

Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin Neden Olduğu Ürosepsis Olgularında Ardışık Oral Antibiyotik Tedavisi Bir Seçenek Olabilir mi?

Aziz Ahmad HAMİDİ*, Derya ÖZYİĞİTOĞLU*, İbrahim TUNCER**, Elif AKTAŞ**,
Dilek YILDIZ SEVGİ*, Hüseyin ACİNİKLİ***, Mehmet Emin BULUT**, İlyas DÖKMETAŞ*

*Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

***Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ÖZET

Amaç: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının etken olduğu ürosepsis olgularında, karbapenem dışı antibiyotiklerin ardışık oral tedavi olarak kullanımının retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dâhil edilen hastalar iki grupta değerlendirildi. Grup 1'de 14-21 (ortanca:14) gün süreyle karbapenem tedavisi alan 14 olgu incelendi. Grup 2'de ise 3-11 (ortanca: 6) gün karbapenem tedavisi aldıktan sonra oral ardışık tedavi olarak siprofloksasin veya trimetoprim-sulfametoksazol kullanan 12 olgu değerlendirildi. Her iki grup arasında, olguların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: İki gruptaki olgular klinik ve demografik bulgular açısından benzerdi. Etken mikroorganizma, olguların dokuzunda *E. coli* iken, 17 olguda *K. pneumoniae* idi. Yirmi dört olguda iyileşme sağlandı. Her iki gruptan birer olguda relaps gelişti.

Sonuç: Çalışma sonucunda, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının etken olduğu ürosepsis olgularının tedavisinde karbapenem tedavisi sonrası oral ardışık tedavinin etkin olabileceği ve konuyla ilgili daha geniş, prospektif ve randomize çalışmaların yararlı olacağı düşünüldü.

Anahtar kelimeler: GSBL üreten enterobacteriaceae, karbapenem tedavisi, Ürosepsis

SUMMARY

Can Sequential Use of Oral Antibiotics be an Alternative in Patients with Urosepsis Caused by ESBL-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*?

Objective: The aim of this study was retrospective investigation of the use of non-carbapenem antibiotics as oral sequential therapy in patients with urosepsis caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates.

Material and Methods: Patients included in the study were evaluated in two groups. Group 1 consisted of 14 patients who underwent carbapenem therapy for 14-21 (median: 14) days, while Group 2 consisted of 12 patients who received carbapenem therapy for 3-11 (median: 6) days, followed by oral sequential therapy with ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole. The clinical features and treatment outcomes of patients in each group were compared.

Results: Patients in both groups were similar in terms of demographic and clinical findings. The causative agent was *E. coli* in 9 cases while *K. pneumoniae* was isolated in 17 cases. Clinical improvement was noted for 24 patients while relapse occurred in one case from each group.

Conclusion: As an outcome we think that oral sequential therapy may be effective after carbapenem therapy in patients with urosepsis caused by extended spectrum beta-lactamase producing bacteria and further evaluation with extended, prospective and randomized studies would be helpful.

Key words: ESBL producing enterobacteriaceae, carbapenem treatment, Urosepsis

Alındığı tarih: 12.06.2016

Kabul tarihi: 18.07.2016

Yazışma adresi: Aziz Ahmad Hamidi, Şişli Hamidiye Etfal Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 19 Mayıs Mah. Etfal Hastanesi Sok. Şişli / İstanbul

e-posta: azizahmadhamidi@gmail.com

GİRİŞ

Escherichia coli ve diğer Gram negatif enterik çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi ve antibiyotik direncinin giderek arttığı bilinmektedir^(1,2). GSBL üreten Gram negatif enterik çomakların neden olduğu şiddetli üriner sistem enfeksiyonu ve ürosepsisin tedavisinde sefalosporinler, kinolonlar ve piperasilin-tazobaktam kullanımı tedavi yanıt-sızlığına ve mortalite artışına neden olmaktadır. Yüksek mortalite oranlarıyla seyreden bu enfeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin kullanımı önerilmektedir⁽³⁻⁵⁾. Ürosepsis ve şiddetli pyelonefritte tedavi süresi 7-14 gün olarak belirlenmiştir. Taş, kitle, apse veya stent gibi komplike edici faktör varlığında, kaynak kontrolünden 3-5 gün sonra tedavinin kesilmesi önerilirken akut pyelonefritte tedavinin 10. gününde, kültürde duyarlı olan bir antibiyotikle ardışık oral tedaviye geçilmesinin uygun olduğu bildirilmektedir. Komplike üriner sistem enfeksiyonunununda tedavi süresi, komplike edici faktörlerin düzeltilmesine bağlı olarak değişmektedir. Kimi zaman klinik gereklilik nedeniyle 21 güne kadar uzayabilmektedir⁽⁶⁾. GSBL üreten Gram negatif enterik çomakların hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlarındaki artış, aşırı karbapenem kullanımına neden olmaktadır ve buna bağlı olarak karbapenemlere dirençli Gram negatif enterik çomakların sıklığında artış saptanmaktadır⁽⁷⁻⁹⁾. Ayrıca ülkemizde karbapenemlerin yalnızca hastanede kullanımının ruhsatlı olması, hastanede yatış süresinin uzamasına ve maliyet artışına neden olmaktadır. Ardışık oral antibiyotik kullanımı, aşırı karbapenem tüketimini azalttığı gibi hastanede yatış süresini de kısaltacaktır. Ancak GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının neden olduğu ürosepsis olguların ardışık oral tedavisinde kullanılacak antibiyotikle ilgili net bir öneri mevcut değildir.

Bu çalışmada, GSBL üreten *E. coli* ve

K. pneumoniae izolatlarının neden olduğu ürosepsis olgularında, karbapenem dışı (siprofloksasin ve trimetoprim sulfametoksazol) antibiyotiklerin oral ardışık tedavide bir seçenek olup olmayacağı belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesi olup, 700 yatak sayısı olan hastanemizin Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği ile Üroloji Kliniği'nde Mart 2014-Haziran 2015 tarihleri arasında yatarak tedavi gören erişkin yaştaki (>18 yaş) ürosepsis olguları geriye dönük olarak incelendi. Üriner sistem enfeksiyonu kanıtlanan ve sepsis ölçütlerinden en az 2 ölçütü bulunan olgular ürosepsis olarak tanımlandı. Sepsis ölçütleri olarak ateş (vücut sıcaklığı >38°C), hipotermi (vücut sıcaklığı <36°C), taşikardi (kalp hızı >90/dakika), takipne (solunum sayısı >20/dakika veya PCO₂ <32 mmHg), lökositoz (>12000/mm³), lökopeni (<4000/mm³) veya >%10 çomak formasyonu varlığı kullanıldı⁽¹⁰⁾.

Hastalardan, antibiyotik başlanmadan önce, idrar ve kan kültürü (2 set) için örnek alındı. Mikrobiyolojik etkeni saptanamayan sepsis olguları, gebe olan kadın olgular, üriner sistem dışı ek bir enfeksiyon odağı bulunan olgular ve idrar kültüründe birden çok bakteri üreyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Bakteri tanımlaması için BD Phoenix™ otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) veya Matriks Aracılı Lazer Desorpsiyon / İyonizasyon Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometrisi (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics, Almanya) kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix™ otomatize sistemi veya Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterlerine göre yapıldı⁽¹¹⁾.

Olgular Grup 1 ve Grup 2 olarak iki gruba ayrıldı. Grup1'e karbapenem (ertapenem ve merope-

nem) tedavisi alan ve tedavi süresini 10-21 gün arasında tamamlanan ve ardışık tedavi almayan hastalar dâhil edildi. Çalışma koşullarına uyan 14 olgu bu gruba alındı. Grup 2'ye 3-11 gün karbapenem tedavisi sonrası ardışık oral antibiyotik tedavisi alan hastalar dahil edildi. Çalışma koşullarına uyan 12 olgu bu gruba alındı.

Olguların klinik ve laboratuvar özellikleri dosya kayıtları üzerinden geriye dönük olarak incelendi. Klinik belirti ve bulguların düzelmesi ve tedaviden 7-9 gün sonra yapılan idrar kültüründe üreme olmaması yanıt kriteri olarak tanımlandı⁽¹²⁾. Hastaların hastane kayıtları geriye dönük olarak incelenerek tedavi sonrası hastaneye başvuru nedenleri ve yapılan tedaviler tespit edildi. Tedaviden 28-31 gün sonra farklı bir etkenle üriner sistem enfeksiyonu gelişmesi reinfeksiyon olarak tanımlandı⁽¹³⁾. Tedaviden 28-31 gün sonra aynı etkenle yeniden üriner sistem enfeksiyonu gelişmesi relaps olarak tanımlandı. Tedavi sırasında veya tedaviden kısa süre sonra idrar kültüründe bir veya daha fazla farklı etkenin izole edilmesi süperenfeksiyon olarak tanımlandı⁽¹⁴⁾.

Diabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliğ (KBY), üriner sistem obstrüksiyonu, üriner sistem malignitesi, üretral kateter, stent, nefrostomi, foksiyonel veya anatomik üriner sistem anomalisi, immunosupresyon tedavi ve renal transplantasyon alıcısı olması komplike edici faktör olarak değerlendirildi.

BULGULAR

İdrar kültüründe GSBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* üremesi olan 48 hasta incelendi. Çalışma koşullarına uyan toplam 26 hasta çalışmaya alındı. Bu olguların 14'ü yalnızca karbapenem tedavisi (Grup 1) alırken, 12'si karbapenem + ardışık oral tedavi (Grup 2) kullandı. Olguların 13 (%50)'ü kadın, 13 (%50)'ü erkek idi. Her iki gruptaki olgular ortalama yaş ve komplike edici faktörlerin varlığı açısından benzer olarak sap-

landı. Olguların tümünde en az iki sepsis kriteri saptanırken ateş yüksekliği %100 oranında idi. Olguların akut faz reaktanları ve klinik bulguları açısından her iki grup benzerdi. Grup 1'de 6 hastada sekonder bakteriyemi saptanırken Grup 2'de ise 3 hastada sekonder bakteriyemi saptandı. Antibiyotik ve sepsis destek tedavisine (oksijen ve sıvı tedavisi) klinik yanıt veren bu olguların hiçbirinde hipotansiyon ve şok gelişmedi. Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Karbapenem tedavisi olarak olguların 21'inde (%80) ertapenem kullanılırken 5 (%20) olguda

Tablo 1. Grup 1 (karbapenem tedavisi alanlar) ve Grup 2 (karbapenem + ardışık oral tedavi) olguların klinik ve laboratuvar özellikleri.

Klinik Özellikler	Grup 1	Grup 2
Olgu sayısı	14	12
Yaş (ortanca)	72 (26-91)	68 (55-88)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	6/8	7/5
Komplike edici faktör sayısı		
- Yok	3	3
- 1-3 faktör	10	8
- >3 faktör	1	1
Yattığı Servis		
- Enfeksiyon servisi	12	6
- Üroloji servisi	2	6
Etken		
- <i>E. coli</i>	6	3
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	9
Tanı		
- Komplike üriner sistem enfeksiyonu	11	9
- Akut pyelonefrit	3	3
Sekonder bakteriyemi	6	3
- <i>E. coli</i>	6	2
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1
*CRP (ortalama)	174.5	136.4
Lökosit (ortalama)	14138.6	13989.2
Hastanede yatış süresi ortalama değeri (gün)	14 (10-21)	6 (3-11)
Relaps	1	1
Süper enfeksiyon	0	0
Reinfeksiyon	0	0
Ölüm	0	0

*CRP: *C reaktif protein*

Tablo 2. Etkenlerin antibiyotik duyarlılık profilleri.

Gruplar	Etken	Olgun	Siprofloksasin n (%)	TMP-SXZ* n (%)	Amikasin n (%)	Fosfomisin n (%)
Grup 1	<i>E. coli</i>	6	4 (44)	1 (11)	6 (66)	6(66)
	<i>K. pneumoniae</i>	8	4 (25)	3 (18)	8 (47)	-
Grup 2	<i>E. coli</i>	3	3 ((33)	3 (33)	3 (34)	3(34)
	<i>K. pneumoniae</i>	9	6 (34)	4 (23)	9 (53)	-
Toplam	<i>E. coli</i>	9	7 (77)	4 (44)	9 (100)	-
	<i>K. pneumoniae</i>	17	10 (59)	7 (41)	17 (100)	-

*TMP-SXZ: Trimetoprim-Sulfametoksazol

meropenem kullanıldı. Grup 1'deki olguların hastanede yatış süresi ortanca değeri 14 (10-21) gün, Grup 2'de ise 7 (3-11) gün olarak saptandı. Grup 2'deki olguların ardışık oral antibiyotik tedavisine bakıldığında, 6'sının (%50) trimetoprim sulfametoksazol (TMP-SXZ) ve diğer 6'sının (%50) siprofloksasin kullandığı saptandı. Her iki gruptan birer olguda relaps geliştiği saptandı.

Etkenlere bakıldığında toplam 26 olgunun 9'unda (%35) *E. coli* saptanırken, 17'sinde (%65) *K. pneumoniae* ürediği görüldü. Sekonder bakteriyemi saptanan 9 olgunun 8'inde *E. coli* saptanırken, bir olguda *K. pneumoniae* üredi. Etkenlerin antibiyotik duyarlılık profilleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda, GSBL üreten Gram negatif enterik çomakların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde karbapenem dışı tedavilerin karbapenemlere göre daha yüksek mortalite ve relaps oranlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur⁽³⁻⁵⁾. Bu nedenle GSBL üreten bu etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda karbapenem tedavisi ilk seçenek olarak önerilmektedir⁽¹⁵⁾. GSBL üreten Gram negatif enterik çomakların neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında kimi çalışmalarda, karbapenem dışı tedavilerin de etkin olabileceği konusunda olumlu sonuçlar bulunmaktadır⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Buna karşın

yüksek mortalite oranıyla ilişkili bulunan ileri yaş, kortikosteroid başta olmak üzere immunosupresif tedavi kullanımı ve bakteriyeminin eşlik etmesi durumunda karbapenemlerin kullanılması önerilmektedir^(16,19,20). Çalışmaya aldığımız olguların 20'sinde (%77) komplike edici faktörlerin olması, ürosepsis kliniğiyle başvurmuş olmaları, ileri yaşta olması (Ortanca değeri Grup 1: 72, Grup 2: 68) ve olguların 9'unda (%35) bakteriyemi saptanması nedeniyle karbapenem tedavisi kullanılmıştır. Bu çalışmada her iki grup olgularının komplike edici faktör varlığı, yaş, cinsiyet, lökosit sayısı ve CRP değerleri açısından benzer olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan olguların tümünde lökosit sayısı ve CRP değeri yüksek saptandı. Gruplara bakıldığında her iki grup arasında lökosit sayısı (Grup 1'de ortalama: 14138.6, Grup 2'de: 13989.2) ve CRP değeri (Grup 1'de ortalama: 174.5, Grup 2'de: 136.4) açısından berliğin bir farklılık saptanmadı.

E. coli üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinin %70-80'ini oluştururken, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* gibi diğer enterik çomaklar ve *Staphylococcus saprophyticus* diğer önde gelen etkenlerdir⁽²¹⁾. Ürosepsis olgularında *E. coli* en sık (%52) saptanan mikrobiyoloji etken olarak bildirilmiştir⁽²²⁾. Çalışmamızda farklı olarak *E. coli* oranı %35 saptanırken, bu oran *K. pneumoniae* için (%65) daha yüksek bulundu.

GSBL üreten mikroorganizmalarda diğer antibiyotik gruplarına da yüksek oranlarda direnç

saptanmaktadır. İn vitro olarak duyarlı olan kimi ilaçlara tedavi sırasında direnç geliştiği ve tedavi yanıtızlığına neden olduğu gösterilmiştir⁽²³⁾. GSBL üreten *E. coli* izolatlarında kinolonlara direnç yaygın olarak saptanmaktadır⁽²⁴⁾. GSBL üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonunun kinolonlarla tedavisinde yanıtızlığı olduğu saptanmıştır⁽⁴⁾. Çalışmaya dâhil edilen toplam 26 izolataın 9'unda kinolon direnci saptandı. Çalışmamızda, Grup 2'deki olgularda ortalama 6 gün karbapenem tedavisi sonrası ardışık oral tedavi olarak in vitro duyarlı olan siprofloksasin ve TMP-SXZ ile toplam tedavi süresi 14-21 güne tamamlanmıştır. Bu olguların birinde relaps görülürken geri kalan 11 olguda iyileşme sağlanmıştır. Relaps gelişen bu olguda 6 gün ertapenem kullanımından sonra 10 gün siprofloksasin tedavisi uygulandığı ve tedavi sonrası idrar kültüründe üreme olmadığı saptandı. Bu olguda 20 gün sonra ürorepsis gelişti. Olguda komplike edici faktör olarak nefrostomi mevcuttu. Bununla birlikte, 21 gün ertapenem tedavisi kullanan Grup 1'deki bir olguda da relaps geliştiği gözlemlendi. Bu olguda komplike edici faktör olarak DM, KBY ve üreteral stent varlığı saptandı. Relaps görülen her iki olguda da sekonder bakteriyemi gelişmedi.

TMP-SXZ komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu ve sistit tedavisinde bir seçenek olabildiği hâlde, ürorepsis olgularının oral ardışık tedavisindeki kullanımı konusunda güçlü öneriler bulunmamaktadır⁽²⁵⁾. Çalışmamızda, TMP-SXZ'a duyarlılık oranı *E. coli* izolatlarında %44 saptanırken, *K. pneumoniae* izolatlarında bu oran %41 olarak saptandı. Oral ardışık tedavi olarak TMP-SXZ kullanan 6 olgudan hiçbirinde relaps saptanmamıştır.

Ürorepsis olgularında tedavi süresi 7-14 gün olarak önerilmektedir^(6,12). Ancak kimi zaman klinik gereklilik nedeniyle tedavi süresi 21 güne kadar uzatılmaktadır^(6,26). ESBL üreten Gram negatif enterik çomakların etken olduğu ürorepsis olgularında, oral ardışık tedavide kullanılabil-

ecek ilaçlarla ilgili yeterli kanıt düzeyinde veri bulunmamaktadır^(4,27). Bu nedenle uzun süreli karbapenem tedavisi yüksek maliyet ve uzun süre hastanede kalmaya neden olmaktadır. Çalışmamızda, Grup 1'deki olgularda hastanede yatış süresi ortanca değeri 14 gün olarak saptanırken, ardışık oral antibiyotik tedavisi kullanan Grup 2'deki olgularda, bu değer 6 gün olarak saptandı. Tedavi sonrası relaps oranı her iki grupta benzer bulundu. Ardışık oral antibiyotik tedavisinin hastanede yatış süresini kısalttığı saptandı.

Çalışma sonucunda, GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının etken olduğu ürorepsis olgularının tedavisinde karbapenem tedavisi sonrası oral ardışık tedavinin etkin olabileceği ve hastanede yatış süresini kısaltabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, çalışma tasarımının geriye dönük olması ve olgu sayısının istatistiksel anlamlılık için yeterli sayıda olmaması çalışmanın kısıtlayıcı faktörleri arasındadır. Karbapenem kullanımının, direnç oranlarında artış, uzun hastanede kalış süreleri ve yüksek maliyet ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında, karbapenem kullanım süresini kısaltacak ardışık oral tedavilerin etkinliğinin değerlendirileceği daha geniş, prospektif ve randomize çalışmalar, yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Zilberberg MD, Shorr AF. Secular trends in gram-negative resistance among urinary tract infection hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:940-6. <http://dx.doi.org/10.1086/671740>
2. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013; 6:1335-46. <http://dx.doi.org/10.3390/ph6111335>
3. Tamma PD, Han JH, Rock C, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015; 60:1319-25.

- <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ003>
4. **Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, et al.** Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 2004; 38:243-51. <http://dx.doi.org/10.1086/380645>
 5. **Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al.** Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2206-12. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.6.2206-2212.2001>
 6. **Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, et al.** Guidelines on Urological Infections [Internet] Arnhem: European Association of Urology 2015. (erişim: 06 Haziran 2016). http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf
 7. **Pitout JD, Laupland KB.** Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:159-66. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70041-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0)
 8. **Yılmaz N, Ağuş N, Bayram A, et al.** Antimicrobial susceptibilities of *Escherichia coli* isolates as agents of community-acquired urinary tract infection (2008-2014). *Turk J Urol* 2016; 42:32-6. <http://dx.doi.org/10.5152/tud.2016.90836>
 9. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Vital signs: carbapenem-resistant, *Enterobacteriaceae*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:165-70.
 10. **Sobel JD, Kaye D.** Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015:886-913.
 11. **CLSI.** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 24th Informational Supplement, M100-S24, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2014.
 12. **Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE.** Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992; 15(Suppl 1): S216-27. http://dx.doi.org/10.1093/clind/15.Supplement_1.S216
 13. **Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM.** Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(Suppl 2):ii67-74. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh208>
 14. **Taşbakan MI, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S.** Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:554-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.08.003>
 15. **Paterson DL, Bonomo RA.** Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical up-date. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005>
 16. **Asakura T, Ikeda M, Nakamura A, Kodera S.** Efficacy of empirical therapy with non-carbapenems for urinary tract infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Int J Infect Dis* 2014; 29:91-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.08.018>
 17. **Nguyen HM, Shier KL, Graber JC.** Determining a clinical framework for use of cefepime and β -lactam/ β -lactamase inhibitors in the treatment of infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:871-80. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt450>
 18. **Cho SY, Choi SM, Park SH, Lee DG, Choi JH, Yoo JH.** Amikacin therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Korean J Intern Med* 2016;31:156-61. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2016.31.1.156>
 19. **Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F.** Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1600-6. <http://dx.doi.org/10.1086/340616>
 20. **Kang CI, Kim SH, Park WB, et al.** Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:760-6. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.2.760-766.2005>
 21. **Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE.** Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:273-80. <http://dx.doi.org/10.1086/519268>
 22. **Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S.** Urosepsis-Etiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112:837-47.
 23. **Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al.** Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31-7. <http://dx.doi.org/10.1086/420816>
 24. **Harifi Mood E, Meshkat Z, Izadi N, Rezaei M, Amel Jamehdar S, Naderi Nasab M.** Prevalence of quinolone resistance genes among extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Mashhad, Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2015; 8:e16217. <http://dx.doi.org/10.5812/jjm.16217>
 25. **Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al.** International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A

2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52:103-20.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq257>

26. Parasuraman R, Julian K, AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;

13(Suppl 4):S327-36.

<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12124>

27. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:5744-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00402-12>