalışmalar GSBL pozitifliği halinde nitrofurantoin ve fosfomisin gibi umut vaat edici antibiyotiklere karşı direnç gelişebileceğini göstermektedir. Fakat GSBL varlığı ve direnç gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Tüm dünyada dirençli *Enterobacteriaceae* sıklığında artış görülmektedir. Toplum kökenli GSBL üreten *E. coli* infeksiyonlarında CTX-M enzimi birliktelik göstermekte ve çoğul ilaç direnci olan plazmidler GSBL üreten izolatların yayılmasında önem taşımaktadır. GSBL üretimi yanında *qnr* ve *aac(6')-Ib-cr* genleri üzerinden gelişen direnç mekanizmaları fluorokinolon ve aminoglikozid direncinde öne çıkmaktadır.

Sonuçta GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyelerine bağlı olarak gelişen infeksiyonlar toplum için tehdit edici düzeylere çıkmıştır. Infeksiyonla mücadelede alınması gereken bazı önlemler özenle dikkate alınmalıdır.

İlk olarak, geniş spektrumlu sefalosporin ve fluorokinolonların insan ve hayvanlarda kullanımı acilen azaltılmalıdır. Antibiyotik kullanımının sınırlandırılması GSBL klonunun ve plazmidlerin yayılmasını ve antibiyotik direncinin genetik yükünü azaltacaktır.

İkinci olarak, laboratuvarların GSBL direncini saptayabilecek imkanlara sahip olması gerekmektedir.

Üçüncü olarak hayvansal besinlerin, evcil hayvanların ve çevresel atıkların potansiyel yayılım için risk oluşturduğu bilinmeli; ulusal ve uluslararası sağlık politikaları oluşturulmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Rahal JJ. Extended-spectrum beta-lactamases: how big is the problem? *Clin Microbiol Infect.* 2000; 6(Suppl. 2): 2-6. [CrossRef]
- Cantón R, Novais A, Valverde A, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(Suppl. 1): 144-53. [CrossRef]
- Coque TM, Oliver A, Pérez-Díaz JC, Baquero F, Cantón R. Genes encoding TEM-4, SHV-2, and CTX-M-10 extended-spectrum beta-lactamases are carried by multiple *Klebsiella pneumoniae* clones in a single hospital (Madrid, 1989 to 2000). *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(2): 500-10. [CrossRef]
- Kang CI, Wi YM, Lee MY, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(2): 312-7. [CrossRef]
- Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(3): 159-66. [CrossRef]
- Weyrich P, Ettahar N, Legout L, Meybeck A, Leroy O, Senneville E. First initial community-acquired meningitis due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* complicated with multiple aortic mycotic aneurysms. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012; 11: 4. [CrossRef]
- Chaudhuri BN, Rodrigues C, Balaji V, et al. Incidence of ESBL producers amongst Gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal infections across India (based on SMART study, 2007 data). *J Assoc Physicians India.* 2011; 59: 287-92.
- Jacoby GA, Sutton L. Properties of plasmids responsible for production of extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35(1): 164-9. [CrossRef]
- Novais A, Cantón R, Moreira R, Peixe L, Baquero F, Coque TM. Emergence and dissemination of *Enterobacteriaceae* isolates producing CTX-M-1-like enzymes in Spain are associated with IncFII (CTX-M-15) and broad-host-range (CTX-M-1, -3, and -32) plasmids. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(2): 796-9. [CrossRef]
- Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, Baquero F, Cantón 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(10): 4769-75. [CrossRef]
- Mirelis B, Navarro F, Miró E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9(8): 1024-5. [CrossRef]
- Wickramasinghe NH, Xu L, Eustace A, Shabir S, Saluja T, Hawkey PM. High community faecal carriage rates of CTX-M ESBL-producing *Escherichia coli* in a specific population group in Birmingham, UK. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(5): 1108-13. [CrossRef]
- Moubareck C, Daoud Z, Hakimé NI, et al. Countrywide spread of community- and hospital-acquired extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-15)-producing *Enterobacteriaceae* in Lebanon. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(7): 3309-13. [CrossRef]
- Pitout JD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum beta-lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M genes. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(12): 1736-41. [CrossRef]
- Rodríguez-Baño J, López-Cerero L, Navarro MD, Díaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(5): 1142-9. [CrossRef]
- Reuland EA, Overdeest IT, Al Naiemi N, et al. High prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* carriage in Dutch community patients with gastrointestinal complaints. *Clin Microbiol Infect.* (In Press).
- Tukenmez Tigen E, Tandogdu Z, Ergonul O, Altinkanat G, Gunaydin B, Ozgen M. Impact of fecal carriage of extended spectrum beta lactamases (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* before transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate [Abstract]. In: *Abstracts of 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)* (Chicago, September 17-20, 2011). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2011: L2-902.

18. Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(Suppl. 1): 117-23. [\[CrossRef\]](#)
19. Warren RE, Ensor VM, O'Neill P, *et al.* Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(3): 504-8. [\[CrossRef\]](#)
20. Chiaretto G, Zavagnin P, Bettini F, *et al.* Extended spectrum beta-lactamase SHV-12-producing *Salmonella* from poultry. *Vet Microbiol.* 2008; 128(3-4): 406-13. [\[CrossRef\]](#)
21. Girlich D, Poirel L, Carattoli A, *et al.* Extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-1 in *Escherichia coli* isolates from healthy poultry in France. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(14): 4681-5. [\[CrossRef\]](#)
22. Aarestrup FM, Hasman H, Agersø Y, Jensen LB, Harksen S, Svensmark B. First description of blaCTX-M-1-carrying *Escherichia coli* isolates in Danish primary food production. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(6): 1258-9. [\[CrossRef\]](#)
23. Sunde M, Tharaldsen H, Slette-meås JS, Norström M, Carattoli A, Bjorland J. *Escherichia coli* of animal origin in Norway contains a blaTEM-20-carrying plasmid closely related to blaTEM-20 and blaTEM-52 plasmids from other European countries. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63(1): 215-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Riaño I, Moreno MA, Teshager T, Sáenz Y, Domínguez L, Torres C. Detection and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Salmonella enterica* strains of healthy food animals in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(4): 844-7. [\[CrossRef\]](#)
25. Cavaco LM, Abatih E, Aarestrup FM, Guardabassi L. Selection and persistence of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the intestinal flora of pigs treated with amoxicillin, ceftiofur, or cefquinome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(10): 3612-6. [\[CrossRef\]](#)
26. Arslan H, Kurt Azap Ö, Turan H, Çolakoğlu Ş, Erdoğan H, Karaman S. Toplum kökenli ürener sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretme sıklığı [Özet]. *Klimik Derg.* 2007; 20(Suppl. 1): 361.
27. Kart Yaşar K, Pehlivanoğlu F, Şengöz G, Bakar M. Antimicrobial resistance of 615 *Escherichia coli* isolated from complicated and non-complicated urinary tract infections. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2011; 31(6): 1457-62.
28. Calbo E, Romani V, Xercavins M, *et al.* Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(4): 780-3. [\[CrossRef\]](#)
29. Colodner R, Rock W, Chazan B, *et al.* Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23(3): 163-7. [\[CrossRef\]](#)
30. Siedelman L, Kline S, Duval S. Risk factors for community- and health facility-acquired extended-spectrum β -lactamase-producing bacterial infections in patients at the University of Minnesota Medical Center, Fairview. *Am J Infect Control.* 2012; 40(9): 849-53. [\[CrossRef\]](#)
31. Demir N, Gençer S, Özer S, Doğan M. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ürener gram-negatif bakteri enfeksiyonları için çeşitli risk faktörlerinin araştırılması. *Flora.* 2008; 13(4): 179-88.
32. Yılmaz E, Akalın H, Özbey S, *et al.* Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yapan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kökenleri ile gelişen toplum kökenli ürener sistem enfeksiyonlarında risk faktörleri [Özet]. *Klimik Derg.* 2007; 20(Suppl. 1): 276.
33. Poirel L, Leviandier C, Nordmann P. Prevalence and genetic analysis of plasmid-mediated quinolone resistance determinants QnrA and QnrS in Enterobacteriaceae isolates from a French university hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(12): 3992-7. [\[CrossRef\]](#)
34. Yan JJ, Wu JJ, Ko WC, *et al.* Plasmid-mediated 16S rRNA methylases conferring high-level aminoglycoside resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from two Taiwanese hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54(6): 1007-12. [\[CrossRef\]](#)
35. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, *et al.* Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(7): 925-34. [\[CrossRef\]](#)
36. Rodriguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, *et al.* Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(11): 1407-14. [\[CrossRef\]](#)
37. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, *et al.* Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(3): 473-8. [\[CrossRef\]](#)
38. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet.* 1998; 351(9105): 797-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Karah N, Poirel L, Bengtsson S, *et al.* Plasmid-mediated quinolone resistance determinants qnr and aac(6')-Ib-cr in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. from Norway and Sweden. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010; 66(4): 425-31. [\[CrossRef\]](#)
40. Yagci D, Yoruk F, Azap A, Memikoglu O. Prevalence and risk factors for selection of quinolone-resistant *Escherichia coli* strains in fecal flora of patients receiving quinolone therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(3): 1287-9. [\[CrossRef\]](#)
41. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B; Turkish MYSTIC Study Group. 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(4): 453-7. [\[CrossRef\]](#)
42. Nazik H, Öngen B, Sarıkaya A, Kuvat N, İlktaç M. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ürener *Klebsiella pneumoniae* suşlarında CTX-M tipi beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik ko-rezistansı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2011; 31(2): 300-6.
43. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, *et al.* Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007; 67(7): 1027-52. [\[CrossRef\]](#)
44. Patel JB, Rasheed JK, Kitchel B. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: activity, epidemiology, and laboratory detection. *Clin Microbiol Newsl.* 2009; 31(8): 55-62. [\[CrossRef\]](#)
45. Aubron C, Poirel L, Ash RJ, Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, U.S. rivers. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(2): 260-4. [\[CrossRef\]](#)
46. Yigit H, Queenan AM, Rasheed JK, *et al.* Carbapenem-resistant strain of *Klebsiella oxytoca* harboring carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(12): 3881-9. [\[CrossRef\]](#)
47. Lartigue MF, Poirel L, Poyart C, Réglie-Poupet H, Nordmann P. Ertapenem resistance of *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(2): 315-7. [\[CrossRef\]](#)
48. Carrër A1, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(8):2950-4. [\[CrossRef\]](#)
49. Aktaş Z, Kayacan CB, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. *Chemotherapy.* 2008; 54(2): 101-6. [\[CrossRef\]](#)
50. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(3): 373-83. [\[CrossRef\]](#)
51. Endimiani A, Perez F, Bajaksouzian S, *et al.* Evaluation of updated interpretative criteria for categorizing *Klebsiella pneumoniae* with reduced carbapenem susceptibility. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(12): 4417-25. [\[CrossRef\]](#)
52. Baylan O. Fosfomisin: dünü, bugünü ve geleceği. *Mikrobiyol Bül.* 2010; 44(2): 311-21.
53. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 29(1): 62-5. [\[CrossRef\]](#)
54. Oteo J, Bautista V, Lara N, *et al.* Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(11): 2459-63. [\[CrossRef\]](#)