

# Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -Laktamaz Üreten *Escherichia coli*'nin Etken Olduğu Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

*Evaluation of Risk Factors in Community-Acquired Urinary Tract Infections Caused by Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Escherichia coli*

Mehmet Kara , Habibe Tülin Elmaslar-Mert , Figen Kuloğlu , Filiz Akata 

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmada genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli*'ye bağlı toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ'ler)'nda risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu kökenlerin antibiyotiklere direnç oranlarının saptanması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde 1 Ocak 2008-1 Ocak 2018 tarihleri arasında ÜSİ tanısıyla izlenen ve idrar kültüründe *E. coli* üremesi olan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. İdrar kültüründe GSBL-pozitif *E. coli* üreyen hastalar olgu grubunu, GSBL-negatif *E. coli* üreyen hastalar kontrol grubunu oluşturmuştur.

**Bulgular:** Çalışmaya 346 hastada saptanan 379 ÜSİ atağı dahil edildi. GSBL-pozitif *E. coli* üremesi olan 117 (%30.9) atak olgu grubunu, GSBL-negatif *E. coli* üremesi olan 262 (%69.1) atak kontrol grubunu oluşturdu. Tek değişkenli analizlerde genç yaş (olgu grubunda ortalama  $62 \pm 19.6$  yıl; kontrol grubunda  $68 \pm 19.4$  yıl), bir solid organda malignite, üriner patolojiler, üriner kateterizasyon, son altı ayda ürolojik işlem öyküsü, son üç ayda hastanede yatış öyküsü, son üç ayda antibiyotik kullanımı ve tekrarlayan ÜSİ, GSBL üretimi açısından anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Çok değişkenli analizlerde bir solid organda malignite (OR: 2.267; GA: 1.205-4.266;  $p=0.011$ ), üriner kateterizasyon (OR: 2.266; GA: 1.186-4.330;  $p=0.013$ ), son üç ay içinde antibiyotik kullanımı (OR: 5.050; GA: 3.038-8.395;  $p=0.000$ ) GSBL üretimi açısından bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Olgu grubunda ampirik tedavi etkinliği daha düşük oranda saptanırken, hastanede yatış süresi daha uzun bulundu. *E. coli* kökenlerinin fosfomisin ve nitrofurantoin dışındaki antibiyotiklere direnç oranlarının yük-

## Abstract

**Objective:** The objective of this study was to determine the risk factors in community-acquired urinary tract infections (UTIs) caused by extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*, and antibiotic resistance rates in these strains.

**Methods:** Patients who had been admitted to the Trakya University Health Center for Medical Research and Practice Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department with the diagnosis of UTI from January 1, 2008 through January 1, 2018 and had *E. coli* growth in urine culture were analyzed retrospectively. Patients who had ESBL-positive *E. coli* growth in their urine cultures were the case group and patients with the ESBL-negative *E. coli* growth in their urine cultures were the control group.

**Results:** In the study, 379 UTI episodes were detected in 346 patients. There were 117 (30.9%) episodes in the case group and 262 (69.1%) episodes in the control group. In univariate analysis, young age (approximately  $62 \pm 19.6$  years in the case group,  $68 \pm 19.4$  years in the control group), malignancy in a solid organ, urinary pathologies, urinary catheterization, history of urological procedure in the last six months, history of hospitalization in the last three months, history of antibiotic use in the last three months and recurrent UTI were statistically significant for ESBL production ( $p < 0.05$ ). In multivariate analysis, malignancy in a solid organ (OR: 2.267; CI: 1.205-4.266;  $p=0.011$ ), urinary catheterization (OR: 2.266; CI: 1.186-4.330;  $p=0.013$ ), and antibiotic use in the last three months (OR: 5.050; CI: 3.038-8.395;  $p=0.000$ ) were found to be the independent risk factors for ESBL production. Empirical treatment effectiveness rate was lower and hospital stay was longer in the case group. *E. coli* strains were found to have higher resistance rates to antibiotics other

**ORCID iDs of the authors:** M.K. 0000-0002-6486-4372; H.T.E.M. 0000-0002-3421-7860; F.K. 0000-0001-8550-415X; F.A. 0000-0001-8036-1612

**Cite this article as:** Kara M, Elmaslar-Mert HT, Kuloğlu F, Akata F [Evaluation of risk factors in community acquired urinary tract infections caused by extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*]. *Klinik Derg.* 2020; 33(1): 55-61. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Mehmet Kara, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye  
E-posta/E-mail: mehmetkara88@hotmail.com

(Geliş / Received: 30 Ekim / October 2019; Kabul / Accepted: 19 Ocak / January 2020)

DOI: 10.5152/kd.2020.11

sek olduğu ve ÜSİ'lerin ampirik tedavisinde kullanılmalarının uygun olmadığı saptandı.

**Sonuçlar:** Toplumdan gelen hastada GSBL üretimi açısından risk faktörlerinin ve antibiyotik direnç oranlarının bilinmesi, hem ÜSİ'lerin ampirik tedavi başarısını artıracak, hem de gereksiz antibiyotik kullanımını azaltacaktır.

*Klimik Dergisi 2020; 33(1): 55-61.*

**Anahtar Sözcükler:** *Escherichia coli*, genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar, üriner sistem infeksiyonları, risk faktörleri.

than fosfomycin and nitrofurantoin and they were not suitable for empirical treatment of UTIs.

**Conclusions:** Knowing the risk factors and antibiotic resistance rates in terms of ESBL production in the community patients will both increase the empirical treatment success of UTIs and reduce unnecessary antibiotic use.

*Klimik Dergisi 2020; 33(1): 55-61.*

**Key Words:** *Escherichia coli*, extended spectrum  $\beta$ -lactamases, urinary tract infections, risk factors.

## Giriş

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ'ler) sık görülen toplum kaynaklı infeksiyonlardır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). Asemptomatik bakteriüri, sistit gibi hafif seyirli infeksiyonlara neden olabileceği gibi pyelonefrit, sepsis, septik şok gibi ölüme neden olabilecek klinik tablolara yol açabilir (3). ÜSİ'lerin tüm klinik tablolarında en sık saptanan etken *Escherichia coli*'dir (4). Bu durum özellikle toplum kaynaklı ÜSİ'ler için ampirik tedavi seçiminde *E. coli*'nin göz önüne alınmasını gerektirmektedir (2). 1980'lerin başında önce hastane ortamında, daha sonra bakım evlerinde ve 2000'li yıllardan sonra toplum kaynaklı infeksiyonlarda saptanmaya başlanan genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL) üreten *E. coli* suşlarının varlığı, toplum kaynaklı ÜSİ tedavisinde soruna neden olmaktadır (5,6). Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar; birinci ve üçüncü kuşak sefalosporinleri, geniş spektrumlu penisilinleri ve aztreonamı etkileyerek antibiyotik direncine neden olmaktadır (7).

Günümüzde GSBL üreten *E. coli* infeksiyonlarının tedavisinde karbapenem tercih edilmektedir (8). Artan karbapenem kullanımı ise karbapeneme dirençli suşların seçilmesine ve karbapeneme dirençli mikroorganizmaların infeksiyonlarının artmasına neden olmaktadır (6).

Çalışmamızda toplum kaynaklı *E. coli*'ye bağlı ÜSİ'lerde GSBL üretimine neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi ve idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Risk faktörlerinin bilinmesinin ÜSİ tedavisinde başarı oranlarını artıracığı ve akılcı antibiyotik kullanımına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. *E. coli* suşlarının antibiyotik direnç oranlarının bilinmesi ise ampirik tedavi seçiminde yol gösterici olacaktır.

## Yöntemler

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde 1 Ocak 2008-1 Ocak 2018 tarihleri arasında ÜSİ tanısıyla izlenen, idrar kültüründe *E. coli* üremesi olan 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı. Hastane otomasyon ve hasta kayıt dosyalarından olgular belirlendikten sonra, gerekli bilgiler standard hasta formlarına kayıt edildi.

İdrar kültüründe birden fazla etken üreyen hastalar, hastane kaynaklı ÜSİ olguları (relaps olguları hariç), karbapenem-pozitif *E. coli* üreyen olgular, takiplerinde ÜSİ dışında infeksiyon odağı saptanan olgular ve verilerine ulaşılamayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

GSBL üreten *E. coli* üremesi olan hastalar olgu grubunu, GSBL üretmeyen *E. coli* üremesi olan olgular kontrol grubunu oluşturdu. Tekrarlayan ÜSİ atağı olan olgularda her bir atak için ayrı form dolduruldu.

**Tanımlar:** Pyelonefrit, yan ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti, ateş, bulantı ve kusmayla karakterize akut böbrek infeksiyonu olarak (9,10); sistit ise dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma hissi ve suprapubik hassasiyetle karakterize sendrom olarak kabul edildi (9).

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference'ın 1992'de tanımladığı "systemic inflammatory response syndrome" (SIRS) kriterlerinden 2 veya daha fazlasının karşılanması, sepsis olarak; sepsisteki hastada sistolik kan basıncının <90 mmHg ve intravenöz sıvı tedavisine yanıt alınmaması ise septik şok olarak değerlendirildi (11).

Bir yıl içerisinde bir veya daha fazla ÜSİ atağı geçiren hastalarda, ikinci ve sonraki ataklar tekrarlayan ÜSİ olarak tanımlandı. Tedavisi tamamlandıktan sonraki iki hafta içerisinde aynı etkenle tekrarlayan ÜSİ olan hastalar relaps kabul edildi. Tedavi tamamlandıktan sonra farklı bir etkenle veya aynı etkenle iki haftayı aşan bir süre sonra tekrarlayan ÜSİ olan hastalar reinfeksiyon kabul edildi.

Hastalar hastaneye yattıktan sonra idrar kültürü sonuçlanmadan önce başlanan tedavi ampirik tedavi olarak tanımlandı. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık sonucu başlanan ampirik tedaviye duyarlıysa 'ampirik tedavi etkin', dirençliyse 'ampirik tedavi etkin değil' şeklinde tanımlandı. Hastaların hastaneye kabul edildikten sonraki 14 gün içinde vefat etmesi ölüm, hastanın tedavisini tamamlayarak taburcu olması şifa olarak tanımlandı. Takiplerinde herhangi bir nedenle yoğun bakım ihtiyacı gelişip 14 günü geçen bir süre içerisinde vefat eden hastalar, mortalite değerlendirilirken değerlendirme dışı bırakıldı.

**Mikrobiyolojik incelemeler:** *E. coli* izolatların antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL fenotipleri VITEK® 2 Compact (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) sistemiyle belirlendi. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre, dirençli ve ara değer olan sonuçlar "dirençli", duyarlı olan sonuçlar "duyarlı" şeklinde kabul edildi.

**İstatistiksel değerlendirme:** İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS Statistics for Windows. Version 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testiyle incelendikten sonra normal dağılıma uymadığı için gruplar arası kıyaslamalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

**Tablo 1. Olgu ve Kontrol Gruplarının Tek Değişkenli Analiz Sonuçlarına Göre Karşılaştırması**

Özellikler	Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -Laktamaz		p Değeri
	Pozitif (n= 117) Sayı (%)	Negatif (n=262) Sayı (%)	
Yaş, ortalama yıl	62±19.6	68±19.4	0.034*
Cinsiyet (Erkek)	58 (49.6)	105 (40.1)	0.085 <sup>†</sup>
Diabetes mellitus	34 (29.1)	72 (27.5)	0.752 <sup>†</sup>
Hipertansiyon	48 (41)	124 (47.3)	0.255 <sup>†</sup>
Solid organda malignite	35 (29.9)	27 (10.3)	0.000 <sup>†</sup>
Hematolojik malignite	1 (0.9)	6 (2.3)	0.444 <sup>‡</sup>
Demans	2 (1.7)	18 (6.9)	0.038 <sup>†</sup>
Serebrovasküler hastalık	14 (12)	41 (15.6)	0.347 <sup>†</sup>
İmmünoşüpresif ilaç kullanımı	12 (10.3)	13 (5)	0.055 <sup>†</sup>
Kronik akciğer hastalığı	6 (5.1)	14 (5.3)	0.931 <sup>†</sup>
Kronik karaciğer yetmezliği	2 (1.7)	2 (0.8)	0.590 <sup>‡</sup>
Kronik böbrek yetmezliği	20 (17.1)	47 (17.9)	0.842 <sup>†</sup>
Alt bezi kullanımı	27 (23.1)	49 (18.7)	0.326 <sup>†</sup>
Parkinson hastalığı	0 (0)	9 (3.4)	0.062 <sup>‡</sup>
Üriner patoloji	65 (55.6)	104 (39.7)	0.004 <sup>†</sup>
Benign prostat hipertrofisi <sup>†</sup>	21 (36.2)	47 (44.8)	0.289 <sup>†</sup>
Üreter darlığı	12 (10.3)	7 (2.7)	0.002 <sup>†</sup>
Üretra darlığı	2 (1.7)	4 (1.5)	1.000 <sup>‡</sup>
Nörojen mesane	19 (16.2)	12 (4.6)	0.000 <sup>†</sup>
Ürolityaz	24 (20.5)	38 (14.5)	0.144 <sup>†</sup>
Üriner inkontinans	11 (9.4)	11 (4.2)	0.045 <sup>†</sup>
Üriner kateterizasyon	34 (29.1) <sup>§</sup>	28 (10.7)	0.000 <sup>†</sup>
Mesane kateterizasyonu	13 (11.1)	14 (5.3)	0.044 <sup>†</sup>
İntermitan kateterizasyon	6 (5.1)	6 (2.3)	0.201 <sup>†</sup>
Üreteral kateter	9 (7.7)	3 (1.1)	0.002 <sup>‡</sup>
Nefrostomi	4 (3.4)	1 (0.4)	0.033 <sup>‡</sup>
Ürostomi	1 (0.9)	1 (0.4)	0.523 <sup>‡</sup>
Sistostomi	2 (1.7)	3 (1.1)	0.646 <sup>‡</sup>
Son altı ayda ürolojik işlem varlığı	27 (23.1)	16(6.1)	0.000 <sup>†</sup>
Son üç ayda hastanede yatış öyküsü	47 (40.2)	46(17.6)	0.000 <sup>†</sup>
Son üç ayda antibiyotik kullanımı	69 (59)	48 (18.3)	0.000 <sup>†</sup>
Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu	34 (29.1)	27 (10.3)	0.000 <sup>†</sup>
Reinfeksiyon	28 (23.9)	27(10.3)	0.001 <sup>†</sup>
Relaps	6 (5.1)	0 (0)	0.001 <sup>†</sup>
Sepsis	67 (57.3)	174 (66.4)	0.087 <sup>†</sup>
Septik şok	4 (3.4)	11 (4.2)	1.000 <sup>‡</sup>
Bakteriyemi	32 (27.4)	71 (27.1)	0.960 <sup>†</sup>
Ampirik tedavi etkin değil	40 (34.2)	7 (2.7)	0.000 <sup>†</sup>
Yatış süresi (ortalama gün)	14±5.05	8±4.8	0.000*
Ölüm	0 (0)	5 (1.9)	0.329 <sup>†</sup>

\*Mann-Whitney U testi. <sup>†</sup>Pearson  $\chi^2$  testi. <sup>‡</sup>Fisher'in kesin testi. <sup>§</sup>Bir hastada hem üreteral kateter hem de nefrostomi var. <sup>†</sup>Sadece erkek hastalar.

Niteliksel verilerde Pearson  $\chi^2$  ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. İkili kıyaslamalarda anlamlılık düzeyi  $p \leq 0.10$  bağımsız değişkenler alınarak, GSBL pozitifliğine etkisi olan risk faktörlerinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizinden yararlanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans ve yüzdelele medyan (minimum-maksimum) değerleri ve aritmetik ortalama  $\pm$  standard sapma verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak seçildi.

## Bulgular

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde 1 Ocak 2008-1 Ocak 2018 tarihleri arasında idrar kültüründe *E. coli* üremesi olan ve ÜSİ tanısı alan 346 hastada, 379 ÜSİ atağı çalışmaya alındı. İdrar kültüründe GSBL-pozitif *E. coli* üremesi olan 117 (%30.9) atak, olgu grubunu; GSBL-negatif *E. coli* üremesi olan 262 (%69.1) atak, kontrol grubunu oluşturdu.

Olgu grubundaki hastaların yaş ortalaması 62±19.6 yıl; kontrol grubunun yaş ortalaması 68±19.4 yıl saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.034$ ). Tek değişkenli analizlerde solid organda malignite, üriner patoloji varlığı, üriner kateterizasyon, son altı ayda ürolojik işlem öyküsü, son üç ayda hastanede yatış öyküsü, son üç ayda antibiyotik kullanımı öyküsü ve tekrarlayan ÜSİ, GSBL-pozitif *E. coli*'nin etken olduğu ÜSİ gelişimi açısından risk faktörleri olarak saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

Kontrol grubundaki hastalarda demans daha fazla saptandı ( $p=0.038$ ) (Tablo 1).

Üriner patolojiye sahip ataklar, patolojinin yeri ve türüne göre sınıflandı ve gruplar karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizlerde üreter darlığı, nörojenik mesane disfonksiyonu ve üriner inkontinans olgu grubunda daha fazla saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1). Olgu ve kontrol grupları üriner kateterizasyon şekilleri açısından karşılaştırıldığında, tek değişkenli analiz sonuçlarına göre mesane kateterizasyonu, üreteral kateter varlığı ve nefrostomi olgu grubunda daha fazla saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1). Tekrarlayan ÜSİ olgu grubundaki atakların %23.9'unda, kontrol grubundaki atakların %10.3'ünde reinfeksiyon şeklindeydi ( $p=0.001$ ). Relaps gözlenen hastaların tamamı olgu grubunda (%5.1) saptandı (Tablo 1).

Olgu ve kontrol gruplarının çok değişkenli analiz sonuçları değerlendirildiğinde, solid organ malignitesi varlığı (OR: 2.267; GA: 1.205-4.266;  $p=0.011$ ), üriner kateterizasyon (OR: 2.266; GA: 1.186-4.330;  $p=0.013$ ), son üç ayda antibiyotik kullanımı (OR: 5.050; GA: 3.038-8.395;  $p=0.013$ ), GSBL-pozitif *E. coli*'nin etken olduğu ÜSİ gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak saptandı (Tablo 2).

Gruplar sepsis, septik şok ve bakteriyemi açısından karşılaştırıldığında sonuçlar benzerdi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1). Hastalara başlanan ampirik tedavi, olgu grubunda atakların %34.2'sinde, kontrol grubunda atakların %2.7'sinde etkili değildi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1). Hastanede yatış süresi olgu grubunda ortalama 14±5.05 gün, kontrol grubunda ise 8±4.8 gün saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1). Tüm olgular içinde sadece 5 (%1.3) hasta kaybedildi; mortalite açısından gruplar benzerdi ( $p=0.329$ ) (Tablo 1).

Ataklar antibiyotik duyarlılıklarına göre karşılaştırıldığında, olgu ve kontrol grupları için amoksisilin-klavulanik asid

**Tablo 2. Olgu ve Kontrol Gruplarının Çok Değişkenli Analiz Sonuçlarına Göre Karşılaştırması**

Risk Faktörü	"Odds" Oranı	Güven Aralığı	p Değeri
Malignite	2.267	1.205-4.266	0.011
Üriner kateterizasyon	2.266	1.186-4.330	0.013
Son üç ayda antibiyotik kullanımı	5.050	3.038-8.395	0.013

**Tablo 3. Olgu ve Kontrol Gruplarının Antibiyotik Duyarlılık Oranları**

Antibiyotik	Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -Laktamaz		p Değeri
	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	
Amoksisilin-klavulanik asid	19 (16.4)	201 (77.6)	0.000*
Piperasilin-tazobaktam	70 (66.7)	221 (91.3)	0.000*
Siprofloksasin	19 (17.8)	191 (80.9)	0.000*
Levofloksasin	7 (18.4)	50 (74.6)	0.000†
Trimetoprim-sülfametoksazol	35 (29.9)	193 (74.8)	0.000†
Fosfomisin	23 (100)	56 (98.2)	1.000*
Nitrofurantoin	50 (87.7)	117 (95.1)	0.117*

\*Fisher'in kesin testi, †Pearson  $\chi^2$  testi.

duyarlılığı sırasıyla %16.4 ve %77.6; piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %66.7 ve %91.3; siprofloksasin duyarlılığı %17.8 ve %80.9; levofloksasin duyarlılığı %18.4 ve %74.6; trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) duyarlılığı %29.9 ve %74.8; fosfomisin duyarlılığı %100 ve %98.2; nitrofurantoin duyarlılığı %87.7 ve %95.1 olarak saptandı (Tablo 3).

### İrdeleme

ÜSİ'ler toplum ve hastanede yatan hastalarda sık gözlenen infeksiyonlardandır. Ülkemizde yapılmış bir çalışma, ÜSİ nedeniyle hastaneye başvuru sayısının, hipertansiyon, kalp ve akciğer hastalıkları ve üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra beşinci sırada yer aldığını ve tüm başvurular için %4.5'inin ÜSİ olarak değerlendirildiğini göstermiştir (12).

ÜSİ tüm yaş gruplarında, kadın hastalarda daha sık olup, genç ve seksüel olarak aktif kadınlarda insidans çok daha yüksekken, artan yaşla birlikte kadın/erkek oranı azalmaktadır (4). Çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde ÜSİ'nin, kadınlarda erkeklere göre daha genç yaşta ortaya çıktığı saptanmıştır.

ÜSİ'nin tüm klinik şekillerinde en sık etken *E. coli*'dir (13,14). GSBL üretimiyle birlikte *E. coli* suşlarında artan antibiyotik direnci, ÜSİ'nin ampirik tedavisinde sorunlara yol açmaktadır. Günümüzde GSBL'nin bilinen en iyi tedavi seçeneği karbapenemlerdir (15). Bu durum ÜSİ'de, GSBL risk faktörlerinin araştırılmasına neden olmaktadır.

GSBL üretimi açısından risk faktörlerini değerlendiren çalışmaların sonuçları, genellikle ileri yaşın GSBL'ye bağlı ÜSİ riskini artırdığı yönündedir (16-18). İspanya'da 2013-2015 yılları arasında Artero ve arkadaşları (6) tarafından yapılan

çalışmada ise GSBL-pozitif ve GSBL-negatif gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hastanemizde 2007-2008 yıllarında Durmuş ve arkadaşları (19) tarafından yapılan idrar kültüründe *E. coli* ve *K. pneumoniae* üreyen hastaların değerlendirildiği çalışmada da GSBL-pozitif ve negatif gruplar arasında yaş açısından bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise GSBL-pozitif grupta ortalama yaş GSBL-negatif gruba göre daha düşük saptandı. Bu sonuç komplike pyelonefrit olgularının çalışma grupları içerisindeki yüksek oranından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca malignite gibi sık hastaneye yatış gerektiren hastalıkları olmayan ileri yaşa ulaşabilen hastalar, genellikle antibiyotik kullanımı gerektirmeyen demans ve serebrovasküler hastalık gibi komorbiditelere sahiptirler. Çalışmamızda yaş ortalamasıyla ilgili sonucun literatüre yeni bir bakış açısı getirmesi nedeniyle önemli olduğunu düşünüyoruz.

Üriner sistem infeksiyonlarında GSBL risk faktörleri değerlendirilirken hastaların altta yatan hastalıkları sık araştırılan bir konudur. Hastanemizde 2007-2008 yıllarında Durmuş ve arkadaşları (19) tarafından yapılan çalışmada malignite ve nörolojik disfonksiyon, GSBL için risk faktörü olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise diabetes mellitus, hipertansiyon, hematolojik malignite, serebrovasküler hastalık, immünoşüpresif ilaç kullanımı, GSBL için risk faktörü saptanmazken; solid organda malignite varlığı olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı. Lojistik regresyon analizi sonucunda da solid organda malignite varlığının GSBL için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Bu durumun nedeni malignite hastalarının sık hastaneye yatması, antibiyotik kullanımı ve girişimsel işlemlerin uygulanması olabilir. İlginç bir şekilde çalışmamızda demans varlığı, GSBL-negatif grupta daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu durumun nedeni, bu hasta grubunda fekal inkontinans, hijyen eksikliği, alt bezi kullanımı gibi nedenlerle üriner sistemin fekal kontaminasyonu sonucu kendi floralarıyla sık infekte olmalarıdır.

Üriner sistemde anatomik ve fonksiyonel yetmezlik oluşturan patolojilerin GSBL'nin etken olduğu ÜSİ için risk faktörü olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (17,20-25). Çalışmamızda olgu grubunda üriner patoloji varlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı ( $p=0.004$ ).

Çalışmamızda üriner patolojiler, patolojinin yerine ve türüne göre alt gruplara ayrıldığında üreter darlığı, nörojenik mesane disfonksiyonu varlığı ve üriner inkontinans istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde olgu grubunda daha yüksek saptandı. Retrospektif bir çalışmada nörojenik mesane varlığının GSBL açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır (26). Bu sonuçlar nörojenik mesane disfonksiyonu olan hastalarda GSBL-pozitif *E. coli* riskinin varlığını ortaya koymaktadır.

Üriner kateterizasyon varlığı, GSBL-pozitif *Enterobacteriaceae*'ye bağlı ÜSİ risk faktörü olarak birçok çalışmada değerlendirilmiş ve üriner kateter varlığının GSBL riskini 2-4 kat artırdığı saptanmıştır (17,18,23-29). Çalışmamızda lojistik regresyon analizinde, üriner kateterizasyonun GSBL riskini 2.2 kat artırdığının saptanması literatürle uyumludur.

GSBL üreten suşlarla gelişen infeksiyonlar başlangıçta özellikle hastanede kazanılan infeksiyonlar şeklinde ortaya

çıkışlardır. *E. coli*'ye bağlı ÜSİ olgularının değerlendirildiği bir çalışmada son bir yıl içerisinde farklı sağlık merkezlerine yapılan başvuru sayısı arttıkça GSBL riskinin aynı oranda arttığı saptanmıştır ve bu bulgu GSBL'nin hastaneden kazanılan bir enfeksiyon olduğunun kanıtı olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada hastanede yatış öyküsü etkenin izole edildiği tarihe ne kadar yakınsa GSBL riskinin de o kadar arttığı saptanmıştır (30). Köksal ve arkadaşları (23) tarafından yapılan çalışmada da invazif ürolojik işlem öyküsü olan hastalarda çok değişkenli analizlerde GSBL riskinin 3.2 kat arttığı saptanmıştır. Literatürde bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da vardır (17,31). Günümüzde toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da GSBL üreten bakterilerin varlığı çalışmalar arasındaki farklılığın sebebi olabilir. Çalışmamızda hem son altı ayda ürolojik cerrahi veya invazif girişimsel işlem varlığı hem de son üç ay içerisinde hastanede yatış öyküsü tek değişkenli analizde olgu grubunda daha yüksek saptanmıştır.

Önceden antibiyotik kullanımı varlığının GSBL'nin etken olduğu ÜSİ üzerindeki etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (20,32). Calbo ve arkadaşları (22) tarafından yapılan çalışmada öncesinde sefuroksim kullanımı öyküsü varlığının, GSBL'ye bağlı ÜSİ riskini artırdığı saptanmıştır. Ena ve arkadaşları (18) tarafından yapılan çalışmada son bir ayda florokinolon kullanımının GSBL-pozitif *E. coli*'ye bağlı ÜSİ riskini 12.9 kat artırdığı saptanırken, üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu bir şekilde son üç ay içinde antibiyotik kullanımının GSBL riskini 5 kat artırdığı saptandı. Çalışmamızda verilerin eksikliği nedeniyle kullanılan antibiyotik alt grupları açısından değerlendirme yapılmadı.

Çalışmamızda olgu ve kontrol grupları tekrarlayan ÜSİ atakları açısından değerlendirildiğinde; olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tekrarlayan ÜSİ olguları daha yüksek saptandı. Literatüre bakıldığında, tekrarlayan ÜSİ varlığının GSBL riskini 5.6 kat artırdığı görülmüştür (20,24,33). Bu bulgular tekrarlayan ÜSİ olgularında GSBL-pozitif *E. coli*'nin etken olma ihtimalinin yüksek olduğunu ve ampirik tedavi seçiminde göz önüne alınması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda ampirik olarak başlanan tedavinin olgu grubunda daha az oranda etkili tedavi olduğu saptandı. Literatürde de benzer sonuçlar söz konusudur (25,26,34).

Maliyet analizlerini değerlendiren çalışmalarda, GSBL-pozitif *E. coli*'ye bağlı ÜSİ olgularında hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (31,35-38). Bizim çalışmamızda da olgu grubunda ortalama hastanede yatış süresi daha uzun saptandı. Bunun nedeni etkili ampirik tedavi oranının GSBL-pozitif grupta daha düşük olması ve çoklu ilaç direnci nedeniyle ayaktan oral tedaviye geçilememesidir.

Ülkemizden iki çalışmada amoksisilin-klavulanik asid direnci GSBL-pozitif *E. coli* suşlarında %76-80.3, GSBL-negatif *E. coli* suşlarında %13-23.2 saptanmıştır (23,24). İspanya'da yapılan çalışmada ise amoksisilin-klavulanik asid direnci GSBL-pozitif *E. coli* suşlarında %45.7, GSBL-negatif *E. coli* suşlarında %12.5 saptanmıştır (25). Çalışmamızda GSBL-pozitif grupta amoksisilin-klavulanik asid direnci %83.6 saptanırken GSBL-negatif grupta %22.4 saptandı. Her iki grupta

da amoksisilin-klavulanik asid direnç oranları yüksek olup ampirik tedavide kullanılması uygun değildir.

Çalışmaya alınan *E. coli* suşlarında piperasilin-tazobaktam direnci GSBL-pozitif suşların %33.3'ünde, GSBL-negatif suşların %8.7'sinde saptandı. Ülkemizden başka bir çalışma ve hastanemizde önceki yıllarda yapılan çalışmalara bakıldığında sonuçlar bizim çalışmamıza benzerdi (19,23). Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya-Pasifik bölgesi çalışmalarına bakıldığında hem GSBL-pozitif *E. coli* hem de GSBL-negatif *E. coli* için piperasilin-tazobaktam direncinin ülkemizde bir miktar daha yüksek olduğu söylenebilir (39,40).

Siprofloksasin direnci, çalışmamızda GSBL-pozitif grupta %82.2, GSBL-negatif grupta %19.1 saptandı. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda siprofloksasin direnci GSBL-pozitif grupta %71-84, GSBL-negatif grupta %22.3-23 saptanmıştır (23,24,41). Avrupa ve Kuzey Amerika SMART çalışmasında siprofloksasin direnci GSBL-pozitif *E. coli* suşlarında %93.1/80.2 (Kuzey Amerika/Avrupa), GSBL-negatif *E. coli* suşlarında %30.5/22.9 (Kuzey Amerika/Avrupa) saptanmıştır (39). Asya-Pasifik çalışmasında ise siprofloksasin direnci 2012 yılında toplum kökenli GSBL-pozitif *E. coli* suşlarında %84.6, GSBL-negatif *E. coli* suşlarında %27.1 saptanmıştır (40).

Köksal ve arkadaşları (23) tarafından yapılan çalışmada TMP-SXT direnci GSBL-pozitif grupta %54.5, GSBL-negatif grupta %18.8 saptanırken; Kurt Azap ve arkadaşları (24) tarafından yapılan çalışmada GSBL-pozitif grupta %69, GSBL-negatif grupta %39 saptanmıştır. İspanya'da Briongos-Figuero ve arkadaşları (38) tarafından yapılan çalışmada GSBL-pozitif *E. coli*'de TMP-SXT direnci %60.5 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda TMP-SXT direnci GSBL-pozitif suşlarda %70.1, GSBL-negatif suşlarda %25.2'dir.

Fosfomisin alt üriner sistemde tek doz kullanım sonrası 48-72 saat süren etkisi ve çoklu dirençli *Enterobacteriaceae* suşlarında dahi etkili olması nedeniyle önemli bir seçenektir (42). CLSI tarafından önerilen antibiyotik duyarlılık testi yöntemi agar dilüsyon yöntemidir (43). Bizim çalışmamızda, otomatize sistemle yapılan duyarlılık sonuçlarına göre 80 *E. coli* atağında fosfomisin duyarlılığı araştırılmış ve sadece bir adet GSBL-negatif suşa tetra direnç saptanmıştır. Ülkemizde Pullukçu ve arkadaşları (44) tarafından GSBL-pozitif *E. coli*'ye bağlı ÜSİ olgularının değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmaya alınan suşların tamamı siprofloksasin ve trimetoprim sulfametoksazole dirençliken, fosfomisine duyarlı saptanmıştır. Köksal ve arkadaşları (23) tarafından yapılan çalışmada fosfomisin direnci GSBL-pozitif grupta %6.1, GSBL-negatif grupta %0.9 saptanmıştır. Durmaz ve arkadaşları (45) tarafından yapılan çalışmada fosfomisin direnci GSBL-pozitif grupta %7.5 iken, GSBL-negatif grupta %0 saptanmıştır. Sonuçlar fosfomisinin alt üriner sistem enfeksiyonunun ayaktan tedavisinde uygun bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Nitrofurantoin alt ÜSİ tedavisi için diğer bir seçenektir. Ülkemizden Soydan ve arkadaşları (46) tarafından yapılan çalışmada GSBL-pozitif *E. coli* suşlarının %80'i, GSBL-negatif suşların %90.6'sı nitrofurantoin duyarlı saptanmıştır. Köksal ve arkadaşları (23) tarafından yapılan çalışmada ise GSBL-pozitif suşların %13.6'sı, GSBL-negatif suşların %5.4'ü nitrofurantoin dirençlidir. İspanya'da Briongos-Figuero ve arkadaşları (38) tarafından yapılan çalışmada GSBL-pozitif *E.*

*coli*'de nitrofurantoin direnci %6.5 saptanmıştır. Fransa'da Martin ve arkadaşları (16) tarafından yapılan çalışmada ise toplum kökenli GSBL-pozitif izolatların %95.4'ü, GSBL-negatif izolatların %98.9'u duyarlı saptanmıştır. Sonuçlarımız ülkemizdeki çalışmalarla benzer fakat Avrupa'ya göre direnç oranlarımız yüksektir. Yine de bölgemizde nitrofurantoin alt üriner sistem enfeksiyonu tedavisindeki yerini korumaktadır.

Sonuç olarak, toplumdaki hastada GSBL üretimi açısından risk faktörlerinin ve antibiyotik direnç oranlarının bilinmesi hem ÜSİ'nin ampirik tedavi başarısını artıracak, hem de gereksiz antibiyotik kullanımını azaltacaktır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

- Lee CH, Lee YT, Kung CH, *et al.* Risk factors of community-onset urinary tract infections caused by plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015; 48(3): 269-75. [CrossRef]
- Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet.* 2015; 385(9981): 1949-56. [CrossRef]
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13(5): 269-84. [CrossRef]
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014; 28(1): 1-13. [CrossRef]
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.0 July 2017 [Internet]. Basel: EUCAST [erişim 30 Ekim 2019]. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_170711.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf).
- Artero A, Esparcia A, Alberola J, Madrazo M, Nogueira JM, Eiros JM. Prospective cohort study of risk factors for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary tract infections in elderly patients admitted to hospital. *Int J Clin Pract.* 2017; 71(9): 10.1111/ijcp.13001. [CrossRef]
- Gündeş S, Vahaboğlu H. Hastane kökenli çoklu dirençli Enterobacteriaceae enfeksiyonlarına yaklaşım. In: Arman D, Vahaboğlu H, eds. *Dirençli Mikroorganizma Enfeksiyonlarına Yaklaşım*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009: 161-9.
- Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* 2010; 122(6): 7-15. [CrossRef]
- Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 886-913.
- Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012; 366(11): 1028-37. [CrossRef]
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992; 101(6): 1644-55. [CrossRef]
- Unsal A, Ayranci U, Cevik AA, Metintas S, Arslantas D, Unluoglu I. Use of emergency departments by elderly patients in a city of Western Turkey. *Eur J Emerg Med.* 2007; 14(3): 125-9. [CrossRef]
- Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am.* 2008; 35(1): 1-12. [CrossRef]
- 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(5): e103-e20. [CrossRef]
- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18(4): 657-86. [CrossRef]
- Martin D, Fougnot S, Grobost F, *et al.* Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in community-onset urinary tract infections in France in 2013. *J Infect.* 2016; 72(2): 201-6. [CrossRef]
- Savatmongkorngul S, Poowarattanawiwit P, Sawanyawisuth K, Sittichanbuncha Y. Factors associated with extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infection at hospital emergency department, Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2016; 47(2): 227.
- Ena J, Arjona F, Martínez-Peinado C, Del Mar López-Perezagua M, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology.* 2006; 68(6): 1169-74. [CrossRef]
- Durmuş G, Kuloğlu F, Akata F. Üst üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen hastalarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimine neden olan risk faktörlerinin araştırılması. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2014; 34(1): 1-8. [CrossRef]
- Alcantar-Curiel MD, Alpuche-Aranda CM, Varona-Bobadilla HJ, *et al.* Risk factors for extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* urinary tract infections in a tertiary hospital. *Salud Publica Mex.* 2015; 57(5): 412-8. [CrossRef]
- Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr.* 2013; 163(5): 1417-21. [CrossRef]
- Calbo E, Román V, Xercavins M, *et al.* Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(4): 780-3. [CrossRef]
- Köksal E, Tulek N, Sonmezer MC, *et al.* Investigation of risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Investig Clin Urol.* 2019; 60(1): 46-53. [CrossRef]
- Kurt Azap Ö, Arslan H, Şerefhanoglu K, *et al.* Risk factors for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(2): 147-51. [CrossRef]
- García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, *et al.* Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram. *Scand J Urol.* 2018; 52(1): 70-5. [CrossRef]
- Goyal D, Dean N, Neill S, Jones P, Dascomb K. Risk factors for community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections-a retrospective study of symptomatic urinary tract infections. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6(2): ofy357. [CrossRef]
- Al-Jamei SA, Albsoul AY, Bakri FG, Al-Bakri AG. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *E. coli* in urinary tract infections: a two-center, cross-sectional study of prevalence, genotypes and risk factors in Amman, Jordan. *J Infect Public Health.* 2019; 12(1): 21-5. [CrossRef]

28. Ranjan Dash N, Albataineh MT, Alhourani N, *et al.* Community-acquired urinary tract infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organisms in United Arab Emirates. *Travel Med Infect Dis.* 2018; 22: 46-50. [CrossRef]
29. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, *et al.* Community-onset bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: Risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(1): 40-8. [CrossRef]
30. Søggaard M, Heide-Jørgensen U, Vandenbroucke JP, Schönheyder HC, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Risk factors for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary tract infection in the community in Denmark: A case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(12): 952-60. [CrossRef]
31. Lee H, Han SB, Kim JH, Kang S, Durey A. Risk factors of urinary tract infection caused by extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in emergency department. *Am J Emerg Med.* 2018; 36(9): 1608-12. [CrossRef]
32. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrysome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: A case-control study. *Int J Infect Dis.* 2017; 55:16-9. [CrossRef]
33. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: An increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection.* 2011; 39(4): 333-40. [CrossRef]
34. Almomani BA, Hayajneh WA, Ayoub AM, Ababneh MA, Al Momeni MA. Clinical patterns, epidemiology and risk factors of community-acquired urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase producers: A prospective hospital case-control study. *Infection.* 2018; 46(4): 495-501. [CrossRef]
35. Esteve-Palau E, Solande G, Sánchez F, *et al.* Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study. *J Infect.* 2015; 71(6): 667-74. [CrossRef]
36. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. *J Hosp Med.* 2014; 9(4): 232-8. [CrossRef]
37. Osthoff M, McGuinness SL, Wagen AZ, Eisen DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: Identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *Int J Infect Dis.* 2015; 34: 79-83. [CrossRef]
38. Briongos-Figuero LS, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, *et al.* Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(9): 891-6. [CrossRef]
39. Hoban DJ, Lascols C, Nicolle LE, *et al.* Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, including molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing species, in urinary tract isolates from hospitalized patients in North America and Europe: Results from the SMART study 2009-2010. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012; 74(1): 62-7. [CrossRef]
40. Jean S-S, Coombs G, Ling T, *et al.* Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of pathogens causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2010-2013. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 47(4): 328-34. [CrossRef]
41. Arslan H, Kurt Azap Ö, Ergönül Ö, Timurkaynak F. 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. [CrossRef]
42. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *Int J Infect Dis.* 2011; 15(11): e732-e9. [CrossRef]
43. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.* 27<sup>th</sup> ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA: CLSI, 2017.
44. Pullukçu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomicin 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. [CrossRef]
45. Durmaz S, Toka Özer T, Çelik H, Yula E. Investigation of in vitro activity of fosfomicin trometamol and some antibiotics in *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections. *Abant Med J.* 2015; 4(4): 351-4. [CrossRef]
46. Soydan S, Karadağ G, Çalışkan E, Kale E. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* kökenlerinde fosfomicin, nitrofurantoin ve siprofloksasin duyarlılığının in vitro olarak değerlendirilmesi. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2015; 4: 3.