İdrar Örneklerinden Soyutlanan *Escherichia coli* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Aktivitesinin ve Ertapenem Etkinliğinin Belirlenmesi

Extended-Spectrum Beta-Lactamase Activity and In Vitro Efficiency of Ertapenem among *Escherichia coli* Strains Isolated from Urine Samples

Yeliz ÇETİNKOL¹, Arzu ALTUNÇEKİÇ YILDIRIM², Fazilet ÖZENÇ ÇAKIR³

¹ Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ordu, Ordu, Turkey

² Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ordu, Ordu, Turkey

³ Ordu Boztepe Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ordu, Türkiye

³ Laboratory of Microbiology, Ordu Boztepe State Hospital, Ordu, Turkey

ÖZET

Giriş: Üriner sistem enfeksiyonları, toplumda ve hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında ilk sırada yer alan enfeksiyonlardır. *Escherichia coli* bu enfeksiyonlarda en sık izole edilen etkindir. Yaygın antibiyotik kullanımıyla ilişkili olarak beta-laktamaz ve özellikle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten suşların sayısı giderek artmakta ve gelişen antimikrobiyal direnç yüzünden morbidite-mortalite ve tedavi maliyetleri artmaktadır. Bu çalışmada mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL aktivitesinin ve son yıllarda klinik kullanıma giren ertapenemin in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Eylül 2012-Eylül 2013 tarihleri arasında Mikrobiyoloji Laboratuvarında üriner örneklerden izole edilen 346 *E. coli* suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Örnekler rutin inceleme amacıyla %5 Koyun Kanlı Agar ve Eosin Metilen Blue Agar besiyerlerine ekilmiş, 24-48 saat 35°C'de aerob ortamda inkübe edildikten sonra üreyen bakteri suşlarının identifikasyonları yapılmıştır. Bakteri tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler yanında VİTEK2 (bioMérieux, Fransa) tam otomatize identifikasyon sistemi kullanılmıştır. Tanımlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri de "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterleri esas alınarak VİTEK2 sistemiyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: İdrar örneklerinden izole edilen 346 *E. coli* suşundan 70 (%20.2)'inin GSBL pozitif olduğu saptandı. *E. coli* suşlarında ertapeneme duyarlılık oranı %97.4 olarak tespit edildi. Ayrıca, GSBL negatif *E. coli* suşlarının tamamı ertapeneme duyarlı bul-

nurken, GSBL pozitif *E. coli* suşlarından %12.9'unun dirençli olduğu saptandı. GSBL pozitif ve negatif suşlar için ertapeneme duyarlılık oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: GSBL pozitif ve negatif *E. coli* suşlarının neden olduğu enfeksiyonların antimikrobik ajanlarla tedavisinde yüksek duyarlılık oranına sahip, ayrıca günde tek doz olarak kullanım kolaylığı getiren ertapenemin iyi bir alternatif seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ertapenem, *Escherichia coli*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

Geliş Tarihi: 15.01.2014 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 22.06.2014 • **Yayınlanma Tarihi:** 03.07.2014

ABSTRACT

Introduction: Urinary tract infections are the most common infections among community and hospital-acquired infections. *Escherichia coli* is the most frequently isolated pathogen of these infections. Despite the widespread use of antibiotics, especially beta-lactamase and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing strains continue to increase in number. Since these strains have evolved antimicrobial resistance, morbidity and mortality rates and treatment costs are increasing. The aim of this study was to investigate ESBL activity of *E. coli* strains isolated from the urine samples sent to microbiology laboratory, and in vitro efficacy of ertapenem which recently entered the clinical use.

Materials and Methods: A total of 346 *E. coli* strains isolated from urinary specimens sent to clinical microbiology laboratory between September 2012 and September 2013 were included in the study. The samples were inoculated in 5% sheep blood agar and Eosin Methylene Blue Agar plates, and incubated in aerobic environment for 24-48 hours at 35°C for routine examination. Besides conventional methods, VITEK 2 (bioMerieux, France) full automated system, was used for bacterial identification. Antibiotic sensitivity test of the identified bacteria was carried out by VITEK2 system, based on "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" criteria.

Results: Seventy (20.2%) of 346 *E. coli* strains isolated from urine samples were found to be ESBL producer. Of these 97.4% were sensitive to ertapenem and all ESBL negative *E. coli* strains were found to be susceptible to ertapenem. About 12.9% of ESBL positive *E. coli* strains were ertapenem-resistant. When we compared sensitivity to ertapenem in ESBL positive and negative strains, the difference was statistically significantly ($p < 0.05$).

Conclusion: Ertapenem is believed to be a good alternative of antimicrobial agent for the treatment of ESBL positive and negative *E. coli* infections with high sensitivity ratio and ease of single daily dose.

Key words: Ertapenem, *Escherichia coli*, extended-spectrum beta-lactamase

Received: 15.01.2014 • **Accepted:** 22.06.2014 • **Published:** 03.07.2014

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), toplumda ve hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında ilk sırada yer alan enfeksiyonlardır. *Escherichia coli* bu enfeksiyonlarda en sık izole edilen etkenler arasındadır. Yaygın antibiyotik kullanımıyla ilişkili olarak beta-laktamaz ve özellikle GSBL üreten suşların sayısı giderek artmakta ve gelişen antimikrobiyal direnç yüzünden morbidite-mortalite ve tedavi maliyetleri artmaktadır.

GSBL enzimleri, 1980'li yıllardan beri yaygın antibiyotik kullanımının yarattığı seçici baskı sonucu ortaya çıkmış, sayı ve çeşit yönünden artarak tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmiştir^[1]. GSBL pozitif suşlar, hastane enfeksiyonlarının yanı sıra toplumda gelişen enfeksiyonlardan da artan sıklıkla izole edilmektedir. Özellikle toplumda gelişen ÜSE'lerden izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL üretim oranı dramatik olarak artmıştır^[2]. GSBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda risk faktörleri, uzun süre hastanede kalma, yoğun bakım ünitesinde yatma, cerrahi işlemler, sefalosporin ve aminoglikozid kullanımı olarak saptanmıştır.

GSBL pozitif izolatlar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygındır. GSBL prevalansı özellikle geniş spektrumlu sefalosporinlerin klinik tedaviye girme zamanı ve yaygın kullanımıyla ilişkili olduğu için GSBL sentezleyen suş sayısı ülkeler, şehirler, hastaneler ve hatta aynı hastanedeki servisler arasında bile değişiklik göstermektedir^[3].

Ertapenem, günde tek doz kullanıma uygun, serum yarı ömrü ve etki süresi uzun bir karbapenemdir. *Enterobacteriaceae* üyeleri, *Streptococcus pneumoniae* ve birçok anaerob bakteri de dahil olmak üzere gram-pozitif ve gram-negatif bakterileri kapsayan bir etki spektrumu vardır. Ancak *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., MRSA ve enterokoklara karşı etkinliği sınırlıdır. Komplike üriner sistem enfeksiyonları, int-

raabdominal ve pelvik enfeksiyonlar, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve toplumda gelişen pnömoni gibi birçok klinik durumda rahatlıkla kullanılabilir[4].

Hastanede ve toplumda gelişen enfeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlara yol açan GSBL üreten bakterilerin sıklıklarının düzenli olarak izlenmesi, antibiyotik direnç profilinin çıkarılması, ampirik tedaviyi yönlendirmede ve tedavi başarısında önemli yol göstericidir. Bu çalışmada mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL aktivitesinin ve son yıllarda klinik kullanıma giren ertapenemin in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Eylül 2012-Eylül 2013 tarihleri arasında Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen hastanede yatmakta olan veya polikliniklere başvuran hastalara ait üriner örneklerden (idrar örneği) izole edilen 346 *E. coli* suşu çalışma kapsamına alınarak yapılmıştır. Örnekler rutin inceleme amacıyla %5 Koyun Kanlı Agar ve Eosin Metilen Blue Agar besiyerlerine ekilmiş, 24-48 saat 35°C'de aerob ortamda inkübe edildikten sonra üreyen bakteri suşlarının identifikasyonları yapılmıştır. Bakteri tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler yanında VİTEK2 (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) tam otomatize identifikasyon sistemi kullanılmıştır. Tanımlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri ve GSBL oranlarının belirlenmesi için de CLSI kriterleri esas alınarak VİTEK2 sistemiyle değerlendirilmiştir. Otomatize VITEK2 sistemi GSBL direncini CLSI standartlarına uygun olarak saptamaktadır. Saptanan identifikasyon ve antibiyogram sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, *E. coli* suşlarında GSBL görülme oranları belirlenmiş, bu bakterilerin GSBL pozitif ve GSBL negatif suşlarının ertapenem duyarlılıklarındaki farkların istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16.0 paket programında ki-kare testiyle yapılmış ve $p \leq 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

İdrar örneklerinden izole edilen 346 *E. coli* suşundan 70 (%20.2)'inin GSBL pozitif olduğu saptandı. Hastaların 186 (%53.8)'sı erkek, 160 (%46.2)'i kadın olup, kadınlardan izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL görülme sıklığı, erkeklerden izole edilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$). *E. coli* suşlarının tümünün ertapenem duyarlılıkları incelendiğinde bu oran %97.4 olarak tespit edil-

di. Ayrıca, GSBL negatif *E. coli* suşlarının tamamı ertapeneme duyarlı bulunurken, GSBL pozitif *E. coli* suşlarından %12.9'unun dirençli olduğu saptandı. GSBL pozitif ve negatif suşlar için ertapeneme duyarlılık oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Plazmidler aracılığıyla türler arasında aktarılabilen GSBL direnci tedavilerin yetersiz kalmasına, hastaların hastanede yatış sürelerinin uzamasına ve mortalite oranlarının yükselmesine yol açabilmektedir. GSBL pozitif suşlar hastanelerde ciddi salgınlar oluşturabilmektedir[5]. *E. coli* suşları arasında GSBL pozitiflik oranının artması klinikte uygulanan tedavi seçeneklerini sınırlamakta, hastanede yatan hastaların yatış süresini uzatmakta ve hasta başına düşen toplam maliyeti artırmaktadır[6]. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada (HİTİT-2) hastanede gelişen *E. coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı %42 olarak bulunmuştur[7]. Tunçcan ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada bu oran %38 olarak saptanmıştır[8]. Tüm dünyada GSBL oranlarının giderek yükseldiği ve bu oranların dünyanın farklı bölgelerinde farklı oranlarda gözlemlendiği belirlenmiştir. Çok merkezli bir çalışma olan MYSTIC çalışmasında, Doğu Avrupa hastanelerinde GSBL üreten bakterilerde belirgin bir artış olduğu ve *E. coli*'deki GSBL oranlarının Brezilya'da %19.6, Amerika'da %5 oranında olduğu gösterilmiştir[9]. Bizim çalışmamızda da idrar örneklerinden izole edilen 346 *E. coli* suşundan 70 (%20.2)'inde GSBL pozitifliği saptanmış olup, bu oranlar ülkemizde ve dünyada daha önce saptanan GSBL pozitiflik oranlarıyla uyumludur.

Kuzucu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada GSBL pozitif suşlarda ertapenem duyarlılığı %98.6 olarak bulunurken, bu suşların %76'sı idrar örneklerinden, %8.6'sı yara sürüntüsünden izole edilmiştir[10]. Yıldırım ve arkadaşlarının çalışmasında ise idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı %20.2, ertapeneme direnç oranı %2.7 olarak bulunmuştur[11]. Uyanık ve arkadaşları ise kan kültürlerinden soyutlanan GSBL pozitif ve GSBL negatif *E. coli* suşlarında ertapenem duyarlılığını %100 olarak belirlemişlerdir[12]. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda ertapenem direnç oranlarının %0-3 arasında değişim gösterdiği bildirilmekle birlikte, son yapılan bazı çalışmalarda bu oranların biraz daha yükseldi-

ği ve hatta %10'lara kadar çıktığı belirtilmektedir^[13-16]. Alhambra ve arkadaşları ÜSE'den izole edilen *Enterobacteriaceae* üyesi 482 bakterinin tümünün ertapeneme duyarlı olduğunu bildirmişlerdir^[17]. Fuchs ve arkadaşları gram-pozitif ve gram-negatif 5558 klinik izolatta ertapenem ve imipenem aktivitesini değerlendirmişler, *Enterobacteriaceae* ailesinde ertapenem aktivitesinin imipenemden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır^[18]. Bizim çalışmamızda *E. coli* suşlarında ertapeneme duyarlılık oranı %97.4 olarak tespit edildi. Ayrıca, GSBL negatif *E. coli* suşlarının tamamı ertapeneme duyarlı bulunurken, GSBL pozitif *E. coli* suşlarından %12.9'unun dirençli olduğu saptandı. Çalışmamızı yapılan bu çalışmalarla karşılaştırdığımızda, saptanan ertapenem direnç oranlarının biraz yüksek olmakla birlikte uyumlu sonuçlar olduğu görülmüştür. Çalışmamızda laboratuvara gönderilen hastaların örnekleri değerlendirildiği için poliklinikten başvuran hastaların gerçekten toplumda gelişen enfeksiyonları yansıtıp yansıtmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bu durum çalışmamızın kısıtlayıcı faktörüdür.

Ertapenemin günde tek doz uygulanabilmesi, tedavi maliyetini azaltmakta ve tedavi uyumunu artırmaktadır. Ayrıca ayakta tedavi edilen diyabetik ayak gibi enfeksiyonlarda ve osteomyelit gibi uzun tedavi süresi olan enfeksiyonlarda uygulama kolaylığı da sağlamaktadır^[19]. Bununla birlikte ertapenemin sadece hastanede yatan hastalara ödenmesi önemli bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Ertapenemin antianaerop etkinliği yanında, beta-laktamazların çoğuna da (TEM, SHV, GSBL vs.) dirençli olması diğer avantajı olarak görülmekte, bu da antibiyotik kullanım alanlarını genişletmektedir^[20]. Ertapenemin, sistemik enfeksiyon bulgusu olan GSBL pozitif kökenlerle oluşan komplike idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılması uygundur. Ayrıca alt üriner sistemde oluşan enfeksiyonların tedavisinde fosfomisin ve nitrofurantoinle de oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır. Ülkemizde yapılan bir meta-analiz çalışmasında komplike olmayan ÜSE'li hastaların ampirik tedavisinde fosfomisin, nitrofurantoin ve oral üçüncü kuşak sefalosporinlerin uygun alternatif olabileceğini belirtmişlerdir^[21]. Ayrıca Yaşar ve arkadaşları fosfomisinin GSBL pozitif ve siprofloksasine de dirençli *E. coli* izolatlarına bağlı gelişen üriner sistem enfeksiyonlarının ayakta tedavisine uygun bir antibiyotik olduğunu ortaya koymuşlardır^[22].

E. coli'nin neden olduğu ÜSE'lerin tedavisinde kullanılacak antibiyotikler çeşitli olmakla birlikte, artan direnç oranları nedeniyle özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ampirik tedavi rejimi belirlenirken dikkatli olunmalıdır^[23]. Dirençli suşların tedavisinde kullanılacak antibiyotik seçenekleri gün geçtikçe azalmaktadır. Giderek artan orandaki GSBL üretimi yüzünden morbidite ve mortalitede artış, tedavi başarısızlıkları ve komplikasyon riski ile sıklıkla karşı karşıya kalınmaktadır. Bu sebeple antibiyotik duyarlılık profillerindeki değişimlerin bölgesel olarak izlenerek direnç durumundaki değişimlerin ve GSBL oranlarının ortaya konması, uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Özellikle GSBL pozitif *E. coli* suşlarının neden olduğu enfeksiyonların antimikrobik ajanlarla tedavisinde yüksek duyarlılık oranına sahip ve günde tek doz olarak kullanım kolaylığı getiren ertapenem tedavi seçenekleri arasında yerini almıştır. Bu antibiyotikğin akılcı kullanılmasının elimizdeki gücün kısa sürede tüketilmesinin önünü keseceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-71.
2. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):144-53.
3. Mızrakçı Oğuz S, Arda B, Erdem HA, Uyar M, Tünger A, Sipahi O R, Ulusoy S. Anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde GSBL üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* kolonizasyonu için risk faktörleri. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:223-9.
4. Wexler HM. In vitro activity of ertapenem: review of recent studies. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl 2):ii11-21.
5. Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H, Atalay MA, Erçal BD, Şarlı Ş, Perçin D. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri. *ANKEM* 2011;25:250-5 doi:10.5222/ankem.2011.250
6. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;33:1288-94.

7. Gür D, Haşcelik G, Aydın N et al. Antimicrobial resistance in Gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. *J Chemother* 2009;21:383-9.
8. Tunçcan ÖG, Ketten DT, Dizbay M, Hızal K. Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. *ANKEM* 2008;22:188-92.
9. Pfaller MA, Jones RN and the MYSTIC Study Group (Americas). MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from the Americas: resistance implications in the treatment of serious infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl T2):25-37.
10. Kuzucu Ç, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:28-35.
11. Yıldırım F, Yaşar KK, Şengöz G, Sandıkçı S, Nazlıcan Ö. Ertapenem. Komplike üriner sistem enfeksiyonları için yeni bir antibiyotik seçeneği. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2009;40:17-21.
12. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karamiş M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM* 2010;24:86-91.
13. Betriu C, Salso S, Sancez A, et al. Comparative in vitro activity and the inoculum effect of ertapenem against Enterobacteriaceae resistant to extended-spectrum cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:1-5.
14. Livermore DM, Oakton KJ, Carter MW, Warner M. Activity of ertapenem (MK-0826) versus Enterobacteriaceae with potent beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2831-7.
15. Mody RM, Erwin DP, Summers AM, Carrero HA, Selby EB, Ewell AJ, Moran KA. Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007;6:1-6.
16. Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Woods GL, Satishchondran V, Snyder TA, Harvey CM, Tepler H, Dinubile MJ, Chow JW. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrob Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005;55:965-73.
17. Alhambra A, Cuadros JA, Cacho J, Gómez-Garcés JL, Alós JI. In vitro susceptibility of recent antibiotic-resistant urinary pathogens to ertapenem and 12 other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1090-4.
18. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American Medical Centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1915-8.
19. Mody RM, Erwin DP, Summers AM, et al. Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007;6:1-6.
20. Aldridge KE. Ertapenem (MK-0826), a new karbapenem: comparative in vitro activity against clinically significant anaerobes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:181-6.
21. Taşbakan Mİ, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analysis of the resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007. *Turk J Med Sci* 2011;41:557-64.
22. Yaşar KK, Pehlivanoglu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisin'in komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği. *ANKEM* 2011;25:12-6.
23. Işıkgöz Taşbakan M. Yoğun Bakımda Sorunlu Enfeksiyonlarda Tedavi ve Kontrol: MDR Enterobacteriaceae'nın neden olduğu üriner sistem enfeksiyonları. *EKMUD 2013 BİLİMSEL PLATFORMU*. 2013:27-9.

Yazışma Adresi /Address for Correspondence

Dr. Yeliz ÇETİNKOL

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Ordu, Türkiye

E-posta: dryelizcetinkol@gmail.com