

Geniş spektrumlu β -laktamaz üreten *Escherichia coli*' ye karşı dört farklı antibiyotiğin *in vitro* etkinliği

In vitro activity of four different antibiotics against extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli*

Abbas Yousefi RAD¹, Ali ÖZON², Salih CESUR³

ÖZET

Amaç: Özellikle, geniş spektrum β -laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* suşlarının sebep olduğu idrar yolları enfeksiyonları giderek artan bir sıklıkta görülmekte ve tedavi yetersizlikleriyle birlikte komplikasyonlara yol açabilmektedir. GSBL üreten mikroorganizma için risk faktörlerine sahip hastalarda, uygun ampirik tedavi seçimi oluşabilecek komplikasyonların önlenmesinde önemlidir. Bu çalışmada; idrar kültürlerinden izole edilen GSBL üreten *E. coli* suşlarının tigesiklin, ertapenem, cefoperazone + sulbactam (sulperazon) ve levofloksasin antibiyotiklerine karşı MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 2010 yılında, TOBB ETÜ Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda idrar örneklerinden izole edilen 87 GSBL üreten *E. coli* suşu konvansiyonel yöntemler ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri Vitek-32 (BioMerieux, France) kullanılarak araştırılmıştır. Bu suşların GSBL üretimi çift disk sinerji testi ile doğrulanmıştır. Tanımlanmış olan GSBL üreten *E.coli* suşlarının antibiyotiklere karşı MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) düzeyleri ve duyarlılıkları E- Test kullanılarak araştırılmıştır.

Bulgular: GSBL üreten *E. coli* suşlarında levofloksasinin MİK aralığı 0,01- >32 μ g/ml ve sulperazon

ABSTRACT

Objective: Urinary tract infections due to wide spectrum β -lactamase (GSBL) producing *Escherichia coli* strains are especially seen with increasing prevalence and may lead to complications with treatment insufficiencies. In patients having risk factors for GSBL producing microorganism, the selection of an appropriate ampirical treatment is important in preventing the complications that may be seen. In this study, MIC (minimum inhibition concentration) values of GSBL producing *E. coli* strains' obtained from urine cultures, against tigeicyclin, ertapenem, cefoperazone+ sulbactam (sulperazon) and levofloxacin antibiotics were aimed to be investigated.

Method: In 2010, 87 GSBL producing *E. coli* strains isolated from urine cultures in TOBB ETÜ Hospital Clinical Microbiology Laboratory were identified with conventional methods. Antibiotic sensitivity tests were investigated by using Vitek-32 (BioMerieux, France). GSBL production of these strains was confirmed by double disc synergy test. Identified GSBL producing *E.coli* strains' MIC levels and sensitivities against antibiotics were investigated by using E- Test.

Results: In GSBL producing *E.coli* strains, MIC of levofloxacin range of 0,01- >32 μ g/ml and MIC range

¹ TOBB ETÜ Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA

² TOBB ETÜ Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, ANKARA

³ Ankara Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, ANKARA

İletişim / Corresponding Author : Abbas Yousefi RAD

TOBB ETÜ Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA

Tel : +90 312 292 99 19

E-posta / E-mail : abbastaner@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15.08.2012

Kabul Tarihi / Accepted : 19.01.2012

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2012.30075

Rad A Y, Özon A, Cesur S. Geniş spektrumlu β -laktamaz üreten *Escherichia coli*' ye karşı dört farklı antibiyotiğin *in vitro* etkinliği. Turk Hij Den Biyol Derg, 2012; 69(2): 67-74.

MİK aralığı 0,190-128 µg/ml olarak belirlenmiştir. Her iki antibiyotiğin MİK50 ve MİK90 değerleri sırası ile GSBL üreten *E. coli* suşlarında levofloksasinin MİK aralığı 0,01- >32 µg/ml ve sulperazon MİK aralığı 0,190-128µg/ml olarak belirlenmiştir. Her iki antibiyotiğin MİK50 ve MİK90 değerleri sırası ile 12, ≥32, 12, 32 µg/ml bulunmuştur. Tigesiklin için MİK aralığının 0,190-25 µg/ml ve MİK50 ve MİK90 değerlerinin sırası ile 0,50 ve 1 µg/ml; ertapenem için MİK aralığının 0,004-0,75 µg/ml ve MİK50 ve MİK90 değerlerinin sırası ile 0,047 ve 0,250 µg/ml olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda; ertapeneme karşı direnç saptamazken tigesiklinde %1,15, sulperazonda %10,3 direnç ve %18,4 intermediate MİK düzeyi saptarken, levofloksasinde %24 duyarlı ve %76 dirençli belirlenmiştir.

Sonuç: Levofloksasinde saptanan %75,9'luk direnç oranı nedeniyle özellikle GSBL üreten suşlarla enfeksiyon gelişme riski yüksek hastalarda amprik tedavi seçiminde kinolonların tercih edilmemesi uygun olacaktır. Bu suşların tedavisinde ertapenem ve tigesiklin etkin seçenekler olarak görülmüştür. Sulperazon da saptanan %10,3 direnç ve %18,4 intermediate MİK değerleri nedeniyle uygun hastalarda duyarlılık sonuçlarına göre tercih edilebilir. GSBL üreten *E. coli* suşlarla oluşan enfeksiyonlarda bu enfeksiyonlara ait risk faktörleri taşıyan hastalara uygun ve etkili amprik tedavi başlanması oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: GSBL üreten *E. coli*, ertapenem, tigesiklin, sulperazon, levofloksasin

of sulperazon were found to be MIC range 0.190-128 µg/ml. MIC50 and MIC90 values of both antibiotics were found to be 12, ≥32, 12, 32 µg/ml. MIC range of tigecycline was found to be 0.190-25 µg/ml and MIC50 and MIC90 values were found to be 0.50-1 µg/ml, respectively. MIC range of ertapenem was found to be 0,004-0,75 µg/ml and MIC50 and MIC90 values were found to be 0.047-0.250 µg/ml, respectively. In our study, while no resistance against ertapenem was found, 1.15% resistance in tigecycline, 10.3% resistance and 18.4% intermediate MIC level was found in sulperazon, and also 24.1% sensitive and 75.9% resistant strains were determined in levofloxacin.

Conclusion: Due to the 75.9% resistivity ration detected in levofloxacin; for patients especially at risk for infection development with GSBL producing strains, it will be appropriate not to prefer quinolons for empirical treatment selection. In the treatment of these strains, ertapenem and tigecycline are seen as active choices. Due to 10.3% resistance and 18.4% intermediate MIC value detected in sulperazon, it may be preferred in appropriate patients according to sensitivity results. In infections caused by GSBL producing *E. coli* strains; initiation of appropriate and effective empirical treatment to the patients with risk factors belonging to these infections is important in regard to prevent the complications that may form.

Key Words: ESBL producing *E. coli*, ertapenem, tigecycline, sulperazon, levofloxacin

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) dünyada önemli bir morbidite kaynağı olmaya devam etmektedir. *E. coli* hastane ve toplum kaynaklı İYE'de en sık izole edilen patojen olup, olguların yaklaşık %80-95'inde etken olarak saptanmıştır (1, 2). Bununla beraber ülkemizde her yıl yaklaşık 5 milyon kişide sistit atağının etkeni *E. coli* (%50-90) olarak bildirilmiştir (3-5).

GSBL'ler, sefotaksim, seftazidim, seftriakson gibi oksiminobeta-laktamlara ve aztreonama direnç

kazandıran ve genetik şifresi plazmid üzerinde taşınan enzimlerdir. Bu enzimler geniş spektrumlu penisilinazların türevleridir ve çoğu TEM ya da SHV enzimlerinden köken almaktadır (6, 7). Yapılan hibridizasyon deneyleri ile GSBL'lerin TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 beta laktamaz genlerinde meydana gelen basit nokta mutasyonları sonucunda ortaya çıktığı saptanmıştır (6, 8). Bununla beraber genellikle bu enzimler beta laktamaz inhibitörleri ile hidrolize edilebilirler. Ancak bunlar karbapenemlere

(imipenem, meropenem, ertapenem), sefamisinlere (sefoksitin, moksalaktam) ve temosiline karşı etkili olmadıkları belirlenmiştir (7).

GSBL direncini bakteriler arasında taşıyan plazmidlerin çoğunlukla aynı plazmid üzerinde aminoglikozid, trimetoprim, sülfonamid, tetrasiklin, kloramfenikol ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı da direnç genlerini taşıyabildikleri gözlenmiştir (9).

GSBL üreten bakterilerin antibiyotiklere karşı çoklu direnç göstermelerinden dolayı klinik örneklerde saptanması önemlidir. Böylece enfeksiyon etkeni olan GSBL üreten *E. coli* suşlarının hastane ve toplumdaki yaygınlığını ve tedavideki başarısızlığını önlemek mümkün olacaktır. Direnç yeni ve daha güçlü antimikrobik ilaçlara karşı da ortaya çıkabilmektedir (10).

Antimikrobik direncin izlenmesi ve direnç sorunlarının araştırılması, enfekte hastaların tedavisinde antibiyotiklerin ampirik seçimi için kılavuzların oluşturulmasında önem taşımaktadır (11). Tigesiklin ve ertapenemin klinik alanlarda Türkiye’de kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, sulperazon ve levofloksasin gibi antibiyotiklerin, İYE’den izole edilen GSBL üreten *E. coli* izolatlarına karşı MİK değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak-Aralık 2010 tarihleri arasında TOBB ETÜ Hastanesi (Ankara) acil ve polikliniklerine üriner sistem enfeksiyonu tanısı konulan hastalardan alınan idrar kültürlerinden izole edilen toplam 87 GSBL üreten *E. coli* suşu, konvansiyonel yöntemlerle ve otomatik Vitek-32 (BioMérieux, France) cihazı ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri ise Vitek-32, GNS-121 kiti ile çalışılmıştır.

Bakteri Kültürün Hazırlanması

%10’luk gliserinli buyyonda saklanan bakteriler Eosin Metilen Blue Agar (EMB) besiyerine ekilmiş ve bir gece 35°C’de inkübe edilmiştir. Bir gecelik taze

kültürdeki kolonilerden 1-2 tane alınarak Mc Farland 0.5 (10^8 cfu/ml) standardına göre serum fizyolojik içinde (%0,85 NaCl) süspansiyon hazırlanmıştır. Bu süspansiyonlardan Mueller Hinton Agar (MHA; <6 saat taze) besiyerine eküvyonla yüzeyel ekim yapılmış ve bir süre kuruması beklendikten sonra besiyerinin üzerine antibiyotik E-test şeritleri (AB Biodisk, Solna, Sweden) yerleştirilmiştir. 35 °C’de bir gece inkübe edildikten sonra tigesiklin, ertapenem, sulbaktam/ sefoperazon ve levofloksasinin MİK değerleri belirlenmiştir.

Çift Disk Sinerji Testi

Klinik ve Laboratuvar Standartlar Enstitüsü (CLSI)’nün (12) fenotipik doğrulama testi olarak önerdiği kombine disk (modifiye) sinerji yöntemine göre MHA besiyerine *E. coli* suşlarının 0,5 McFarland’da hazırlanmış süspansiyonun eküvyon ile ekimi yapılarak oda sıcaklığında 15 dakika bekletilmiştir. Merkeze amoksisilin-klavulanik asit (AMC; 20/10 µg) ve çevresine merkezler arası uzaklıklar 1,5-2 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ; 30 µg/disk), seftriakson (CRO; 30 µg/disk), sefotaksim (CTX; 30 µg/disk) aztreonam (ATM; 30 µg/disk) diskleri (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) yerleştirilerek, 35 °C’de 18-24 saat inkübasyondan sonra sonuçlar değerlendirilmiştir. Seftazidim, seftriakson, aztrenom ve sefotaksim disklerinin etrafında oluşan inhibisyon zonunun, amoksisilin-klavulanik asit diskine doğru genişlemesi GSBL varlığı olarak kabul edilmiştir.

E-Test İle Duyarlılık Ve Direnç Düzeylerinin Saptanması

Kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 (MİK değeri 0.03-0.25 µg/ml) kullanılmıştır (13).

FDA önerileri (13) doğrultusunda *E. coli* kökenlerinde, tigesiklin için MİK değerleri 2 µg/ml duyarlı, 8 µg/ml dirençli, CLSI kriterlerine (14) göre levofloksasin için ≤ 2 µg/ml duyarlı, 8 µg/ml dirençli ertapenem ≤ 2 µg/ml duyarlı, ≥ 8 µg/ml dirençli, olarak kabul edilmiştir. CLSI *in vitro* şartlarda sulbaktam/sefoperazon duyarlılığı için bir sınır değer

önermediğinden sulperazon için sefoperazon MİK değeri ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ duyarlı, 32 $\mu\text{g/ml}$ orta duyarlı ve ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ dirençli olarak kabul edilmiştir (15).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 87 GSBL üreten *E. coli* suşlarının dört farklı antibiyotiğe karşı MİK değerleri Tablo 1'de verilmiştir. *E. coli* suşlarının tamamı ertapeneme duyarlı bulunmuştur. Bu antibiyotiğe karşı MİK aralığı en düşük 0,004 $\mu\text{g/ml}$ en yüksek 0,75 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptanmıştır. 86 *E. coli* suşunun tigesikline MİK değeri 0,190-15 $\mu\text{g/ml}$ arasında duyarlı bulunurken bir *E. coli* suşu 25 $\mu\text{g/ml}$ MİK değeri ile dirençli olarak saptanmıştır. Levofloksasin antibiyotiğine karşı 21 *E. coli* suşunun MİK değeri 0,01-1 $\mu\text{g/ml}$ arasında duyarlı bulunmuştur. Bu antibiyotiğe karşı 66 *E. coli* suşunun MİK değeri 8 - ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ olup dirençli olarak saptanmıştır (Tablo 1, 2). Sulperazona karşı 62 *E. coli* suşunun MİK değeri 0,190-19 $\mu\text{g/ml}$ arasında duyarlı, 16 *E. coli* suşunun MİK aralığı 18-32 $\mu\text{g/ml}$ orta duyarlı ve dokuz *E. coli* suşunun 48-128 $\mu\text{g/ml}$ MİK değeri ile dirençli olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda; 87 GSBL üreten *E. coli* suşuna en etkili antibiyotik sırasıyla ertapenem, tigesiklin, sulperazon ve levofloksasin olarak bulunmuştur. Sadece sulbaktam/sefoperazona karşı %18,4 orta duyarlılık bulunmuştur. En yüksek direnç levofloksasine karşı saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. GSBL üreten *E. coli* suşlarının dört antibiyotiğe MİK₅₀, MİK₉₀ ve MİK da dağılımları

Antibiyotik	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Dağılım $\mu\text{g/ml}$
Tigesiklin	0,50	1	0,190-25
Ertapenem	0,047	0,250	0,004-0,75
Levofloksasin	12	≥ 32	0,01- ≥ 32
Sulperazon	12	32	0,190-128

TARTIŞMA

Antibiyotiklere direnç, enfeksiyonların tedavi edilmesinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biridir. Toplum kaynaklı enfeksiyonlarda antibiyotik direnç oranlarının bilinmesi ampirik tedavinin etkinliği ve başarısı açısından önemlidir.

GSBL üreten *E. coli* suşları tarafından meydana gelen İYE'lerin tedavisi zor ve çoklu ilaç direnci nedeniyle 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. Bu çalışmada, 2010 yılında TOBB ETÜ Hastanesinin çeşitli polikliniklerinden gelen ve idrar kültürlerinden izole edilmiş olan 87 GSBL üreten *E. coli* suşunun ertapenem, tigesiklin, levofloksasin ve sulperazona karşı MİK düzeyleri araştırılmış ve tüm izolatlar ertapeneme %100 duyarlı bulunmuştur (Tablo 2). Yapılan çalışmalarda da ertapenemin GSBL üreten *E. coli* suşlarına karşı etkin olduğu gösterilmiştir (16-20).

Çalışmamızda; ertapeneme karşı MİK₅₀ ve MİK₉₀ sırasıyla 0,047-0,250 $\mu\text{g/ml}$ olup oldukça düşük aralıkta bulunmuştur (Tablo 1). Çeşitli araştırmalarda da çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak ertapeneme karşı düşük MİK₉₀ değerleri bildirilmiştir (21-24).

Tigesiklin, çoklu ilaç direnci gösteren suşlara karşı *in vitro* aktivite gösteren ve gelecek vaat eden yeni bir glisiklisiklin antibiyotiği olduğu belirlenmiştir

Tablo 2. GSBL üreten *E. coli* suşlarının dört antibiyotiğe karşı duyarlılık oranları

	MİK Aralığı $\mu\text{g/ml}$	Duyarlı n(%)	Orta Duyarlı n(%)	Dirençli n(%)
Tigesiklin	0,190-25	86 (98,9)	-	1 (1,15)
Ertapenem	0,004-0,75	87 (100)	-	-
Levofloksasin	0,01- ≥ 32	21 (24,1)	-	66 (75,9)
Sulperazon	0,190-128	62 (71,3)	16 (18,4)	9 (10,3)

(25, 26). Çalışmamızda, GSBL üreten *E.coli* klinik izolatlarımızın %98,85'inin tigesikline duyarlı olduğu bulunmuştur (Tablo 1). Yapılan bir çalışmada, tigesiklin GSBL üreten suşlar da dahil olmak üzere *Enterobacteriaceae* suşlarına karşı %95,7 gibi yüksek oranlarda etkili (MİK \geq 2 μ g/ml bulunmuştur (27). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da GSBL üreten *E. coli* suşlarının hepsi tigesikline karşı duyarlı bulunmuştur (28). Çalışmamızda; tigesiklin MİK90 değerinin 1 μ g/ml ile oldukça etkili olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Bazı araştırmalarda çalışmamıza benzer sonuçlar bulunurken (29, 30) 1 μ g/ml'den daha düşük MİK90 değerleri belirleyen çalışmalar mevcuttur (31-34).

Sulbaktam/sefoperazon, üçüncü kuşak sefalosporin grubundan olan sefoperazonu ve bir β -laktamaz inhibitörü olan sulbaktamın 1:1 kombinasyonu ile oluşan bir antibiyotiktir (35). GSBL üreten *E. coli* 'ler sefalosporinlere karşı dirençli olmalarına rağmen bu antibiyotik grubundan sefoperazonun klavulanik asitin tersine, β -laktamazların sentezini indüklemeyen sulbaktam ile kombine halde kullanılması mümkündür (36).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre GSBL üreten *E.coli* suşlarının %71,3'ü sulperazona duyarlı olup, 19-16 μ g/ml arasında MİK dağılımı göstermektedir (Tablo 1). Yapılan araştırmalarda çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak GSBL üreten *E.coli*'ye karşı sulperazon duyarlılık oranı %74 ile %90 arasında bildirilmiştir (37-40). Ayrıca sulbaktam/sefoperazon direnci nispeten düşük %10,3 iken, orta direnç %18,4 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda bizim sonuçlarımızdan daha düşük MİK50 ve MİK90 sonuçları da rapor edilmiştir (23, 41).

Florokinolonların yaygın kullanımı nedeniyle hastane kaynaklı ürün sistem enfeksiyonlarında olduğu gibi toplum kaynaklı GSBL üretmeyen *E. coli* suşlarında da florokinolon direncinde artış olduğu bildirilmiştir. Dünya çapında yapılan birçok çalışmada İYE'den izole edilen *E. coli* suşlarında hızla artan florokinolon direnci saptanmıştır. Örneğin, Çin'de

yapılan bir çalışmada; 1998-2002 yılları arasında siprofloksasin direnç prevalansının %46,6'dan %59,4'e düzenli olarak arttığı bildirilmiştir (42). Bangladeş'de bu oran %26 olarak saptanmıştır (43). Buna benzer çalışma sonuçlarına göre levofloksasine karşı direnç oranı %82,2 - 89,4 arasında değişmektedir (44, 45). Ülkemizde bildirilen florokinolon direnci %11-74 arasındadır (5, 29). Bizim çalışmamızda ise levofloksasine karşı direnç %75,9 olarak bulunmuştur (Tablo 2). Çalışmamızda, MİK90 değerinin \geq 32'den büyük olması dikkat çekicidir. Buna benzer çalışmalar GSBL üreten *E. coli* suşlarının bu antibiyotiğe karşı yüksek bir dirence sahip olduğunu göstermektedir (46 - 49). Siprofloksasine dirençli *E. coli*'lerde levofloksasin gibi diğer florokinolon grubu antibiyotiklere karşı çapraz direnç gelişimi söz konusudur. *E. coli*'lerde florokinolonlara direnç DNA giraz'daki *gyrA* geni ile topoizomerazdaki *parC* genlerinin değişiminden kaynaklanmaktadır (45). Bazı çalışmalarda; klinik örneklerden izole edilen bakterilerde plazmidler aracılığı ile florokinolon direnci gösterilmiştir (46, 47). Ayrıca *E. coli* izolatlarında florokinolonlara karşı yüksek direncin nokta mutasyonu ile meydana geldiği belirtilmiştir (50, 51).

Çalışmamızda; ertapenem, test edilen tüm antibiyotiklerin içerisinde GSBL üreten *E. coli* suşlarına karşı *in vitro* olarak en iyi seçenektir. Aynı zamanda, tigesiklin ve sulperazon İYE tedavisi için ikinci bir alternatif olarak kullanılabilir. Elde ettiğimiz verilere göre levofloksasine saptanan yüksek direnç oranı nedeniyle özellikle GSBL üreten suşlarla enfeksiyon gelişme riski yüksek olan hastalarda amprik tedavi seçiminde kinolonların tercih edilmemesi uygun olacaktır.

Sonuç olarak; klinik örneklerden izole edilen patojen bakterilerin yeni antimikrobiyallere karşı zaman içinde ortaya çıkan direncinin mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından izlenmesi, güvenli tedavi seçeneklerinin klinisyene sunulması açısından önemlidir.

TEŞEKKÜR

Çalışmamızda MİK testinde kullanılmak üzere sefoperazon/sulbaktam ve tigesiklin ve ertapenem E- testlerini sağlayan Heta Diagnostic (BD) ve Merck Sharp & Dohme Corp. firmalarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Blázquez R, Menasalvas A, Carpena I, Ramírez C, Guerrero C, Moreno S. Invasive disease caused by ciprofloxacin-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999; 18: 503-5.
- Kaya D, Öksüz Ş, Kaya E. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. A İ B Ü. Düzce Tıp Fak Derg, 2001; 1: 43-6.
- Aydos SE, Yavuzdemir Ş, Nohutçu Y, Çavuş İ. Sistit şikayeti ile başvuran hastalardan elde edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere *in vitro* duyarlılıkları. J Turk Soc Obstet Gynecol, 2006; 3(2): 118-21.
- Najar MS, Saldanha CL, Banday KA. Approach to urinary tract infections. Indian J Nephrol, 2009;19(4): 129-39.
- Yousefi Rad A, Bilge S, Fidan A. Comparison of susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from urinary system infections to ciprofloxacin and other antibiotics. Türk Hij Den Biyol Derg, 2008; 65(3): 115-9.
- Laksai Y, Severino M, Perili M, Amicosante G, Bonfiglio G, Stefani S. First identification of an SHV-12 extended-spectrum β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Italy. J Antimicrob Chemoth, 2000; 45: 349-51.
- Mark Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. Coli*. J Infection, 2007; 55(3): 254-9.
- Kasap M, Fashae K, Torol S, Kolaylı F, Budak F, Vahaboglu H. Characterization of ESBL (SHV-12) producing clinical isolate of *Enterobacter aerogenes* from a tertiary care hospital in Nigeria. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2010; 9:1.
- 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.
- Chen LR, Zhou HW, Cai JC, Zhang R, Chen GX. Detection of plasmid-mediated IMP-1 metallo- β -lactamase and quinolone resistance determinants in an ertapenem-resistant *Enterobacter cloacae* isolate. J Zhejiang Univ Sci B, 2009;10(5): 348-54.
- Taneja N, Mohan B, Khurana S, Sharma M. Antimicrobial resistance in selected bacterial enteropathogens in north India. Indian J Med Res. 2004;120(1):39-43.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S16, Pennsylvania, 2006.
- Wyeth Pharmaceuticals. Tygacil (tigecycline) for injection [package insert]. Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, Pa. 2005.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twentieth Informational supplement. CLSI document M100-S20. Wayne, PA. 2010.
- Akova M. Sulbactam-containing beta-lactamase inhibitor combinations. Clin Microbiol Infect. 2008;14 (Suppl 1):185-8.
- Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Rossi F, Bochicchio GV, Gallagher G, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2005 results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Surg Infect (Larchmt), 2009; 10(2): 99-104.

17. Mody RM, Erwin DP, Summers AM, Carrero HA, Selby EB, Ewell AJ, et al. Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2007; 6:1-6.
18. Karaođlan İ, Zer Y, Süner A, Namıduru M. Bazı *Enterobacteriaceae* türlerine ertapenemin in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg*, 2008; 22(4): 183-7.
19. Betriu C, Salso S, Sánchez A, Culebras E, Gómez M, Rodríguez-Aviall, et al. Comparative in vitro activity and the inoculum effect of ertapenem against *Enterobacteriaceae* resistant to extended-spectrum cephalosporins. *Int J Antimicrob Agent*, 2006; 28(1): 1-5.
20. David L, Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Gail L, et al. 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(6): 965-73.
21. Alhambra A, Cuadros JA, Cacho J, Gomez-Garces JL, Alos JI. In vitro susceptibility of recent antibiotic resistant urinary pathogens to ertapenem and 12 other antibiotics. *J Antimicrob Chemot*, 2004; 53, 1090-4.
22. Livermore DM, Carter MW, Bagel S, Wiedemann B, Baquero F, Loza E, et al. *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Ch*, 2001; 45, 1860-7.
23. Sorlózano A, Gutiérrez J, Romero JM, Luna JD, Damas M, Piédrola G. Activity in vitro of twelve antibiotics against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *J Basic Microbiol*, 2007; 47, 413-6.
24. Kohler J, Dorso KL, Young K, Hammond GG, Rosen H, Kropp H, et al. In vitro activities of the potent, broad-spectrum carbapenem MK-0826 (L-749,345) against broad-spectrum B-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates. *Antimicrob Agents Ch*, 1999; 43, 1170-6.
25. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis*, 2006; 43(4): 518.
26. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J Antimicrob Chemoth*, 2005; 56(4): 611-4.
27. Fritsche TR, Strabala PA, Sader HS, Dowzicky MJ, Jones RN. Activity of tigecycline tested against a global collection of *Enterobacteriaceae*, including tetracycline resistant isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005; 52(3): 209-13.
28. Kaya I, Göker G, Bal Kayacan Ç, Gürler N. Yođun bakım izolatu Gram negatif bakterilerde tigesiklin duyarlılığı. *ANKEM Derg*, 2007;21(3):142-5.
29. Baykan M, Kaya M, Arslan U, Baysal B. İdrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antimikrobilyallere duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg*, 2001; 8:15-7.
30. Güdücüođlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains that produce extended, spectrum Beta-lactamase. *ANKEM Derg*, 2007; 21(3): 155-60.
31. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Stevens TM, Dowzicky MJ, Wu DH, et al. In vitro evaluation of tigecycline and comparative agents in 3049 clinical isolates: 2001 to 2002, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005; 51(4): 291-5.
32. Karaođlan İ, Zer Y, Namıduru M. GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tigesiklinin in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg*, 2008; 22(2): 69-71.
33. Vardar-Ünlü G, Ünlü M, Yađmurođlu A, Yıldırım D. Klinik örneklerden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarına tigesiklin etkinliği. *ANKEM Derg*, 2009; 23(1): 22-5.
34. Sader HS, Jones RN, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005; 52(3): 203-8.

35. Yunsong Y, Wwilin Z, Agang C, Yongxiang D, Yilin M. Epidemiological and antibiotic resistant study on extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Zhejiang Province. Chinese Medical Journal, 2002; 115(10): 1479-82.
36. Akova M. Sulbactam-containing beta-lactamase inhibitor combinations. Clin Microbiol Infect, 2008; 14 (Suppl 1):185-8.
37. Chanawong A, Lulitanond A, Kaewkes W, Lulitanond V, Sukanya S, Preecha H. Ctx-M extended-spectrum B-lactamases among clinical isolates of *Enterobacteriaceae* in a Thai University Hospital. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2007; 38(3): 493-500.
38. Bhattacharjee A, Sen MR, Prakash P, Gaur A, Anupurba S. Increased prevalence of extended spectrum B-lactamase producers in neonatal septicaemic cases at a tertiary referral hospital. Indian J Med Microbiol, 2008; 26(4): 356-60.
39. Hortiwakul R, Chayakul P, Ingviya N. *In vitro* activity of cefminox and other B-lactam antibiotics against clinical isolates of extended-spectrum-B-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. J Infect Dis Antimicrob Agents, 2006; 23, 9-14.
40. Yu Y, Zhou W, Chen Y, Ding Y, Ma Y. Epidemiological and antibiotic resistant study on extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Zhejiang Province. Chinese Med J, 2002; 115(10): 1479-82.
41. Ingviya N, Hortiwakul R, Chayakul P, Thamjarungwong B. Prevalence and susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta lactamases in Songklanagarind Hospital, Thailand. J Infect Dis Antimicrob Agents, 2003; 20(3): 127-34.
42. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis, 1999; 29(4): 745-58.
43. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. Ann Intern Med, 2001; 135(1): 41-50.
44. Colodner R, Samra Z, Keller N, Sprecher H, Block C, Peled N, et al. First national surveillance of susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. to antimicrobials in Israel. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007; 57(2): 201-5.
45. Scholar EM, Pratt WB. The fluoroquinolones, In: The Antimicrobial Drugs. Oxford University Pres., 2 th Edition, 2000; 257-79.
46. Corkill JE, Anson JJ, Hart CA. High prevalence of the plasmid-mediated quinolone resistance determinant qnrA in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* from blood cultures in Liverpool, UK. J Antimicrob Chemoth, 2005; 56(6): 1115-7.
47. Jacoby GA, Walsh KE, Mills DM, Walker VJ, Oh H, Robicsek A, et al. qnrB, another plasmid mediated gene for quinolone resistance. Antimicrob Agents Ch, 2006; 50(4): 1178-82.
48. Burgess DS, Michael F, Carden MF, Zinsmeyer JC. Levofloxacin (LEV) and cefepime (CFP) alone and in combination against multi-drug resistant ESBL *E. coli* and *Klebsiella* sp. ICAAC, Chicago, IL, 2007.
49. Becnel Boyd L, Maynard MJ, Morgan-Linnell SK, Horton LB, Sugang R, Hamill RJ, et al. Relationships among ciprofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, and norfloxacin MICs for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* clinical isolates. Antimicrob Agents Ch, 2009; 53(1): 229-34.
50. Kariuki S, Revathi G, JCorkill J, Kiiru J, Mwituria J, Mirza N, et al. *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections resistant to fluoroquinolones and extended-spectrum Beta-lactams, J Infect Dev Countries, 2007; 1(3): 257-62.
51. Cambau E, Bordon F, Collatz E, Gutmann L. Novel gyrA point mutation in a strain of *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones but not to nalidixic acid. Antimicrob Agents Chemot, 1993; 37(6): 1247-52.