

İNSAN VE SIĞIRLARDAN İZOLE EDİLEN FEKAL *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETİMİ

Altan AKSOY*, J. Sedef GÖÇMEN*, Birgül KAÇMAZ**, Selda CANVER*

* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Beşevler, ANKARA

ÖZET

Son bir ay içinde antibiyotik kullanmamış insanların dışkılarından izole edilen herbiri farklı bireye ait 140 Escherichia coli suşu ile siğirlerin rektum mukozasından izole edilen 114 E.coli suşunun 10 antibiyotiğe duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile, bu suşlarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi fenotipik doğrulama testi ile belirlenmiştir.

İnsan suşlarında ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, piperasilin-tazobaktam, sefotaksim, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol direnci siğir suşlarındakinden, siğir suşlarında amikasin direnci insan suşlarındakinden anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Seftazidim ve gentamisin direnci insan suşlarında daha yüksek bulunmuşsa da fark anlamlı değildir. İki grup suşta da en yüksek direnç ampisilin için bulunmuştur.

İnsan suşlarında direnç cinsiyete göre fark göstermemiş, ancak 13 yaş ve altındaki çocuklara ait suşlarda büyüklükten izole edilenlere göre ampisilin, ampisilin-sulbaktam, seftazidim, gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

İnsan suşlarında GSBL üretimi % 3 olarak saptanmış, siğir suşlarında GSBL üretimine rastlanmamıştır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, insandan fekal E.coli, siğirden fekal E.coli

SUMMARY

Antibiotic Resistance and Extended Spectrum Beta-lactamase Production in Fecal Escherichia coli Strains Isolated from Human and Cattle

A hundred forty E.coli strains isolated from stools of humans who did not use antibiotics in the last one month and 114 E.coli strains isolated from cattle's rectal mucosa were enrolled in this study. Each strain was from different individuals. Susceptibility of these strains to ten antibiotics were determined by disk diffusion test and extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production by phenotypic confirmation test.

The resistance to ampicillin, ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulanic acid, piperacillin-tazobactam, sefotaxime, ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole in human E. coli strains were found significantly higher than the resistance of cattle E. coli strains and the resistance to amikacin in cattle E. coli strains was found significantly higher than the resistance of human E. coli strains. Although the resistance to ceftazidime and gentamicin in human E.coli strains were found higher, the differences was not statistically significant. The highest resistance was for ampicillin in both cattle and human strains.

The differences in antibiotic resistance of human strains were insignificant in two genders. But the antibiotic resistance were significantly higher in the strains from children under 13 age than the strains from adults for ampicillin, ampicillin-sulbactam, trimetoprim-sulfamethoxazole, gentamisin and ceftazidime.

While ESBL production from human strains was 3 %, there was no production in cattle strains.

Keywords: antibiotic resistance, fecal E. coli from cattle, fecal E. coli from human

Yazışma adresi: Altan Aksoy, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE

Tel.: (0318) 389 28 66, (0532) 327 28 57

e-posta: altanaksoy@mynet.com

Alındığı tarih: 16.05.2005, revizyon kabulü:08.09.2005

GİRİŞ

İnsanlar ve hayvanlarda antibiyotik kullanımı sonucu direnç gelişimi sadece patojen bakterilerde değil flora bakterilerinde de gözlenir. Antibiyotiklerin hayvan yemlerinde koruyucu amaçlı olarak veya tedavi etmek amacıyla kullanılması özellikle fekal florada bulunan *Escherichia coli* suşlarında direnç gelişimine neden olur⁽¹⁵⁾. Hayvanlarda ortaya çıkan dirençli *E. coli* suşları insanlara ya direkt ya da besinler yoluyla bulaşabilir ve gastrointestinal sistemde yerleşen bu dirençli bakteriler diğer flora bakterilerine transpozon, plazmid ve integronlar aracılığıyla direnç aktarımında bulunabilir^(15,16). Tedavi edici dozda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonucunda hayvanların gastrointestinal sistem florasında dirençli *E. coli* suşlarının ortaya çıktığı ve bu direncin *Shigella* ve *Salmonella*'lara aktarılabildiği gösterilmiştir⁽¹⁶⁾.

Fekal flora bakterileri ile meydana gelen üriner sistem enfeksiyonları gibi daha bir çok enfeksiyon için florada bulunan bakterilerin direnç kazanması önemli bir risk oluşturmaktadır. Veteriner hekimliğinde kullanılan ilaçlar insanlar için risk oluşturan direnç problemlerine neden olabilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada insanlar ve sığırlardan izole edilen fekal *E. coli* suşlarındaki direnç oranları karşılaştırılarak sığırların insanlar için ne oranda risk oluşturduğunun belirlenmesi ve insanlardaki antibiyotik direnç oranlarının cinsiyet ve yaşa bağlı olarak ne oranda değişiklik gösterdiğinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2004 yılında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına, Dahiliye ve Pediyatri polikliniklerden parazitolojik inceleme amacıyla gönderilen 140 hastanın dışkı örneğinden izole edilen *E.coli* suşu ile Kırıkkale kesimevine getirilen çeşitli yaş, cinsiyet ve ırktan sığırın rektum mukozasından eküviyon ile alınan örneklerden izole edilen 114 *E.coli* suşu çalışmaya alınmıştır. Son bir ay içinde antibiyotik kullanmamış insanlar çalışmaya dahil edilmiş, yaş ve cinsiyetleri kaydedilmiştir.

Antibiyotik duyarlılığı: Mueller Hinton agar (Oxoid) besiyeri yüzeyine, bulanıklığı 0.5 McFarland eşeline ayarlanmış bakteri süspansiyonu yayılıp kullanılan 10 antibiyotik diskinin (Oxoid) 37°C'de bir gecelik inkübasyondan sonra oluşturduğu zon çapları ölçülmüştür. Kullanılan antibiyotiklerin, NCCLS kriterlerine⁽¹³⁾ göre duyarlılık olarak kabul edilen zon çapları tablo 1'de gösterilmiştir. Orta duyarlı suşlar dirençli kabul edilmiştir. Kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

Fenotipik doğrulama testi: Sefotaksim, sefotaksim-klavulanik asit (30/10 µg) (Oxoid) ile, seftazidim ise seftazidim-klavulanik asit (30/10 µg) (Oxoid) ile birlikte test edilmiştir. Bir gece 37°C'de inkübasyondan sonra, ilacın zon çapının klavulanik asit ile test edildiğinde tek başına test edildiğine göre ≥ 5 mm artış göstermesi GSBL üretimi olarak değerlendirilmiştir⁽¹³⁾.

İstatistiksel değerlendirme: SPSS 11.0 istatistik programı kullanılarak, Fisher's ki-kare testiyle yapılmıştır. Yaş gruplarıyla antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin belirlenmesinde roc eğrisinden yararlanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ olan sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

E. coli suşlarının izole edildiği insanların 77'si bayan, 63'ü erkek olup bayanların yaş ortalaması 28 ± 15 , erkeklerin yaş ortalamasıysa 26 ± 19 'dur.

Test edilen antibiyotiklerden sadece gentamisin ve seftazidim direncinin insan ve sığır suşları arasında anlamlı farklılık göstermediği, sığır suşlarında amikasin direncinin, insan suşlarında ise diğer yedi antibiyotiğe direncin anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: İnsan ve sığırlardan izole edilen *E. coli* suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç [n (%)].

| Antibiyotik | Duyarlılık sınırı (mm) | İnsan suşu (n: 140) | Sığır suşu (n: 114) | p |
|-----------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Ampisilin | >17 | 78 (56) | 22 (19) | <0.001 |
| Ampisilin-sulbaktam | >15 | 62 (44) | 9 (8) | <0.001 |
| Amoksisilin-klavulanik asit | >18 | 37 (26) | 3 (3) | =0.001 |
| Piperasilin-tazobaktam | >21 | 8 (6) | 0 | =0.01 |
| Sefotaksim | >23 | 14 (10) | 2 (2) | =0.004 |
| Seftazidim | >23 | 4 (3) | 0 | >0.05 |
| Gentamisin | >15 | 18 (13) | 11 (10) | >0.05 |
| Amikasin | >17 | 1 (1) | 7 (6) | =0.02 |
| Siprofloksasin | >21 | 23 (16) | 5 (4) | =0.001 |
| Trimetoprim-sulfametoksazol | >16 | 47 (34) | 11 (10) | <0.001 |

İnsan suşlarında direnç cinsiyete göre fark göstermemiş, ancak 13 yaş ve altındaki çocuklara ait suşlarda büyüklerden izole edilenlere göre ampisilin, ampisilin-sulbaktam, seftazidim, gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2: İnsan suşlarında cinsiyet ve yaşa göre antibiyotik direnci (%).

| Antibiyotik | Cinsiyet* | | Yaş | | İki yaş grubunda p |
|-----------------------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------------|
| | Bayan (n: 77) | Erkek (n: 63) | ≤ 13 (n: 39) | ≥ 14 (n: 101) | |
| Ampisilin | 57 | 54 | 82 | 45 | <0.001 |
| Ampisilin-sulbaktam | 48 | 41 | 66 | 35 | =0.001 |
| Amoksisilin-klavulanik asit | 30 | 22 | 37 | 21 | >0.05 |
| Piperasilin-tazobaktam | 10 | 3 | 13 | 5 | >0.05 |
| Sefotaksim | 10 | 10 | 15 | 7 | >0.05 |
| Seftazidim | 1 | 5 | 9 | 0 | =0.02 |
| Gentamisin | 12 | 14 | 23 | 8 | =0.02 |
| Amikasin | 0 | 2 | 0 | 1 | >0.05 |
| Siprofloksasin | 14 | 19 | 23 | 14 | >0.05 |
| Trimetoprim-sulfametoksazol | 36 | 30 | 54 | 25 | =0.001 |

* Bayan ve erkek suşları arasında p>0.05

Antibiyotik direnci gözlenmeyen insan ve sığır suşları sırasıyla % 34 ve % 63'dür. İki veya daha fazla antibiyotiğe dirençli suşlarda ise bu oran % 52 ve % 17'dir (Tablo 3). İnsan ve hayvan suşlarında en yüksek direnç görülen antibiyotik ampisilindir.

Tablo 3: İki veya daha fazla sayıda antibiyotiğe direnç saptanan suşlar.

| Direnç saptanan antibiyotik sayısı | İnsan (n: 140) | | Sığır (n: 114) | |
|------------------------------------|----------------|------|----------------|------|
| | n | (%) | n | (%) |
| 2 | 15 | (11) | 11 | (10) |
| 3 | 21 | (15) | 7 | (6) |
| 4 | 13 | (9) | 1 | (1) |
| 5 | 15 | (11) | 0 | |
| 6 | 5 | (4) | 0 | |
| 7 | 1 | (1) | 0 | |
| 8 | 2 | (1) | 0 | |
| 9 | 0 | | 0 | |
| 10 | 0 | | 0 | |

İnsanlardan izole edilen suşlardan dördünün (% 3) fenotipik doğrulama testiyle GSBL ürettiği tespit edilmiştir. Bu suşların üçü pediatri, biri ise dahiliye polikliniğine başvuran bayan hastalardan izole edilmiştir. Sığır suşlarında GSBL üretimine rastlanmamıştır.

TARTIŞMA

İnsanların fekal florasında dirençli bakteri kolonizasyonunun oluşumunda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yaş, stres, beslenme alışkanlığı ve yaşanan çevrenin etkili olduğu belirtilmiştir^(1,10). Hayvanlarda profilaksi ve tedavi amacıyla sık kullanılan antibiyotiklerin (streptomisin, tetrasiklin, ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol,

enrofloksasin vb.) insanlarda dirençli suşlarla ortaya çıkan infeksiyonlara katkıda bulunduğu inanılmaktadır⁽¹⁴⁾. Bu nedenle çalışmamızda insan ve sığırlardan izole edilen fekal *E. coli* suşlarında antibiyotik direnci araştırılmış ve sadece amikasin direncinin sığırlarda anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur. Hayvanlardaki fekal *E. coli* suşlarıyla yapılan çalışmalarda yüksek düzeyde streptomisin direncine rastlanmıştır⁽⁴⁾. Bu durum diğer aminoglikozid antibiyotiklere direnç gelişimini artırıyor olabilir. Sığır suşlarında tespit ettiğimiz amikasin direncinin insan suşlarına göre anlamlı düzeyde yüksek olması bu durumu destekler niteliktedir.

İnsan ve sığır suşlarında test ettiğimiz antibiyotikler arasında en yüksek direnç ampisilin için bulunmuştur (sırasıyla % 56 ve % 19). İnsanlardan izole edilen fekal *E. coli* suşlarında Bonten ve ark.⁽³⁾'ü Hollanda'nın farklı iki bölgesinde ampisilin direncini % 62 ve % 89 bulmuştur. Yine aynı araştırmacılar Hollanda'daki öğrencilerde ampisilin direncini % 76 bulmuşlardır⁽²⁾. Degener ve ark.⁽⁵⁾ iki hastanenin farklı bölümlerindeki hastalarda ampisilin direncinin % 27-57 arasında değiştiğini belirtmiş ve geniş spektrumlu penisilin kullanımı ile ampisilin direnci arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Levy ve ark.⁽¹⁰⁾ laktoz pozitif fekal florada tespit edilen direnç oranlarının hospitalize hastalarda hospitalize olmayanlara göre ve kentte yaşayanlarda kırsal kesimde yaşayanlara göre daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca antibiyotik kullandığı tespit edilen hospitalize hastalarda antibiyotik kullanmayan hospitalize hastalara göre ampisilin direncinin anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Sayah ve ark.⁽¹⁴⁾ sığırlardan izole ettikleri fekal *E. coli* suşlarında ampisilin direncini % 3 ve streptomisin direncini % 10 bulmuştur. Belirtilen çalışmalarda insandan elde edilen verilere göre ampisilin direncinin yüksek düzeyde olduğu ve buna neden olan en önemli faktörün antibiyotik kullanım stratejileri olduğu görülmüştür.

Çalıştığımız insan suşlarında antibiyotik direncinin yaşa bağlı olarak farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Ampisilin, ampisilin-sulbaktam, seftazidim, gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci çocuklarda erişkinlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Degener ve ark.⁽⁶⁾ fekal *E. coli* suşlarında yaş grupları arasında tetrasiklin ve sülfonamid direnci açısından bir farklılığın bulunmadığını fakat ampisilin direncinin 1-5 yaş arasında (% 37) diğer yaş gruplarına (% 26) göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Linton ve ark.⁽¹¹⁾ fekal koliformlarda ampisilin direncinin kırsal kesimde yaşayan sağlıklı çocuklarda (% 57), erişkinlere (% 42) ve kentte yaşayan çocuklara (% 36) göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Lester ve ark.⁽⁹⁾ üç farklı ülkede yaşayan çocukların gastrointestinal sistem florasında bulunan *E. coli* suşlarında yaptığı çalışmada oldukça farklı direnç oranlarının bulunmasının çocukların maruz kaldığı antibiyotik miktarına bağlı olduğunu belirtmiştir. Macias ve ark.⁽¹²⁾ Meksika'daki

0-6 yaş arası çocuklarda ampisilin direncinin % 53, trimetoprim-sulfametoksazol direncinin % 46 olduğunu belirtmiştir. Belirtilen çalışmalarla çalışmamızdaki ortak noktalar ampisilin direncinin özellikle 1-10 yaş arasında diğer yaş gruplarına göre yüksek olduğudur. Gözlenen direnç artışı terapötik antibiyotik kullanımının bu yaşlarda fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu konuyla ilgili ülkemizde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

İspanya'da fekal *Enterobacteriaceae* suşlarında GSBL üretimi 1991 yılında % 0.6 iken 2003 yılında % 7 olmuştur⁽¹⁸⁾. GSBL üreten suşlar poliklinik ve servis hastalarının suşları olarak ayrıldığı 1991 yılında sırasıyla % 0.7 ve % 0.3, 2003 yılında ise bu oranlar % 5.5 ve % 11.8'dir. Ayrıca 2003 yılında GSBL üreten suşların tümünün *E. coli* olduğu belirtilmiştir. Bizim fekal *E. coli* suşlarında bulduğumuz % 3 GSBL üretimi İspanya'da 2003 yılında tespit edilenden daha düşüktür. İspanya'daki çalışmada GSBL üreten suşların tespit edildiği 16 poliklinik hastasının 3 tanesinin yaşı belirtilmemiş olup geriye kalan 13 hastanın 9'unun yaşları 13'ün altındadır. Çalışma popülasyonuna göre değerlendirildiğinde 13 yaşın altında olanlarda GSBL üretimine daha fazla rastlandığı görülmüştür. Bizim 13 yaş ve altındaki hastalarda tespit ettiğimiz GSBL üreten suş sayısı 3, 14 yaşın üzerinde ise 1'dir. Bu suşların önemi nozokomiyal salgınlara neden olabilmeleri ve bu direnci farklı türlere aktarabilmeleridir. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni olan *E. coli* suşlarıyla yapılan çalışmalarda GSBL üretimini Demirdağ ve ark.⁽⁷⁾ Elazığ'da % 3, Tünger ve ark.⁽¹⁷⁾ Manisa'da % 3.9, Gürdoğan ve Aslan⁽⁸⁾ Ankara'da % 7.8 bulmuş olup GSBL üreten suşların bölgelere, şehirlere ve hastanelere göre farklılık göstermesinin antibiyotik kullanım stratejilerindeki farklılıktan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Kliniğimizde yaptığımız ve henüz yayınlanmamış toplum kökenli üriner *E. coli* suşlarında GSBL üretimi % 4.4'dür. Fekal *E. coli* suşlarında tespit ettiğimiz GSBL üretimi daha düşük bulunmuş olmasına rağmen her iki durumda GSBL üreten suş sayılarının yüksek düzeyde bulunmuş olması antibiyotik seçiminde daha titiz davranılması gerektiğini ortaya koymuştur.

Dirençli *E. coli* suşları açısından insanlar sığırlara göre daha önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Özellikle çocuklarda fekal *E. coli* suşlarında gözlenen direnç gelişiminin fazla olması, bu bakterilerle gelişebilecek olan infeksiyonlar ve direncin farklı bakteri türlerine aktarımı açısından yüksek risk teşkil etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Berends BR, van den Bogaard AE, van Knapen F, Snijders JM: Human health hazards associated with the administration of antimicrobials to slaughter animals. Part II. An assessment of the risks of resistant bacteria in pigs and pork, *Vet Q* 2001;23:10-21.
2. Bonten M, Stobberingh E, Philips J, Houben A: High prevalence of antibiotic resistant *Escherichia coli* in faecal samples of students in the south-east of The Netherlands, *J Antimicrob Chemother* 1990;26:585-92.
3. Bonten M, Stobberingh E, Philips J, Houben A: Antibiotic resistance of *Escherichia coli* in fecal samples of healthy people in two different areas in an industrialized country, *Infection* 1992;20:258-62.
4. Bopp CA, Brenner FW, Wells JG, Strockbine NA: *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds): Manual of Clinical Microbiology, 7. baskı" kitabında s.459, AMS Press, Washington (1999).
5. Degener JE, Smit AC, Michel MF, Valkenburg HA, Muller L: Resistance of *Escherichia coli* in faeces and the use of antimicrobial agents in the treatment of hospital patients, *J Hyg (Lond)* 1983;91:491-8.
6. Degener JE, Smit AC, Michel MF, Valkenburg HA, Muller L: Faecal carriage of aerobic Gram-negative bacilli and drug resistance of *Escherichia coli* in different age-groups in Dutch urban communities, *J Med Microbiol* 1983;16:139-45.
7. Demirdağ K, Kizirgil A, Özden M, Kalkan A, Felek S, Toraman ZA: Hastane ve toplum kökenli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının araştırılması, *ANKEM Derg* 2001;15:748-52.
8. Gürdoğan K, Arslan H: Hastane kökenli ve hastane dışı *E. coli*'lerde çift disk sinerji yöntemiyle genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz araştırılması ve izolatların çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumu, *Flora* 1999;4:177-80.
9. Lester SC, del Pilar Pla M, Wang F, Perez Schael I, Jiang H, O'Brien TF: The carriage of *Escherichia coli* resistant to antimicrobial agents by healthy children in Boston, in Caracas, Venezuela, and in Qin Pu, China, *N Engl J Med* 1990;323:285-9.
10. Levy SB, Marshall B, Schluederberg S, Rowse D, Davis J: High frequency of antimicrobial resistance in human fecal flora, *Antimicrob Agent Chemother* 1988;32:1801-6.
11. Linton KB, Lee PA, Richmond MH, Gillespie WA, Rowland AJ, Baker VN: Antibiotic resistance and transmissible R-factors in the intestinal coliform flora of healthy adults and children in an urban and a rural community, *J Hyg (Lond)* 1972;70:99-104.
12. Macias AE, Herrera LE, Munoz JM, Medina H: Antibiotic-resistant fecal *Escherichia coli* in healthy children. Induced by the use of antibiotics?, *Rev Invest Clin* 2002;54:108-12.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement M2-A7 (M100-S12), Wayne, PA (2002).
14. Sayah RS, Kaneene JB, Johnson Y, Miller R: Patterns of antimicrobial resistance observed in *Escherichia coli* isolates obtained from domestic and wild-animal fecal samples, human septage, and surface water, *Appl Environ Microbiol* 2005;71:1394-404.
15. Stobberingh EE, van den Bogaard AE: Spread of antibiotic resistance from food animals to man, *Acta Vet Scand* 2000;93(Suppl):47-50.
16. Tauxe RV, Cavanagh TR, Cohen ML: Interspecies gene transfer in vivo producing an outbreak of multiply resistant shigellosis, *J Infect Dis* 1989;160:1067-70.

A. Aksoy ve ark.

17. Tünger Ö, Sürücüođlu S, Özbakkalođlu B, Gazi H: Toplumsal kökenli ve nozokomiyal idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 2001;35:351-7.
18. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, 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;42:4769-75.