

# KOMPLİKE ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI VE REHBERLER

Hüsnü PULLUKÇU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR  
husnup@yahoo.com

## ÖZET

*Komplike üriner sistem infeksiyonları tedavisi için yaygın rehberler bulunmamaktadır. Bununla birlikte yakın zamanda hazırlanmış olan rehberler komplike edici faktörün ortadan kaldırılması, bölgesel direnç durumuna göre ampirik tedavilerin planlanması ve idrar kültürü sonucuna göre tedavinin tekrar planlanmasını önermektedir.*

**Anahtar sözcükler:** direnç, *Escherichia coli*, kılavuz, komplike üriner sistem infeksiyonu

## SUMMARY

### Complicated Urinary Tract Infections and Guides

*There are no common guidelines for the treatment of complicated urinary tract infections. However, recently prepared guidelines recommended that to eliminate complicating factors, empirical treatment planning according to the regional resistance pattern and replanning therapy as a result of urine culture.*

**Keywords:** complicated urinary tract infections, *Escherichia coli*, guide, resistance

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) sık rastlanması, çoğunlukla semptomla dayalı tanı konulması, tedavi süresinin kısa olması gibi özellikleri göz önüne alındığında birinci basamak tedavi kurumlarınca kolaylıkla üstesinden gelinebilir bir sağlık problemidir.

ÜSİ’de en doğru yaklaşım komplike edici durum (taş, tümör, bağışıklığın baskılandığı diğer durumlar, erkek cinsiyet, üriner sistemin fonksiyonel ya da anatomik bozuklukları, sonda varlığı, ürolojik girişim) varlığına göre yapılan sınıflamadır ki, tedavi şeklini ve süresini değiştirmektedir. Ayrıca tanı için semptomların yeterli olması, en sık etken olan patojenin bilinmesi, bu patojenin direnç paterni ile ilgili çalışmaların yapılmış olması bu hastalık grubu için kolay uygulanabilir kılavuzların oluşturulmasına olanak sağlar.

Tedaviye başlarken antibiyotik seçimi ÜSİ’ye sık yol açan etkenler ve duyarlılık paternleri doğrultusunda yapılmalıdır. ÜSİ’de en sık görülen etkenlerin başında bilindiği üzere *Escherichia coli* gelmektedir (% 80-90). Bunu *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp.*, diğer Gram olumsuz bakteriler,

*Staphylococcus saprophyticus* ve enterokoklar takip etmektedir.

Ulusal ve Uluslararası kılavuzlara bakacak olursak ilk öneriler infeksiyonun önlenmesi veya altta yatan komplike edici faktörün düzeltilmesi yönündedir<sup>(8,9,13,14,25)</sup>. Mümkün olduğunca üriner kateterin (sonda, stent vb) uzaklaştırılması, anatomik bozukluğun düzeltilmesi, obstrüksiyonun giderilmesi, varsa taşın çıkarılması, altta yatan metabolik bozuklukların düzeltilmeye çalışılması bu önerilerin başlıcalarıdır. Ayrıca mutlaka kültür alınması gerektiği ve patojenin elde edilmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır. Tedavi önerileri bölümlerine bakıldığında bakteremik seyreden hastalarda mortalite ve morbiditenin ciddi olarak arttığı belirtilmektedir. Önerilen ilk sıra antibiyotiklerin kinolonlar, üçüncü kuşak sefalosporinler, beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörleri olduğu görülmektedir. Daha önce başlanmış olan tedavinin başarısız olması durumunda ise karbapenemler ve kombinasyon tedavileri gündeme gelmektedir. Bununla birlikte ortak görüş bulunulan bölge/hastanede ki direnç oranlarının bilinmesi ve tedavi alternatiflerinin buna göre planlanmasıdır.

Bir çok antibiyotiğe duyarlı kökenlerin etken olduğu infeksiyonlarda tedavi kolaydır. Ancak ülkemiz verilerine bakıldığında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yapan *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* oranlarının artmakta olduğu görülmektedir. Bununla birlikte karbapenemaz yapan kökenler, çoklu antibiyotik direnci olan *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. de hasta yönetimi konusunda bizleri oldukça zorlamaktadır. Ülkemizde 1997-2007 döneminde yayınlanan çalışmaların havuz analizi ile değerlendirildiği çalışmamızda poliklinik hastalarına ait 18106 *E.coli* kökeninde siprofloksasine % 20.1, kotrimoksazole % 47.1, seftriaksona % 9, amoksisilin klavulonata % 31.5, nitrofurantoina % 19 oranlarında direnç saptanırken GSBL oranı % 12.4 olarak bulunmuştur<sup>(22)</sup>. Fosfomisin ile ilgili yapılan çalışmalarda GSBL üretmeyen *E.coli* kökenlerinde direnç bildirilmezken, GSBL üreten kökenlerde % 3.5 oranında direnç bildirilmiştir<sup>(15)</sup>. 2008-2012 dönemini kapsayan çalışmalara bakıldığında yine *E.coli* kökenlerinde direnç oranlarının florokinolonlarda % 30-80 aralıklarında, amikasinde % 3-4, kotrimoksazolda % 40-85, fosfomisinde % 0-5, nitrofurantoinde % 3-10 aralıklarında olduğu, GSBL üretiminin yine % 10-30 civarında olduğu görülmektedir. Diğer patojenlerden *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinde çoklu ilaç direnci, hatta kullanılmakta olan tüm antibiyotiklere direnç olduğu bilinmektedir. Bu veriler ışığında tedavi alternatiflerimizin çok fazla olmadığı ortadadır. Çoklu dirençli etkenler için olabilecek tedaviler şöyle özetlenebilir:

### Beta-laktam antibiyotikler

Sefepim özellikle SHV tipi GSBL'lerde etkilidir, ancak artan beta-laktamaz etkinliği karşısında inokulum etkisine maruz kalarak inaktive edilmektedir. GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlarda, sefepim kullanımı sonucu tedavi başarısızlığı veya GSBL pozitif suşların seçilmesi mümkündür. Mevcut verilere göre sefepimin GSBL pozitif mikroorganizmalarla oluşan ciddi infeksiyonlarda kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca sefepimin çok kullanımının GSBL salgınlarına yol açabileceği unutulmamalıdır.

CXA-101, faz 2 çalışmaları sürmekte olan

yeni bir sefalosporindir. İn vitro olarak çoklu ilaç direnci olan karbapenemlere dirençli olanlar da dahil potent antipsödomonal aktivitesi bulunmaktadır<sup>(11)</sup>.

Temosilin (6-a-methoxy-ticarcillin) 30 yıldır terkedilmiş bir antibiyotik. Gram pozitif, antipsödomonal ve anti-anaerob etkinliği azdır. Enterik bakterilerle, özellikle GSBL üreten, gelişen infeksiyonların tedavisinde karbapenemlere alternatif olarak önerilmektedir. GSBL'ler dahil beta-laktamazların hidrolizine dayanıklıdır. Adams-Haduch ve ark.<sup>(1)</sup> karbapenemaz ve beta-laktamaz üreten *K.pneumoniae* (n=30) ve *E.coli* (n=3) kökenlerinde temosilin için agar dilüsyon yöntemiyle MIC değerlerini araştırmışlardır. *K.pneumoniae* için MIC değerleri 16 µg/ml-64 µg/ml arasında (MIC<sub>90</sub> = 32 µg/ml), *E.coli* için ise MIC değerleri 8 ve 16 µg/ml arasında bildirilmiştir. İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Birliği (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) üriner sistem infeksiyonu etkeni *Enterobacteriaceae*'de temosilin için duyarlılık sınırlarını 8 - 32 µg/ml olarak değerlendirmektedir<sup>(10)</sup>. Bir gram olarak uygulanan temosilin serum pik konsantrasyonu yaklaşık olarak 160 µg/ml iken, 500 mg temosilin uygulanması sonrası üriner konsantrasyon yaklaşık 500 µg/ml olmaktadır<sup>(20)</sup>. Bu farmakokinetik özellikler karbapenemaz veya GSBL üreten enterik bakterilerle gelişen hafif ve orta dereceli üriner sistem infeksiyonlarında temosilin kullanılabileceğini desteklemektedir.

Beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörleri: GSBL üreten mikroorganizmalarla yapılan hayvan deneylerinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri karbapenemlerden daha etkisiz bulunmuştur<sup>(5)</sup>. Beta-laktamaz inhibitörlerinin penisilin bağlayan proteinlere afinitesi daha yüksek olan oksimino sefalosporinler ile kombinasyonları GSBL tedavisinde etkin olabilirler. Kanada'da yapılmış olan bir çalışmada ampirik tedavi başlanıp daha sonra GSBL üreten *E.coli* ya da *K.pneumoniae* üremesi olan hastalar değerlendirilmiştir<sup>(3)</sup>. Karbapenem tedavisi başlanan hastalarla beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörleri ve diğer grup antibiyotikler kullanılan hastalarda mortalite açısından bir fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmadaki hastaların hemen hepsi yaşlı ve bakım evinden getirilen hastalar-

dır. Diğer yaş gruplarında ve immün yetmezlik vb hasta gruplarıyla ilgili veri bulunmamaktadır. Yine GSBL üreten *Klebsiella* türlerinin etken olduğu bakteremili 48 hastanın, kontrol grubundaki 99 hasta ile karşılaştırıldığı bir çalışmada sefalosporin kullanılan 17 hastanın hepsinde tedavi başarısızlığı görülürken, beta-laktam+ beta-laktamaz inhibitörü alan 8 hastanın 2'sinde tedavi başarısızlığı bildirilmiştir<sup>(26)</sup>. GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* spp. bakteremisinin değerlendirildiği çok merkezli başka bir çalışmada piperasilin-tazobaktam için MIC değeri  $\leq 16$  mg/L olan ve üriner sistem dışı bir infeksiyonu olan 11 hastanın 10'unda klinik başarı görülürken, MIC değeri  $>16$  mg/L olan 5 hastanın sadece birinde başarılı sonuç alınmıştır<sup>(7)</sup>. Üriner sistem infeksiyonu olan 5 hastada MIC değerine bakılmaksızın klinik başarı olduğu belirtilmiştir. Diğer yandan yüksek oranda beta-laktamaz yapımı, diğer beta-laktamazların, özellikle inhibitör dirençli beta-laktamaz (IRT)'ların veya porin defektinin birlikte olması gibi durumlarda beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotikler etkisiz kalabilirler<sup>(5)</sup>. Tazobaktam CTX-M türü GSBL'leri klavulanik asite göre 10 kat daha fazla inhibe eder. Ancak enterik bakterilerde artan piperasilin-tazobaktam direnci de önemlidir. Mevcut bilgiler ışığında GSBL üreten suşlarla oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde beta-laktam+ beta-laktamaz inhibitörleri kullanılmamalı, eğer kullanılacaksa MIC değerleri göz önünde bulundurulmalıdır<sup>(5)</sup>. AmpC türü beta-laktamazlar, beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe edilmediklerinden bu enzimi üreten bakterilerin oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde beta-laktam+ beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklerin yeri yoktur.

Karbapenemler (meropenem, imipenem, ertapenem, doripenem) GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotiklerdir. Bakteri eradikasyon oranları imipenem ve meropenemde son derece yeterlidir. Her iki antibiyotik arasında tercih yapmak güçtür. Son yıllarda kullanıma girmiş olan ertapenem ve doripenem de benzer etkinliklere sahiptir. Ertapenemin nonfermentatif bakterilere etkinliği iyi değildir; bazılarında ise hiç etkinliği yoktur. Ancak günde tek sefer kullanımı ve kolay uygulanması nedeniyle üri-

ner sistem infeksiyonları, toplum kökenli pnömoni ve batın içi infeksiyonlarda tercih edilmektedir.

Çoğul dirençli *P.aeruginosa* izolatlarının önemli bir bölümü doripenemin uzatılmış infüzyonlarıyla inhibe edilebilmesi, bu yeni karbapeneme ilişkin klinik beklentileri de artırmaktadır. Doripenemin *P.aeruginosa* ile gelişen VİP ve intraabdominal infeksiyonlarda kullanımıyla ilgili faz 3 çalışmalarından dördünün meta analizinde klinik başarı hızları, karşılaştırılan ilaçlarından belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Doripenem meropenem gibi, dereprese AmpC beta-laktamazlar ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlarca parçalanmaya karşı yüksek bir dayanıklılık gösterir. İmipenem ve meropeneme dirençli olan (MIC,  $\geq 16$  µg/ml) kimi *P.aeruginosa* suşları doripeneme duyarlı olabilir.

### Aminoglikozitler

Aminoglikozitler uygun endikasyonlarda, duyarlı GSBL üreten veya karbapenemaz yapan etkenlerin tedavisinde kullanılabilirler. Ancak en önemli sorun bu direnç paternine sahip etkenlerde aminoglikozit, kinolon ve kotrimoksazol direncinin de birlikte bulunmasıdır. Sistemik ve bakteremi ile seyreden infeksiyonlarda tek başlarına kullanılmaları halinde aminoglikozitler ile başarısızlık yaşanabileceği de akılda tutulmalıdır.

Yeni bir aminoglikozit (ACHN-490)'in karpenemaz üreten kökenlere, özellikle MDR *Klebsiella*'lara karşı iyi invitro etkinlik gösterdiği bildirilmiştir<sup>(4,21)</sup>. Üriner sistem infeksiyonlu hastalarla faz 2 çalışmaları devam etmektedir<sup>(4)</sup>. ACHN-490 bilinen aminoglikozit modifiye eden enzimlere dirençli olduğu için *Proteus*'lar haricinde *Enterobacteriaceae* üyelerine karşı etkilidir ( $\leq 4$  µg/ml)<sup>(2)</sup>. Başka bir çalışmada da *E.coli* ve *K.pneumoniae* kökenleri için MIC  $90 \leq 1$  µg/ml olarak bulunmuş, aminoglikozit modifiye edici enzimlere dayanıklı olduğu, ancak dış membran geçirgenliğindeki değişiklikler ve eflüks sistemleriyle duyarlılıkta azalma olabileceği bilinmektedir.

### Kinolonlar

Kinolonlar GSBL pozitif mikroorganizma-

larla gelişen infeksiyonların tedavisinde eğer etken duyarlı ise kullanılabilir antibiyotiklerdir. Ancak GSBL kökenlerde genellikle kinolon direnci de birlikte görüldüğü için bu imkan ortadan kalkmaktadır. Normalde artan kinolon direncinin yanısıra GSBL pozitif suşlarda % 10-40 arasında değişen kinolon direncinin görülmesi, kinolonların kullanımını kısıtlamaktadır<sup>(5)</sup>.

### Tigesiklin

Tigesiklin, yeni bir antibiyotik sınıfı olan glisilsiklinlerin ilk üyesidir. Bakterilerde protein sentezini ribozom düzeyinde inhibe eder. Geniş etki spektrumuna sahip olup Gram pozitif, Gram negatif, atipik ve ana-erobik bakterilere karşı etkilidir<sup>(18)</sup>. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*, vankomisine dirençli enterokoklar gibi dirençli Gram pozitiflere; ayrıca GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* gibi Gram negatiflere ve çoğul dirençli *Acinetobacter* türlerine etkilidir. *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* ve *P.aeruginosa* kökenlerinin ise tigesikline duyarlılığı oldukça düşük oranlardadır<sup>(18)</sup>. Dirençli mikroorganizmalarda kullanılmak üzere geliştirilen tigesiklin, dokulardaki konsantrasyonu göz önüne alınarak, komplike deri ve yumuşak doku ve komplike batin içi infeksiyonlarda kullanım onayı almıştır. Ülkemizde yapılmış çalışmalara bakıldığında GSBL veya karbapenemaz üreten enterik bakterilerde tigesikline duyarlılık % 100 civarındadır. Ancak özellikle MDR *Acinetobacter* kökenlerinde duyarlılıkta azalma mevcuttur<sup>(12)</sup>. Tigesiklinin en sık görülen üriner sistem infeksiyonu, kan dolaşımı infeksiyonu, pnömoni gibi sorunlu nozokomiyal infeksiyonlarda kullanımı için ruhsatı bulunmamaktadır.

### Nitrofurantoin

Artan direnç oranları bu eski antibiyotiğin yeniden kullanımını gündeme getirmiştir. Nitrofurantoin düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik, bunun üzerindeki konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterir. Oral yoldan verildiğinde hızla absorbe olur, verilen dozun % 30-50'si süratle idrar ile atılır. Oral dozu takiben 30 dakika içinde idrarda 50-150 mcg/ml'lik bir konsantrasyon sağlanır. Türkiye'deki prepa-

ratı maliyet olarak ucuzdur. Bunların yanı sıra 50-100 mg'lık 4 dozda verilmesi, idrar ve böbrek dışındaki dokularda yeterli konsantrasyonlara ulaşmaması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada *E.coli* için GSBL (-) kökenlerde % 4.4, GSBL (+) kökenlerde % 21.4 oranlarında direnç saptanmıştır<sup>(17)</sup>. Kliniğimizde yapılan, ülkemizdeki çalışmaların havuz analizi yöntemiyle derlendiği çalışmada 6182 *E.coli* kökeninde nitrofurantoin direnci % 19.1 olarak belirlenmiştir<sup>(22)</sup>.

Taşbakan ve ark.<sup>(23)</sup> GSBL üreten *E.coli* kökenlerinin etken olduğu üriner sistem infeksiyonu olan ve nitrofurantoin alan 54 hastada klinik başarıyı % 66.6 (36/54), mikrobiyolojik başarıyı % 70.4 (38/54) oranlarında saptamışlardır. Bu çalışmada mikrobiyolojik başarılı olan 38 hastanın 20'sine tedavi bitiminden 28-31 günlerde kültür yapılmıştır. 16 hastanın kültürde üreme saptanmazken iki hastada reinfeksiyon, iki hastada ise relaps görülmüştür.

Bu çalışmalar neticesinde sistemik bulgusu olmayan olgularda GSBL üreten *E.coli*'nin etken olduğu üriner sistem infeksiyonlarında nitrofurantoin kullanımının hem etkinlik hem de maliyet yönünden uygun olduğu görülmektedir.

### Kolistin

1947'lerde keşfedilen polimiksin grubu antibiyotiklerdir (kolistin polimiksin E'dir). Kolistin sülfatın tablet, şurup ve pudra formu bulunmaktadır. Kolistin metansülfonatın (colistimethate sodium) parenteral kullanım için preparatları mevcuttur.

Kolistin invitro olarak *Enterobacteriaceae* (karbapenemaz üreten kökenler dahil), *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, MDR *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* ve panrezistan (PDR) kökenlere etkilidir.

### Fosfomisin

Fosfomisin, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olan bakterisidal bir antibiyotiktir. Eski bir antibiyotik olmasına rağmen 2004 yılından beri ülkemizde kullanılan bu antibiyotik için oldukça düşük direnç oranları bildirilmektedir. 2004 yılında Ege ÜTF'de yapılan

çalışmada 72 kökende direnç gözlenmemiştir<sup>(25)</sup>. GSBL üreten kökenlerin ayrı olarak değerlendirildiği çalışmada fosfomisine karşı % 3.5 oranında direnç olduğu görülmektedir<sup>(15)</sup>. GSBL üreten *E.coli* kökenlerle ilgili yapılmış yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada sistemik bulgusu olmayan GSBL üreten *E.coli* ile infekte 52 hastaya gün aşırı (üç gün) tek doz olarak fosfomisin verilerek % 94.3 mikrobiyolojik, % 78.5 klinik başarı sağlanmıştır<sup>(17)</sup>. Yine kliniğimizde yapılan çalışmada fosfomisin ile diğer antibiyotikler maliyet-etkinlik açısından karşılaştırılmış ve daha maliyet etkin bulunmuştur<sup>(19)</sup>.

Fosfomisin MDR *Pseudomonas* kökenlerine karşı da etkindir. Ancak *Acinetobacter* ve diğer non fermentatiflerin fosfomisine dirençli oldukları görülmektedir<sup>(6)</sup>. Ayrıca fosfomisin aztreonam, seftazidim, karbapenem, aminoglikozit ve siprofloksasin ile MDR *Pseudomonas* kökenlerine karşı sinerjistik etki göstermiştir<sup>(6)</sup>. Elektronmikroskopi bakısında siprofloksasine dirençli *Pseudomonas* kökenlerine, siprofloksasin+fosfomisin kombinasyonunun bakteriyoliz yaptığı görülmüştür<sup>(27)</sup>. Beta-laktam antibiyotikler ve aminoglikozitlerin fosfomisin ile kombinasyonunda antagonistik etki olabileceği akılda tutulmalıdır. Yine kullanılma oranları arttıkça fosfomisine karşı direnç oranlarının artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer yandan karbapenemlerin korunması açısından fosfomisin önemli bir tedavi alternatifi olduğu görülmektedir.

Bütün bu bilgiler ışığında kendi bölgesel direnç oranlarımızı ve hastane verilerini gözden geçirerek ampirik tedavilere karar vermek en doğru yaklaşım olacaktır. Elde edilen etkene yönelik tedavilerimiz de bu verilere göre yönlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Adams-Haduch JM, Potoski BA, Sidjabat HE, Paterson DL, Doi Y. Activity of temocillin against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* (Letter), *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(6):2700-1.
2. Aggen JB, Armstrong ES, Goldblum AA et al. Synthesis and spectrum of the neoglycoside ACHN-490, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(11):4636-42.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00572-10>  
PMid:20805391 PMCID:2976124
3. Chaubey VP, Pitout JD, Dalton B, Ross T, Church DL, Gregson DB. Clinical outcome of empiric antimicrobial therapy of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, *BMC Res Notes* 2010;3:116.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-3-116>  
PMid:20423493 PMCID:2877056
4. Endimiani A, Hujer KM, Hujer AM et al. ACHN-490, a neoglycoside with potent in vitro activity against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(10):4504-7.  
PMid:19770287 PMCID:2764147
5. Esen Ş. GSBL ve IBL yapan enterik bakteriler: Klinik önemi, tedavi, *ANKEM Derg* 2008;22(Ek 2):28-35.
6. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies, *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(2):111-20.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009>  
PMid:19403273
7. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr, Gaydos JM, Pierson CL, Halstead DC. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2244-7.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00381-05>  
PMid:16723596 PMCID:1479103
8. Grabe M, Bjerkklund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on Urological infections, European Association of Urology (2010).
9. Hooton MT, Bradley SF, Cardenas DD et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2010;50(5):625-63.  
<http://dx.doi.org/10.1086/650482>

- PMid:20175247
10. <http://www.bsac.org.uk/>
  11. Juan C, Zamorano L, Pérez JL, Ge Y, Oliver A; Spanish Group for the Study of Pseudomonas; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Activity of a new antipseudomonal cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against carbapenem-resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(2):846-51. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00834-09> PMid:19933793 PMCID:2812131
  12. Karlı Ş, Ceran C, Genç İ ve ark. Toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarında tigesiklin duyarlılığının araştırılması, *ANKEM Derg* 2010;24(4):209-14.
  13. Le Nicolle, AMMI Canada Guidelines Committee. Complicated urinary tract infection in adults, *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16(6):349-60. PMid:18159518 PMCID:2094997
  14. Özinel MA, Bakır M, Çek M, Zorlu F, Güven M, Bozfakioğlu S. Üriner Kateter İnfeksiyonlarının Önlenmesi Kılavuzu, Hastane İnfeksiyonları Derneği, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2004;8(Ek 1):3-12.
  15. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan MI, Çilli F, Tünger A, Ulusoy S. Susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urine isolates to fosfomycin, ciprofloxacin, amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole, *Türk J Med Sci* 2008;38(2):175-80.
  16. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan MI, Sipahi OR, Çilli F, Ulusoy S. Nitrofurantoinin idrar kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına in-vitro etkinliği, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):197-200.
  17. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.039> PMid:17189097
  18. Pullukçu H, Ulusoy S. Tigesiklin, *Flora* 2008;13(Ek 3):3-16.
  19. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H et al. Carbapenem versus fosfomycin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection, *J Chemother* 2010;22(5):355-7. PMid:21123160
  20. Slocombe B, Basker MJ, Bentley PH et al. BRL 17421, a novel beta-lactam antibiotic, highly resistant to beta-lactamases giving high and prolonged serum levels in humans, *Antimicrob Agents Chemother* 1981;20(1):38-46. PMid:6974539 PMCID:181629
  21. Stachyra T, Levasseur P, Péchereau MC et al. In vitro activity of the  $\beta$ -lactamase inhibitor NXL104 against KPC-2 carbapenemase and Enterobacteriaceae expressing KPC carbapenemases, *J Antimicrob Chemother* 2009;64(2):326-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp197> PMid:19493866 PMCID:2707266
  22. Taşbakan MI, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Pooled analysis of resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: Comparison of 1997 - 2001 and 2002-2007 periods, *Turkish Medical Science* (basımda).
  23. Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E.coli* related lower urinary tract infection (LUTI), poster L494, 48.ICAAC&46. IDSA (2008).
  24. Taşbakan M, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin in vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 2004;18(4):216-9.
  25. Trautner BW. Management of catheter-associated urinary tract infection, *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(1):76-82. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e328334dda8> PMid:19926986 PMCID:2865895
  26. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum- beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):498-504. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.50.2.498-504.2006> PMid:16436702 PMCID:1366869
  27. Yamada S, Hyo Y, Ohmori S, Ohuchi M. Role of ciprofloxacin in its synergistic effect with fosfomycin on drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Chemotherapy* 2007;53(3):202-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000100811> PMid:17356268