

GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ POZİTİF ESCHERICHIA COLI İLE OLUŞAN KOMPLİKE OLMAYAN ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE ORAL ANTİBİYOTİKLER KARBAPENEMLERE ALTERNATİF OLABİLİR Mİ?

Yeşim ALPAY¹, Mehmet Tevfik YAVUZ², Turan ASLAN¹, Batuhan BÜYÜKZENGİN²

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BALIKESİR

² Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BALIKESİR

ÖZET

Üriner sistem enfeksiyonları etkenleri arasında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* izolatlarının artışı ve antimikrobiyal direnç önemli bir sorundur. Bu nedenle tedavide zorluklar gözlenmektedir. Karbapenemler, GSBL üreten *E.coli* suşlarının tedavisinde etkin bir seçenek olmakla beraber, çok geniş spektrum, yüksek maliyet, intravenöz/intramusküler kullanım, hasta yatışı gerekliliği gibi özelliklere sahiptir. Komplike olmayan üriner enfeksiyonların tedavisinde daha dar spektrumlu antibiyotiklerin yeri tartışılmaktadır. Çalışmamızda; üriner GSBL pozitif *E.coli* suşlarında başlıca nitrofurantoin, fosfomisin ve alternatif oral seçeneklerden siprofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazol (SMX/TMP) duyarlılığı saptanması amaçlanmıştır. İdrar kültürlerinde üreyen *E.coli* suşları konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre belirlenmiştir. İzolatların GSBL üretimi çift disk sinerji testi ile çalışılmıştır. Duyarlılık oranları şu şekildedir: fosfomisin % 96, nitrofurantoin % 84, siprofloksasin % 24 ve SMX/TMP % 22. Üriner enfeksiyonlarda özellikle nitrofurantoin ve fosfomisinin etkinliği bilinmektedir. Çalışmamızda da, üriner enfeksiyon etkeni GSBL pozitif *E.coli* izolatlarında fosfomisin ve nitrofurantoin yüksek duyarlılık oranları saptanmıştır. Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemlere alternatif olarak kullanılmasının kolay, non-invazif, maliyet etkin ve karbapenem direnci gelişiminin önlenmesi açısından yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: *E.coli*, GSBL, fosfomisin, nitrofurantoin, oral antibiyotik, üriner sistem enfeksiyonu

SUMMARY

Can Oral Antibiotics Be an Alternative to Carbapenems in The Treatment of Non-Complicated Urinary Tract Infections Caused by Extended Spectrum Beta-lactamase Positive *Escherichia coli*?

Increase of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* isolates among the causes of urinary system infections and antimicrobial resistance are a major problems. Therefore, difficulties in treatment is observed. Carbapenems are an effective option for treatment of ESBL producing *E.coli* strains but have features such as being broad spectrum agents, high cost, intravenous/intramuscular injections, and hospitalization requirement. In the treatment of uncomplicated urinary infections, the role of narrow spectrum antibiotics is discussed. In our study; urinary ESBL positive *E.coli* strains were tested for the susceptibility against nitrofurantoin, fosfomycin ciprofloxacin and trimethoprim/sulphametoxazole (SMX/TMP). *E.coli* strains isolated from urine cultures were identified by conventional methods. Antibiotic susceptibilities were determined according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standards. ESBL producing *E.coli* strains have been detected by using double disk synergy test. Susceptibility rates were as follows: fosfomycin 96 %, nitrofurantoin 84 %, ciprofloxacin 24 % and SMX/TMP 22 %. Fosfomycin and nitrofurantoin are effective antibiotics for urinary infections. In our study; high sensitivity ratios of fosfomycin and nitrofurantoin were detected. It has been concluded that as an alternative to the use of carbapenems in the treatment of uncomplicated urinary tract infections with ESBL positive *E.coli* isolates. It may be easy, non-invasive, cost effective and may be beneficial in preventing carbapenem resistance development.

Keywords: *E.coli*, ESBL, nitrofurantoin, oral antibiotics, fosfomycin, urinary tract infection

İletişim adresi: Yeşim Alpay, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çarşı Yerleşkesi, BALIKESİR
Tel: (0266) 612 10 10
e-posta: yesim.alpay@hotmail.com
Alındığı tarih: 21.07.2017, Yayına kabul: 22.11.2017

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), tüm dünyada önemli bir morbidite kaynağıdır. Önemli miktarda mali yüke neden olan en yaygın infeksiyon hastalıkları arasındadır. Dünyada yılda 150 milyon civarında atak görülmekte ve altı milyar dolar harcama yapılmaktadır⁽¹⁷⁾. Türkiye’den yapılan bir çalışmada; birinci basamağa başvuran hastaların %17.8’inde ÜSİ saptanmış, ÜSİ tanısı alanların da % 60’ı sistit tanısı almıştır⁽⁴⁾.

Escherichia coli, toplum kökenli ve hastane kökenli ÜSİ’lerde en sık etkindir. ÜSİ etkenleri arasında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *E.coli* izolatlarının artışı ve antimikrobiyal direnç önemli bir sorundur, bu nedenle klinik örneklerde saptanması önemlidir. GSBL enzimleri seftriakson, sefotaksim ve seftazidim gibi oksimino-β-laktamlar ile aztreonam direnç kazandıran enzimlerdir⁽²²⁾.

Önceki yıllarda hastane kökenli şuşlar ön planda iken son yıllarda toplum kökenli şuşlar da giderek artış göstermektedir^(5,8).

GSBL pozitif *E.coli* şuşları ile meydana gelen ÜSİ’lerin tedavisi, ilaç direnci nedeniyle zor ve oldukça pahalıdır. GSBL üreten Gram negatif bakterilerin tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de hızla artması karbapenem grubu antibiyotiklerin son yıllarda fazla kullanılmasına sebep olmuştur. Faropenem ve tebipenem oral karbapenemler olup, tebipenemin GSBL pozitif şuşlarda etkinliği meropeneme benzer bulunmuştur ancak henüz ülkemizde kullanımda değildir⁽¹⁵⁾. Karbapenem direncinin önlenmesi için alınacak en önemli tedbir, alternatif tedavi seçeneklerinin geliştirilmesidir. GSBL üreten *E.coli* şuşları

nın tedavisinde etkin seçenek olmakla beraber, çok geniş spektrum, yüksek maliyet, intravenöz/intramusküler kullanım, hasta yatışı gerekliliği gibi özelliklere sahiptir. Bu nedenle komplike olmayan üriner infeksiyonların tedavisinde daha dar spektrumlu antibiyotiklerin yeri tartışılmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda fosfomisin ve nitrofurantoinin yeri yeniden değerlendirilmektedir.

Infectious Diseases Society of America (IDSA) rehberinde ÜSİ tedavisinde ilk seçenek olarak trimetoprim-sülfametoksazol (SMX/TMP) verilmekte, bu antimikrobiyal ajana % 10’un üzerinde direnç görülen bölgelerde ise florokinolonlar alternatif olarak önerilmektedir. Diğer tedavi önerileri arasında yedi günlük nitrofurantoin tedavisi ve komplike olmayan ÜSİ’lerde tek doz fosfomisin tedavisi yer almaktadır⁽¹¹⁾.

Bu bilgilerden yola çıkılarak; çalışmamızda ÜSİ tedavisinde kullanılan oral antibiyotik tedavi seçeneklerinden fosfomisin, nitrofurantoin, SMX/TMP ve siprofloksasinin ÜSİ etkeni GSBL pozitif *E.coli* izolatlarında etkinliklerinin araştırılması ve tedavide alternatif olarak yerlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’na Ocak 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında üriner sistem infeksiyon ön tanısı ile gönderilen örneklerden izole edilen 562 *E.coli* şuşundan GSBL pozitifliği saptanan 152’si dahil edilmiştir. Mikrobiyolojik inceleme için alınan orta akım idrar örnekleri, %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agara ekil-

miştir. Kültürler etüvde 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. 100,000 CFU/mL bakteri üremesi anlamlı kabul edilmiştir. İzole edilen suşlar Gram boyama ile değerlendirilmiş ve VITEK 2 ID-AST (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile tanımlanarak duyarlılık testleri yapılmıştır. İzolatların nitrofurantoin, fosfomisin, siprofloksasin ve SMX/TMP duyarlılıkları CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) standartlarına göre duyarlı ve dirençli olarak belirlenmiştir⁽⁶⁾. Orta duyarlı suşlar dirençli kabul edilmiştir. İzolatların GSBL üretimi çift disk sinerji testi ile çalışılmıştır.

BULGULAR

Ocak 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında üriner sistem infeksiyon ön tanısı ile gönderilen örneklerden kültürde 765 mikroorganizma izole edilmiştir. Üreyen etkenlerden 562'si (% 73) *E.coli* olarak tanımlanmıştır. GSBL pozitifliği, *E.coli* suşlarının 152'sinde (% 27) tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan 152 GSBL pozitif *E.coli* izolatının nitrofurantoin, fosfomisin, siprofloksasin, SMX/TMP duyarlılıkları belirlenmiştir. Duyarlılık oranları Tablo'da verilmiştir. En etkin antimikrobiyal ajanın fosfomisin olduğu gözlenmiştir. İkinci en etkin ajanın nitrofurantoin olduğu saptanmıştır.

Tablo. GSBL pozitif *E.coli* izolatlarında (n=152) antibiyotik duyarlılık oranları (%).

Antibiyotikler	Duyarlılık	Direnç
Fosfomisin	96	4
Nitrofurantoin	86	14
Siprofloksasin	24	76
SMX/TMP	22	78

TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de GSBL üreten *E.coli* izolatları önem taşımaktadır ve yıllar içerisinde artış görülmektedir. Yıllara göre oranların karşılaştırıldığı bir çalışmada *E.coli* suşlarında GSBL pozitifliği 2004 yılında % 3.8, 2005 yılında % 5.9, 2006 yılında % 9.4, 2007 yılında % 13.7, 2008 yılında % 17.2 olarak bulunmuştur⁽¹⁾. Ülkemizden farklı çalışmalarda; çeşitli örneklerden elde edilen *E.coli* suşlarında GSBL pozitifliği; % 10.5, % 29, % 26 oranlarında gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise oran % 27 olarak tespit edilmiştir^(12,13,27). Çalışma sonuçlarımız da artan oranları desteklemektedir.

Toplum kökenli GSBL üreten suşların artışı ile fekal taşıyıcılık oranları araştırılmıştır. Fekal taşıyıcılık oranlarında da yıllar içerisinde yükselme tespit edilmiştir. Kanada'dan yapılan bir çalışmada GSBL üreten izolatların % 71'inin toplum kökenli olduğu saptanmıştır⁽¹⁹⁾. İspanya'dan bir çalışmada ise, dışkıda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* taşıyıcılığı araştırılmış, üriner sistem infeksiyonu geçiren kişilerin dışkılarında GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* oranı % 67.9 olarak bulunmuştur⁽²³⁾.

GSBL pozitifliği bulunan *E.coli* izolatlarıyla oluşan infeksiyonların artışı, tedavide karbapenem kullanımlarında artışı da beraberinde getirmiştir. Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde alternatif olarak kullanılan fosfomisin, direnç oranlarının düşük olması ve tek doz kullanım kolaylığı ile tercih edilebilmektedir. Son yıllarda nitrofurantoin komplikasyonsuz üriner sistem infeksiyonlarında başlıca tedaviler arasında yer almaktadır. Oral tedavi seçeneklerinden siprofloksasin ve SMX/TMP ise artan direnç oranları ile dikkati çekmektedir. Liu ve

ark.⁽¹⁴⁾'nın 134 GSBL pozitif *E.coli* suşu ile yaptıkları çalışmada fosfomisine % 95.5, nitrofurantoin % 79.1, siprofloksasine % 29.1 oranında duyarlılık bulmuşlardır. İsviçre'den yapılan bir çalışmada ise, ÜSİ etkeni toplum kökenli GSBL pozitif *E.coli* suşlarında nitrofurantoin, siprofloksasin, SMX/TMP direnç oranlarına bakılmış ve sırasıyla; % 15, % 4.8, % 75.9 olarak bulunmuştur. Fosfomisine ise direnç saptanmamış, ÜSİ tedavi rehberlerinin revize edilmesi ve fosfomisin ile nitrofurantoinin komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında ilk tercih olması önerilmiştir⁽¹⁶⁾. Ülkemizden Coşkun ve ark.⁽⁷⁾'nin çalışmasında da, fosfomisin ve nitrofurantoinin GSBL pozitif *E.coli* ile oluşan ÜSİ tedavisinde ilk seçenekler arasında olması önerilmiştir. Bizim çalışmamızda, bu dört antimikrobiyal için ÜSİ etkeni GSBL pozitif *E.coli*'lerde duyarlılık oranları araştırılmıştır. Fosfomisin ve nitrofurantoin etkinliği yüksek olmakla birlikte, siprofloksasin ve TMP/SMX direncinin yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo). Bunun nedeni; farklı endikasyonları dolayısıyla da siprofloksasin ve TMP/SMX kullanımının daha yaygın kullanılmasına bağlı olabilir.

Yaygın kullanımları sonucunda florokinolonlara direnç gelişiminin giderek arttığı gözlenmektedir. GSBL pozitif *E.coli* izolatlarında dış membran proteinlerindeki değişimler ve *mar* lokusundaki mutasyonlar siprofloksasin direncine neden olabilmektedir. Direnç çoğunlukla kromozomal kaynaklı olsa da plazmid kaynaklı siprofloksasin direnci de bildirilmiştir^(10,26).

Pullukçu ve ark.⁽²⁰⁾'nin çalışmasında GSBL pozitif suşlar 2005 ve 2011 yılları için fosfomisin ve siprofloksasin direnç oranları açısından karşılaştırılmış, sırasıyla siprofloksasin % 74.4, % 74.1 ve fosfomisin % 3.4, % 2.2 olarak bulunmuştur. Bayram ve ark.⁽³⁾

çalışmasında, nitrofurantoin duyarlılığı % 82 olarak tespit edilmiştir. Fosfomisin, nitrofurantoin ve siprofloksasin duyarlılıklarının değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise oranlar sırasıyla % 100, % 80 ve % 40 olarak gözlenmiştir⁽²⁴⁾. Bu çalışmalardaki oranlar çalışmamızdaki oranlar ile benzerdir. Arslanve ark.⁽²⁾'nin çalışmasında duyarlılık ÜSİ etkeni GSBL pozitif *E.coli*'lerde siprofloksasin ve SMX/TMP duyarlılığı % 84 ve % 69 olarak bulunmuştur ve bizim sonuçlarımızdan farklılık göstermektedir. Bu farklılığın önceki antibiyotik kullanımları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Özellikle son yıllarda *E.coli*'lerde görülen kinolon direnci üriner infeksiyonlarda fosfomisin ve nitrofurantoinin önemini artırmıştır. Fosfomisin ve nitrofurantoinin mikrobiyolojik etkinliğinin yanı sıra, klinik etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar da yapılmıştır.

Pullukçu ve ark.⁽²¹⁾ 18 yaşından büyük, üriner sistem yakınması olan, kültüründe GSBL pozitif *E.coli* izole edilen yatan ve ayaktan hasta grubunda fosfomisinin klinik ve mikrobiyolojik etkinliğini araştırmışlardır. Klinik başarıyı % 94.3, mikrobiyolojik başarıyı % 78.5 olarak tespit ederek, fosfomisinin GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı alt üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde etkili, ucuz alternatif bir tedavi olduğunu belirtmişlerdir. Taşbakan ve ark.⁽²⁵⁾ ise; yatan ve ayaktan hastalardan izole ettikleri GSBL pozitif *E.coli*'lerde nitrofurantoinin klinik ve mikrobiyolojik başarısını sırasıyla % 69 ve % 68 olarak bulmuşlar ve nitrofurantoinin alt üriner sistem infeksiyonlarının alternatif tedavisinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, her iki antibiyotiğe duyarlı suşların oranı yüksek olarak gözlenmiş ve tedavide alternatif seçenek olabileceği duyarlılık oranları ile desteklenmiştir.

Karbapenem direncinin önlenmesi açısından alınacak tedbirlerden biri ve en önemlisi, bu ajanlara alternatif tedavi seçeneklerinin geliştirilmesidir. Üriner sistem infeksiyonlarında tedavi planlanırken etkin, yan etki ve direnç gelişim potansiyeli düşük olan, kısa süreli kullanılabilen, düşük maliyetli, yeterli üriner konsantrasyona sahip antibiyotikler tercih edilmelidir. Bu özellikler, fosfomisin ve nitrofurantoinin günümüzde alternatifler arasında önem kazanmasına neden olmuştur. Her ikisi de GSBL pozitifliği bulunan *E.coli*'lerde yüksek etkinliğe sahiptirler ve komplike olmayan ÜSİ tedavisinde oral antibiyotik seçenekleri arasındadırlar. Özellikle fosfomisin; etkinlik, tek doz kullanımı, hasta uyumu ve idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşması nedeniyle ÜSİ tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Fosfomisinin tek doz kullanılması sayesinde hasta uyumunun yüksek olması, direnç oranlarının son derece düşük olması, klinik eradikasyon oranlarının yüksek ve yan etkilerinin az olması nedeni ile ÜSİ'lerin ampirik tedavisinde kullanımı yaygınlaşmaktadır. Zamanla direnç oranlarının artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Oteo ve ark.⁽¹⁸⁾ 2004-2008 yılları arasında yaptıkları çalışmada 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. Bizim ülkemizde fosfomisin direncinin düşük olması, üriner infeksiyon dışı kullanımlarının az olması ve üriner infeksiyonların tedavisinde kinolon kullanımına göre ön planda olmaması ile ilişkilendirilmiştir.

Falagas ve ark.⁽⁹⁾'nın çalışmasında fosfomisinin özellikle GSBL pozitifliği bulunan *E.coli* suşlarının neden olduğu üriner infeksiyonların tedavisinde ayaktan tedavi ola-

nağı sağlayarak karbapenem kullanımını ve hastane yatışlarını azaltabileceği, maliyet etkin olabileceği ve klinik çalışmalarla desteklenerek kılavuzlarda yer alabileceği kanaatine varılmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda üriner infeksiyon etkeni GSBL pozitif *E.coli* izolatlarında fosfomisin ve nitrofurantoin yüksek duyarlılık oranları saptanmıştır. Bu iki antimikrobiyal ajanın komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde karbapenemlere alternatif olarak kullanılmasının kolay, non-invazif, maliyet etkin ve karbapenem direnci gelişiminin önlenmesi açısından yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T et al. Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella spp.* suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı, *ANKEM Derg* 2010; 24(1):34-41.
2. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. Urinary Tract Infection Study Group: Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strain isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(5):914-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dki344>
3. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobiyallere duyarlılık paterni, *ANKEM Derg* 2011;25(4):232-6. <https://doi.org/10.5222/ankem.2011.232>
4. Canbaz S, Pekşen Y, Sunter AT, Leblecioğlu H, Sünbül M. Antibiotic prescribing and urinary tract infection, *Int J Antimicrob Agents* 2002;20(6):407-11. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00252-2](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00252-2)
5. 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(1):144-53.

- <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01850.x>
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial testing: Twenty-Third Informational Supplement 2013(33): M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (2013).
 7. Coşkun MV, Uyanık MH, Ağan İ, Uslu H, Çelebi S. Hastanede yatan hastaların üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin ve nitrofurantoin duyarlılıklarının araştırılması, *ANKEM Derg* 2016;30(2):37-41.
 8. Tigen ET, Mülazımoğlu L. Toplum kökenli infeksiyonlarda genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar ve klinik önemi, *KLİMİK Derg* 2012;25(3):94-8.
 9. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(6):439-43. <https://doi.org/10.1007/s10096-007-0456-4>
 10. Goldman JD, White DG, Levy SB. Multiple antibiotic resistance (mar) locus protects *Escherichia coli* from rapid cellkilling by fluoro quinolones, *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(5):1266-9.
 11. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acuteun complicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases, *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103-20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>
 12. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci, *ANKEM Derg* 2007;21(3):155-60.
 13. Güler Ö, Aktaş O, Uslu H. Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının araştırılması, *ANKEM Derg* 2008;22(2):72-80.
 14. Liu HY, Lin HC, Lin YC, Yu SH, Wu WH, Lee YJ. Antimicrobial susceptibilities of urinary extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to fosfomycin and nitrofurantoin in a teaching hospital in Taiwan, *Microbiol Immunol Infect* 2011;44(5):364-8. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2010.08.012>
 15. Livermore DM. Has there a of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009;64(1):S29-36. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp255>
 16. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy, *Infection* 2011;39(4):333-40. <https://doi.org/10.1007/s15010-011-0132-6>
 17. Nickel JC. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 2-Modern management, *J Urol* 2005;173(1):27-32. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000141497.46841.7a>
 18. Oteo J, Bautista V, Lara N et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extendeds pectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(11):2459-63. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq346>
 19. 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. <https://doi.org/10.1086/421094>
 20. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan MI, Sipahi OR, Çilli F, Tünger A. Is there a rise in resistance rates to fosfomycin and other commonly used antibiotics in *Escherichia coli* mediated urinary tract infections? A perspective for 2004-2011, *Turk J Med Sci* 2013;43(4):537-41. <https://doi.org/10.3906/sag-1210-75>
 21. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.039>
 22. Raveh D, Yinnon AM, Broide E, Rudensky B. Susceptibilities of ESBL-producing Enterobacteriaceae to ertapenem, meropenem and piperacillin tazobactam with and with out clavulanic acid, *Chemotherapy* 2007;53(3):185-9. <https://doi.org/10.1159/000100516>
 23. Rodríguez-Ba-o 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. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn293>
 24. Soydan S, Karadağ G, Çalışkan E, Kale E. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin, nitrofurantoin ve siprofloksasin duyarlılığının in-vitro olarak değer-

- lendirilmesi, *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2015;4(3):1-4
25. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*- related lower urinary tract infection, *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(6):554-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.08.003>
26. Tolun V, Küçükbaşmacı Ö, Törümküney-Akbulut D, Çatal Ç, Anđ-Küçükler M, Anđ Ö. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum β -lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains, *Clin Microbiol Infect* 2004;10(1):72-5. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00723.x>
27. Uyanık H, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2009;23(4):172-6.