

HASTANEDE YATAN HASTALARIN ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETEK KLEBSIELLA PNEUMONIAE VE ESCHERICHIA COLI SUŞLARININ FOSFOMİSİN VE NİTROFURANTOİNE DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI*

**Mehmet Veysel COŞKUN, M. Hamidullah UYANIK, İclal AĞAN, Hakan USLU,
Selahattin ÇELEBİ**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Üriner sistem infeksiyonlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izole edilmesi tedavide kullanılacak antibiyotik seçiminde zorluklara neden olmaktadır.

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Haziran 2014-Ocak 2016 arasında çeşitli kliniklerde yatmakta olan hastaların idrar örneklerinden izole edilen GSBL üreten 71 *E.coli* ve 27 *K.pneumoniae* suşunun nitrofurantoin ve fosfomisin trometamol duyarlılıkları araştırılmış ve bu duyarlılık GSBL üreten suşlarca oluşturulan üriner sistem infeksiyonlarında kullanılabilen diğer antibiyotiklerin duyarlılıkları ile karşılaştırılmıştır. Suşlarda GSBL üretimi ve antibiyotiklere duyarlılık durumu CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. *K.pneumoniae* suşlarının fosfomisin duyarlılık durumu değerlendirilirken *E.coli* için verilen sınır değerler dikkate alınmıştır.

İncelenen GSBL üreten *E.coli* suşları için nitrofurantoin ve fosfomisine duyarlılık sırasıyla % 91.5 ve % 90.1 iken bu oranlar *K.pneumoniae* suşları için ise % 85.7 ve % 83.7 olarak saptanmıştır. Bütün suşların ampisilin-sulbaktam, trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasin duyarlılıkları ise sırasıyla % 18.4, % 25.5 ve % 35.7 olarak gözlenmiştir. Nitrofurantoin ve fosfomisinin GSBL üreten suşlara etkinliği ampisilin-sulbaktam, trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

Sonuç olarak gösterdikleri yüksek *in vitro* aktiviteden dolayı nitrofurantoin ve fosfomisin GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* tarafından oluşturulmuş üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde ilk akla gelebilecek ilaçlar arasında yer alabilirler.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, fosfomisin, GSBL, nitrofurantoin, üriner sistem infeksiyonu

SUMMARY

Investigation of the Activity of Fosfomycin and Nitrofurantoin to Extended Spectrum Beta-lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Hospitalized Patients with Urinary Tract Infections

The isolation of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections constitutes an important therapeutic challenge.

In this study *in vitro* susceptibility of fosfomycin and nitrofurantoin against ESBL-producing isolates consisting of 71 *Escherichia coli* and 27 *Klebsiella pneumoniae* isolated in Ataturk University Hospital Microbiology Laboratory between June 2014 and January 2016 from urine was determined. We also compared susceptibility of other antibiotics that can be used to treat UTIs caused by ESBL producing isolates, to fosfomycin and nitrofurantoin. ESBL activity and susceptibilities to antibiotics were determined by Kirby-Bauer disk diffusion method according to CLSI standards. Fosfomycin susceptibility of *K.pneumoniae* strains was determined taking in to account breakpoint for *E.coli*.

The susceptibility ratios of fosfomycin and nitrofurantoin for ESBL producing *E.coli* was 90.1 %; 91.5 % and for *K.pneumoniae* 83.7 %, 85.7 % respectively. For all isolates the susceptibility ratios of ampicillin-sulbactam, trimethoprim-sulfamethoxazole and ciprofloxacin were 18.4 %, 25.5 % and 35.7 % respectively. The efficacy of fosfomycin and nitrofurantoin was significantly higher when compared with ampicillin-sulbactam, trimethoprim-sulfamethoxazole and ciprofloxacin ($p<0.01$).

In conclusion, as their high *in vitro* activity fosfomycin and nitrofurantoin both can be an important alternative for treatment of UTIs caused by ESBL producing *E.coli* and *K.pneumoniae*.

Keywords: antibiotic resistance, ESBL, fosfomycin, nitrofurantoin, urinary tract infection

İletişim adresi: Mehmet Veysel Coşkun, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

Tel: (0442) 231 69 32; GSM: (0543) 458 28 33

e-posta: coskun.veysel@gmail.com

Alındığı tarih: 19.02.2016, Yayına kabul: 06.06.2016

*3.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.155 (18-22 Kasım 2015, Belek, Antalya)

GİRİŞ

Hastane ve toplum kaynaklı infeksiyonların en sık nedeni olan üriner sistem infeksiyonlarında (ÜSİ) en sık izole edilen etkenler *Enterobacteriaceae* ailesinden *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* türleridir^(3,7). Ancak bu bakterilerin aynı zamanda en sık genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretmeleri nedeniyle çoklu ilaca direnç görülmekte ve ÜSİ’de tedavi başarısızlığına yol açmaktadır^(5,10). Fosfomisin ve nitrofurantoin bu tür ÜSİ’nin tedavisinde kullanılabilen önemli alternatiflerdir^(9,12,18).

Fosfomisin, peptidoglikan sentezinde rol alan bakteriyel sitoplazmik bir enzim olan pürüvil transferazı inhibe ederek Gram pozitif ve negatif bakterilerin bir çoğuna bakterisidal etki gösteren bir idrar antiseptiğidir. Nitrofurantoin ise, bakteri yapısındaki birden fazla enzimi etkileyerek düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik, yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösteren ve sadece ÜSİ’de spesifik olarak kullanılan bir antibiyotiktir^(4,10).

Çalışmamızda idrar kültürlerinde izole edilen GSBL üreten *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında nitrofurantoin ve fosfomisine duyarlılığın araştırılması ve bu duyarlılığın ÜSİ’de kullanılabilen diğer antibiyotiklerin duyarlılıkları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Haziran 2014-Ocak 2016 arasında Atatürk Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’na gönderilen çeşitli kliniklerde yatmakta olan hastalara ait idrar örneklerinden izole edilen 176 GSBL üreten *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşunun 98’i randomize olarak dahil edilmiştir. Çalışma kapsamına alınan suşların seçiminde her hastaya ait tek bir suş olması dikkate alınmıştır. Steril koşullarda alınan orta akım idrar örnekleri % 5 kanlı agar ve Eosin Metilen Blue (EMB) agara kantitatif yöntemle ekilmiştir. Kantitatif ekim işlemi için 4 mm çapında 0.01 ml hacminde idrar alabilen standart tek kullanımlık özeler kullanılmıştır. Besiyerleri 37°C’de 18-24 saat inkübasyonu taki-

ben değerlendirilip koloni sayısı $\geq 10^5$ cfu/ml olan kültür plakları işleme alınmıştır. Üç ya da daha fazla sayıda farklı mikroorganizma üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Bakteri tanımlanması klasik yöntemlerle tayin edilip; amikasin, imipenem, fosfomisin, nitrofurantoin, ertapenem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), ampisilin-sulbaktam için antibiyotik duyarlılık testleri ise Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller Hinton agarda (Oxoid, İngiltere) yapılmıştır. Bu suşlardaki GSBL varlığı çift disk sinerji testi ile araştırılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL varlığının yorumlanması CLSI önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir⁽⁸⁾. Buna göre fosfomisin duyarlılığı bakılması *Enterobacteriaceae* ailesinden sadece üriner sistem örneklerinden izole edilen *E.coli* için önerildiğinden, *K.pneumoniae* suşlarının fosfomisin duyarlılık durumu *E.coli* için verilen değerler dikkate alınarak belirlenmiştir. Antibiyotiklere orta duyarlı olarak bulunan suşlar dirençli olarak yorumlanmıştır.

Suşların test edilen antibiyotiklere duyarlılıkları arasındaki fark, ki-kare testi (gerektiğinde Fisher’s Exact test) kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen GSBL üreten 98 suşun 71’i *E.coli*, 27’si *K.pneumoniae* olup suşların tamamı amikasin ve imipeneme duyarlı bulunmuştur. *E.coli* ve *Klebsiella* suşları için ertapenem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, SXT, ampisilin-sulbaktama duyarlılık oranları Tablo’da sunulmuştur. *E.coli* suşlarında nitrofurantoin ve fosfomisine duyarlılıkları sırasıyla % 91.5 ve % 90.1 bulunmuşken, bu oran *K.pneumoniae* suşlarında nitrofurantoin için % 70.4 ve fosfomisin için % 66.6 olarak gözlenmiştir. Bütün suşlar dikkate alındığında nitrofurantoin duyarlılığın % 85.7 ve fosfomisine duyarlılığın % 83.7 olduğu görülmüştür. Fosfomisin ve nitrofurantoinin GSBL üreten *E.coli* ve GSBL üreten *K.pneumoniae* suşları için etkinliği siprofloksasin, SXT, ampisilin-sulbaktama göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p < 0.01$).

Tablo. GSBL üreten suşların antibiyotik duyarlılıkları [n (%)].

Antibiyotikler	E.coli (n: 71)	K.pneumoniae (n: 27)	Toplam
Amikasin	71 (100)	27 (100)	98 (100)
Siprofloksasin	22 (30.9)	13 (48.1)	35 (35.7)
SXT	18 (25.4)	7 (25.9)	25 (25.5)
Ampisilin-Sulbaktam	14 (19.7)	4 (14.8)	18 (18.4)
Piperasilin-Tazobaktam	48 (67.6)	17 (63.0)	65 (66.3)
Ertapenem	70 (98.6)	27 (100)	97 (99.0)
İmipenem	71 (100)	27 (100)	98 (100)
Nitrofurantoin	65 (91.5)	19 (70.4)	84 (85.7)
Fosfomisin	64 (90.1)	18 (66.6)	82 (83.7)

TARTIŞMA

ÜSİ'ye neden olan Gram negatif enterik bakterilerde GSBL varlığının gösterilmesi tedavi stratejisinin belirlenmesinde ve yönlendirilmesinde önem arz etmektedir^(1,5,10). Bu durum ÜSİ'nin mortalite ve morbiditesinde artışa neden olup ÜSİ'nin tedavisinin maliyetini de artırmaktadır⁽²²⁾. GSBL üreten *E.coli* veya *K.pneumoniae*'nin neden olduğu ÜSİ'de beta-laktamlarla birlikte SXT, siprofloksasin, aminoglikozid ve tetrasikline de direnç gelişme riski yüksek olduğu için karbapenemlere ek olarak alternatif tedavi seçenekleri ciddi bir önem arz etmektedir^(14,21,22).

Çalışmamızda bir *E.coli* suşu haricinde bütün suşlar amikasin, ertapenem ve imipeneme duyarlı olarak gözlenmiştir. Ertapeneme dirençli olan *E.coli* suşunun imipeneme duyarlı olması karbapenem salgılayan suşlarda karşılaşılabilen ve karbapenemez salgılayan suşların saptanmasında dikkat edilmesi gereken bir durumdur^(16,19,25).

GSBL üreten suşların neden olduğu ÜSİ için özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda SXT ve siprofloksasine karşı direnç oranlarının oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Avusturya'da 2007-2009 yılları arasında 5,694 idrar örneğini kapsayan retrospektif bir çalışmada 123 GSBL üreten *E.coli*'ye ait antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre SXT'e direnç % 75.4 iken siprofloksasine direnç % 80.4 olarak bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Yine Güney Kore'de 2008-2013 yılları arasında çeşitli kliniklerde yatmakta olan ve ayaktan tedavi alan hastalara ait 29,584 idrar örneğini kapsayan retrospektif bir başka çalışmada ÜSİ etkeni olan 277 GSBL üreten *E.coli* ve

K.pneumoniae etkenine ait antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre SXT direnci % 65.7 iken siprofloksasin direnci % 79.3 olarak gözlenmiştir⁽⁶⁾. Bizim çalışmamızda da izole edilen suşlarda SXT'e direnç % 74.5 ve siprofloksasine direnç %64.3 olarak tespit edilmiştir (Tablo). Bu antibiyotiklere karşı direnç oranlarının yüksek olması, ÜSİ tedavisinde ampirik olarak sıklıkla kullanılıyor olmalarından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Fosfomisin için ülkemizde Özel ve Vardar-Ünlü⁽²⁰⁾'nün yaptığı 2013-2014 yıllarını kapsayan bir çalışmada çeşitli klinik ve poliklinik hastalarının idrar örneklerinden izole edilen 132'si GSBL üreten olmak üzere toplam 463 *E.coli* suşunda in vitro olarak fosfomisin duyarlılığı bakılmış, GSBL üreten suşların fosfomisine duyarlılığı % 96.2 olarak bulunmuştur. Kart ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ 2011 yılında 416 idrar örneğiyle yaptıkları bir çalışmada 104 GSBL pozitif *E.coli* suşunda fosfomisin duyarlılığını % 95.2 olarak bulmuştur. Güdücüoğlu ve ark.⁽¹¹⁾ GSBL üreten 193 *E.coli* ve GSBL üreten 75 *K.pneumoniae*'dan oluşan 268 suşta fosfomisin duyarlılığını sırasıyla % 96 ve % 99 bütün suşlar için % 97.2 olarak bulmuşken, Aşık ve ark.⁽²⁾ 80 GSBL üreten *E.coli* 20 GSBL üreten *K.pneumoniae*'dan oluşan 100 suşla yaptıkları benzeri bir çalışmada sadece bir *E.coli* ve bir *K.pneumoniae* suşunda fosfomisin direncine rastlamışlardır.

Amerika'da 2010-2013 yıllarını kapsayan bir çalışmada klinik ve poliklinik hastalarından izole edilen 120'si *E.coli* ve 71'i *K.pneumoniae* olmak üzere 204 GSBL üreten çeşitli üriner infeksiyon etkeni suş ile yapılan bir çalışmada GSBL üreten *E.coli* için fosfomisin duyarlılığı % 96 bulunurken GSBL üreten *K.pneumoniae* için bu oran % 54 olarak gözlenmiştir⁽¹⁷⁾ Tharavichitkul ve ark.⁽²⁴⁾'nün 37'si GSBL üreten *E.coli* ve 43'ü GSBL üreten *K.pneumoniae* olmak üzere 80 suş ile Tayland'da yaptığı başka bir çalışmada fosfomisin duyarlılığı GSBL üreten *E.coli* için % 97.3, GSBL üreten *K.pneumoniae* için % 88.4 bütün suşlar için % 92.4 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ise GSBL üreten *E.coli* için % 90.1, GSBL üreten *K.pneumoniae* için % 66.6, bütün suşlar için ise % 83.7 fosfomisin duyarlılığı tespit edilmiştir.

Nitrofurantoin için duyarlılık araştırılan

Tekin ve ark.⁽²³⁾ 2006-2011 yılları arasını kapsayan bir retrospektif çalışmada 1,012 GSBL üreten *E.coli* için nitrofurantoin duyarlılığı % 81.2 olarak bulunmuşken, İnci ve ark.⁽¹³⁾ benzeri bir çalışmada bu oranı 60 GSBL üreten *E.coli* için % 90 olarak saptamış, Iraz⁽¹²⁾ ise 107 GSBL üreten *E.coli* için % 100 ve 15 GSBL pozitif *K.pneumoniae* için % 77 olarak tespit etmiştir.

Yurt dışında 2009 yılında Avusturya'da 123 GSBL üreten *E.coli* ile yapılmış bir çalışmada nitrofurantoin duyarlılığı % 94 olarak bulunurken⁽¹⁸⁾, 2015 yılında Güney Kore'de yapılan retrospektif bir çalışmada 217 GSBL üreten *E.coli* ve 60 GSBL üreten *K.pneumoniae*'dan oluşan 277 suşun nitrofurantoin duyarlılığı *E.coli* suşları için % 93.2, *K.pneumoniae* suşları için % 19.6 bütün suşlar için % 77.4 şeklinde gözlenmiştir⁽⁶⁾.

Bizim çalışmamızda nitrofurantoin duyarlılığı GSBL üreten *E.coli* için % 91.5, GSBL üreten *K.pneumoniae* için % 70.4 bütün suşlar için % 85.7 olarak bulunmuştur. Bütün suşlar için elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumlu olmakla birlikte özellikle *K.pneumoniae* için tür düzeyinde gözlenen duyarlılık değişkenliğinin çalışmalarda kullanılan suş sayısından ve bölgesel farklılıktan kaynaklandığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak ÜSİ'nin tedavisinde önemli birer idrar antiseptiği olarak kullanılan nitrofurantoin ve fosfomisin halen uygun endikasyonlarda kullanılabilir önemli alternatifler olarak yerini korumaktadırlar. Bununla birlikte, elde ettiğimiz duyarlılık oranlarının önceki çalışmalardaki oranlara göre nispeten daha düşük olması bu antibiyotiklere karşı direnç geliştirmekte olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu durum daha geniş kapsamlı benzeri çalışmalardan elde edilecek sonuçlarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F, Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(5):914-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki344>
2. Aşık G, Çittçi İH, Aktepe OC, Çetinkaya Z, Altındış M. In vitro activity of fosfomycin against extended spectrum-β-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains, *Turk J Immunol* 2008;13(1):1-4.
3. Bacheller CD, Bernstein JM. Urinary tract infections, *Med Clin North Am* 1997;81(3):719-30.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70542-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70542-3)
4. Bakır M. Üriner sistem antiseptikleri, "Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. baskı" kitabında s.377-87, Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul (2008).
5. Bradford PA. Extended-spectrum β-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat, *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4):933-51.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.14.4.933-951.2001>
6. Cho YH, Jung SI, Chung HS et al. Antimicrobial susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in health care-associated urinary tract infection: focus on susceptibility to fosfomycin, *Int Urol Nephrol* 2015;47(7):1059-66.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-015-1018-9>
7. Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16(4):483-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00281-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00281-8)
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Fourth Informational Supplement M100-S24, CLSI, Wayne, Pa (2014).
9. Falagas ME, Giannapoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections, *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1069-77.
<http://dx.doi.org/10.1086/527442>
10. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) and ESBL producing microorganisms, *Clin Microbiol Infect* 2001;7(11):597-608.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00330.x>
11. Guducuoglu H, Baykal S, Izci H, Berktaş M. Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, *J Antimicrob Chemother* 2007;21(3):155-60.
12. Iraz M. Malatya Devlet Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği ile antibiyotik duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2009;23(4):161-5.
13. İnci M, Köksal Y, Motor Köksaldı V ve ark. Nitrofurantoin ve fosfomisin idrar yolu enfeksi-

- yonu etkeni olan E.coli izolatlarına in-vitro etkinliği, *Yeni Tıp Derg* 2013;30(2):75-8.
14. Karaoğlan İ, Zer Y, Süner A, Namıduru M. Bazı Enterobacteriaceae türlerine ertapenemin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2008;22(4):183-7.
 15. Kart KY, Pehlivanoğlu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği, *ANKEM Derg* 2011;25(1):12-6.
 16. Kuzucu C, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y. Investigation of the susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. strains to ertapenem and other carbapenems, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(1):28-35.
 17. Linsenmeyer K, Strymish J, Weir S et al. Activity of fosfomycin for ESBL uropathogens in community and hospitalized patients, *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60(2):1134-6.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02614-15>
 18. 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.
<http://dx.doi.org/10.1007/s15010-011-0132-6>
 19. Mody RM, Erwin DP, Summers AM et al. Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms, *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007;6:6.
<http://dx.doi.org/10.1186/1476-0711-6-6>
 20. Özel Y, Vardar-Ünlü G. Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarında fosfomisinin in vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2015;29(3):95-8.
 21. Raveh D, Yinnon AM, Broide E, Rudensky B. Susceptibilities of ESBL-producing Enterobacteriaceae to ertapenem, meropenem and piperacillin-tazobactam with and without clavulanic acid, *Chemotherapy* 2007;53(3):185-9.
<http://dx.doi.org/10.1159/000100516>
 22. Sturenburg E, Mack D. Extended spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control, *J Infect* 2003;47(4):273-95.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(03\)00096-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(03)00096-3)
 23. Tekin A, Dal T, Deveci Ö, Tekin R, Bozdağ H, Özekinci T. In vitro efficacy of nitrofurantoin and some antibiotics in *Escherichia coli*, *Yeni Tıp Derg* 2012;29(2):88-91.
 24. Tharavichitkul P, Khantawa B, Bousoung V, Boonchoo M. Activity of fosfomycin against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital, *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2005;22(3):121-6.
 25. Tunçcan ÖG, Keten DT, Dizbay M, Hızal K. Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2008;22(4):188-92.