



Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen Gram-Negatif Suşlarda Doripenem Duyarlılığı

Doripenem Susceptibility of Gram-Negative Bacteria Isolated at Intensive Care Units of Tepecik Training and Research Hospital

Gülfem ECE¹, Pınar ŞAMLIOĞLU¹, Şükran KÖSE¹, Gürsel ERSAN¹, Sabri ATALAY¹, Mustafa GÖNÜLLÜ², Işıl KÖSE²

¹ SB İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

² SB İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye
Clinic of Anesthesiology and Reanimation, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

ÖZET

Giriş: Karbapenemler, bilinen en etkili antibiyotik grubudur. Ciddi enfeksiyon etkeni olan Enterobacteriaceae (dirençli olanlar dahil) ailesi, anaeroplara, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. karbapenemlerin etki spektrumu içindedir. Uzun süredir klinik kullanımda olan bu grubun üyelerinden olan imipenem, meropenem ve ertapenem ülkemizde kullanılmaktadır. Bu sınıfın en yeni üyesi olan doripenem ise 2007 yılında "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almıştır. Bu çalışmada, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinin yoğun bakım ünitelerinden gönderilmiş klinik örneklerden izole edilen gram-negatif suşlardaki doripenem duyarlılığı araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde yatarak tedavi gören hastaların 05 Ocak 2010-10 Mart 2011 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerinden izole edilen gram-negatif suşlardaki doripenem duyarlılığı Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı. Konvansiyonel yöntemler ve otomatize Vitek 2 sistemi (BioMerieux, Fransa) ile tür identifikasyonu yapıldı. Dirençli izolatlarda doripenemin E-test (AB Biodisk, Sonla, İsveç) ile minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya hastanemiz yoğun bakım ünitelerinin çeşitli örneklerinden izole edilen toplam 223 suş alındı. Bunlar arasında 94 *Acinetobacter baumannii*, 52 *Pseudomonas aeruginosa*, 37 genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif *Klebsiella pneumoniae* ve 40 GSBL pozitif *Escherichia coli* bulunmaktadır. Dirençli suşların tamamının MİK değeri > 32



$\mu\text{g}/\text{mL}$ 'dir. Çalışmamızda GSBL pozitif izolatların tamamı doripeneme duyarlı bulundu. *A. baumannii* suşları; doripeneme %18.1, imipeneme %11.7 ve meropeneme %11.7 duyarlı saptandı. *P. aeruginosa* izolatları doripeneme %75 duyarlı bulunup, bu oran imipenem ve meropenem için %53.8 olarak saptandı.

Sonuç: Doripenem, duyarlı patojenlerin neden olduğu komplike intraabdominal enfeksiyonlar, komplike üriner sistem enfeksiyonları, hastane kökenli pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoni tedavisinde kullanılabilen ajanlardan biridir. Çalışmamızda doripenemi; GSBL pozitif gram-negatif bakterilere karşı duyarlı ancak *Acinetobacter spp.* ve *P. aeruginosa* suşlarına oldukça dirençli olarak saptadık. Sonuç olarak doripenem çoklu ilaç direnci gösteren mikroorganizmalara yeni bir tedavi alternatifi olabilir ancak bunun için ileri araştırmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, Doripenem, Gram-negatif bakteriler.

Geliş Tarihi: 27/07/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 23/04/2012

ABSTRACT

Introduction: Carbapenems are the most potent antibiotics. The spectrum includes pathogens causing serious infections which are Enterobacteriaceae family (including resistant ones), anaerobes, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* Imipenem, meropenem and ertapenem are in clinical practice for a long time and available in our country. Doripenem, the newest member of this class, was approved by Food and Drug Administration (FDA) in 2007. In this study we investigated the susceptibility of doripenem against the gram-negative strains isolated from clinical specimens at the intensive care units of Tepecik Training and Research Hospital.

Materials and Methods: Gram-negative strains isolated from various clinical samples at Tepecik Training and Research Hospital Intensive Care Unit between 05 January 2010-10 March 2011 were taken into the study. The identification of the isolates were done by conventional methods and automatized Vitek 2 system (BioMerieux, France) at Tepecik Training and Research Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory. Doripenem susceptibility was studied by Kirby Bauer disk diffusion method. Minimal inhibitory concentration (MIC) values of the resistant strains were evaluated by doripenem E-test (AB Biodisk, Sonla, Sweden).

Results: A total of 223 strains of were taken into the study. These isolates consisted of 94 *Acinetobacter baumannii*, 52 *Pseudomonas aeruginosa*, 37 extended spectrum beta-lactamase (ESBL) positive *Klebsiella pneumoniae*, and 40 ESBL positive *Escherichia coli*. The resistant isolates had MIC values $> 32 \mu\text{g}/\text{mL}$. ESBL positive isolates were all susceptible to doripenem. *A. baumannii* isolates were 18.1% susceptible to doripenem, 11.7% for imipenem and 11.7% to meropenem. *P. aeruginosa* strains were 75% susceptible to doripenem and 53.8% susceptible for both meropenem and imipenem.

Conclusion: Doripenem is active in the complicated intraabdominal infections complicated urinary tract infections, hospital acquired pneumoniae and ventilator associated pneumoniae. In our study doripenem was effective against ESBL positive gram-negative bacteriae, but mostly resistant for *Acinetobacter spp.* ve *P. aeruginosa* strains. Doripenem can be a new alternative for the multidrug resistant microorganisms, but further studies are needed.

Key Words: Intensive care, Doripenem, Gram-negative bacteriae.

Received: 27/07/2011 • Accepted: 23/04/2012

GİRİŞ

Beta-laktam grubu antibiyotikler toplumda ve hastanede yatan hastalarda en sık reçete edilen antimikrobiyal ajanlardır; ancak 60 yılı aşan süredir kullanımda olmaları beta-laktamaz varyantlarının ortaya çıkmasına sebep olmuş ve bu geniş ailenin üyelerinin sağladığı yararı azaltmıştır. Zamanla penisilin grubu antibiyotiklere olduğu gibi sefamisin ve beta-laktam inhibitör kombinasyonlu ajanlara karşı da hidrolitik enzimler ortaya çıkmış-

tır. Karbapenemlerin geliştirilmesi özellikle yoğun bakım hastaları gibi çoklu dirençli bakterilerle sıkça karşılaşılan hasta grupları için önemlidir. Bu grup antibiyotikler Ambler sınıf A, C ve D beta-laktamazlara karşı stabil olup aynı zamanda gram-pozitif ve gram-negatif bakterileri içine alan geniş bir etki spektrumuna sahiptir (1).

Karbapenemlerin en yeni üyesi olan doripenem, diğer beta-laktam antibiyotikler gibi penisilin bağlayan proteinler (PBP)'e bağlanarak bakteri-



nin hücre duvarı sentezini inhibe eder (2). Gram-negatif, gram-pozitif [metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli enterokok hariç] ve anaerob bakterilere karşı etkilidir. İn vitro olarak *Pseudomonas aeruginosa*'ya imipenemden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumun AmpC beta-laktamaz üretimi ile dış membran porin OprD kaybı olan izolatlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Metallo beta-laktamaz üreten izolatlar için doripenemin in vitro aktivitesi kısıtlıdır (3-6). Diğer karbapenemlerle karşılaştırıldığında *P. aeruginosa* suşlarına etkinliği daha fazla görülmektedir ve özellikle farmakodinamik özelliklerine bakıldığında uzun süreli infüzyon şeklinde kullanımı dirençli psödomonas infeksiyonlarında önemlidir (7-9).

Doripenem 2007 yılında komplike intraabdominal infeksiyonlar ve komplike idrar yolu infeksiyonları (piyelonefrit dahil) için FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır (10). Bu endikasyonlarının yanı sıra nozokomiyal pnömonisi olan hastalarda da etkili olduğu bildirilmiştir ve ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) hastalarında hastane ve yoğun bakımda kalma süresiyle mekanik ventilatöre bağlı kalma süresini azalttığı gösterilmiştir (11-13).

Bu çalışmada, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinin yoğun bakım ünitelerinden gönderilen klinik örneklerden izole edilen gram-negatif suşlardaki doripenem duyarlılığı araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde (anestezi ve reanimasyon, dahiliye, nöroloji, çocuk yoğun bakım üniteleri) yatarak tedavi gören hastaların 05 Ocak 2010-10 Mart 2011 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerinden (kan, idrar, yara, solunum yolu örnekleri) izole edilen gram-negatif suşlardaki doripenem duyarlılığı Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. FDA kriterlerine göre *Enterobacteriaceae* için duyarlılık zon çapı ≥ 23 mm, *P. aeruginosa* için ≥ 24 mm ve *Acinetobacter baumannii* için ≥ 17 mm olarak belirtilmiştir. Konvansiyonel yöntemler ve otomatize Vitek 2 sistemi (BioMerieux, Fransa) ile tür identifikasyon

yapılmıştır. Dirençli izolatlarda doripenemin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri E-test (AB Biodisk, Sonla, İsveç) yöntemiyle incelenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya; hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen toplam 223 suş alınmıştır. Bunlar arasında 94 *A. baumannii*, 52 *P. aeruginosa*, 37 genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif *Klebsiella pneumoniae*, 40 GSBL pozitif *Escherichia coli* bulunmaktadır. Dirençli suşların tamamının MİK değeri > 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'dir. Çalışmada GSBL pozitif izolatların tamamı doripeneme duyarlı bulunmuştur. *A. baumannii* suşları doripeneme %18.1, imipeneme %11.7, meropeneme %11.7 duyarlı saptanmıştır. *P. aeruginosa* izolatları ise doripeneme %75 duyarlı olup, bu oran imipenem ve meropenem için %53.8 olarak saptanmıştır (Tablo 1). Kan, yara, idrar ve solunum yolu örneklerinden izole edilen *E. coli*, GSBL pozitif *E. coli*, *K. pneumoniae*, GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarının tamamı imipenem, meropenem ve doripeneme duyarlı bulunmuştur. Kan kültüründen izole edilen *A. baumannii* suşları doripeneme %21, imipeneme %14, meropeneme %11 duyarlı saptanmıştır. Kan kültüründen izole edilen *P. aeruginosa* suşları imipeneme %54, meropeneme %55, doripeneme %79 duyarlı bulunmuştur. Suşların izole edildiği örneklerin dağılımı Tablo 2'de belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Çoklu ilaç direnci gösteren bakterilerin prevalansı giderek artmaktadır. Bu nedenle ciddi infeksiyonlara karşı tedavide kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerin önemi artmıştır. Karbapenem sınıfı bir antibiyotik olan doripenem dirençli gram-negatif ajanlara karşı yeni bir silahtır ve *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ve GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyelerine etkilidir. Doripenemin özellikle *P. aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* ailesine karşı potent inhibitör etkisi vardır (14).

Çalışmada hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden gönderilen klinik örneklerden izole edilen toplam 223 gram-negatif suşun doripenem ve diğer antibiyotiklere karşı duyarlılığı incelenmiştir. *A. ba-*



Tablo 1. Gram-negatif izolatların doripenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları

İzolat	Antibiyotik Duyarlılığı (%)												
	AMP	AMC	CAZ	CRO	TZP	SCF	AK	GN	IMP	MEM	DORİ	FEP	CİP
GSBL pozitif <i>Escherichia coli</i> (n= 40)	0	0	0	0	80	87.5	75	32.5	100	100	100	0	
GSBL pozitif <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 37)	0	8	0	0	37.8	51.4	64.8	35.1	100	100	100	0	
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n= 94)			2.1		9.6	35.1	58.5	25.5	11.7	11.7	18.1	6.3	3.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n= 52)			51.9		73.1	76.9	67.3	61.5	53.8	53.8	75	55.7	23.1

AMP: Ampisilin, SCF: Sulbaktam-Sefoperazon, CİP: Siprofloksasin, AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, AK: Amikasin, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, GN: Gentamisin, MEM: Meropenem, CRO: Seftriakson, IMP: İmipenem, TZP: Tazobaktam-Piperasilin, DORİ: Doripenem, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

Tablo 2. Örnek türüne göre izole edilen suşların dağılımı

	Kan (n= 62) Sayı (%)	Yara (n= 44) Sayı (%)	İdrar (n= 43) Sayı (%)	Solunum örneği (n= 74) Sayı (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n= 94)	26 (41.9)	20 (45.4)	4 (9.3)	44 (59.4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n= 52)	11 (17.7)	13 (29.5)	4 (9.3)	24 (32.4)
GSBL pozitif <i>Escherichia coli</i> (n= 40)	12 (19.3)	9 (20.4)	18 (41.3)	1 (1.3)
GSBL pozitif <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 37)	13 (20.9)	2 (4.5)	17 (39.5)	5 (6.7)
Toplam (n= 223)	62 (27.5)	44 (18.1)	43 (24.5)	74 (29.8)

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

umannii suşları doripeneme, imipenem ve meropeneme göre daha duyarlı; *P. aeruginosa* suşları doripeneme, imipenem ve meropeneme oranla belirgin olarak daha duyarlı saptanmıştır. GSBL pozitif olan izolatlar ise üç karbapenem ajana da duyarlıdır.

Betriu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada doripenemin aktivitesi; 201 GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerine karşı araştırılmıştır. *P. aeruginosa* için, doripenem ve meropenemin MİK₉₀ değeri 2 µg/mL bulunmuş olup, bu değer

imipenemden dört kat daha yüksektir (8 µg/mL). Doripenem, imipeneme duyarlı olmayan *P. aeruginosa* izolatlarına etkili bulunmuştur. Ayrıca, GSBL üreten suşlara karşı da aktivite göstermiştir (15). Bizim çalışmamızda da GSBL pozitif *K. pneumoniae* ve GSBL pozitif *E. coli* suşlarının tamamı doripeneme duyarlı bulunmuştur. Ancak *P. aeruginosa* için imipenem ve meropenem benzer aktivite gösterirken, doripenem belirgin oranda daha duyarlı bulunmuştur (15).

COMPACT çalışmasının Türkiye basamağında, 10 merkezden izole edilen 596 suş incelenmiştir. İzolatların %51.8'i yoğun bakım kökenlidir. Çalışmaya alınan izolatlar %49.8 *Pseudomonas* spp., %40.3 *Enterobacteriaceae* ve %9.9 diğer gram-negatif suşlardır. Doripenem; bu çalışmada imipenemden daha iyi; meropeneme göre ise kısmen iyi aktivite göstermiştir. Doripenem *Pseudomonas* spp. açısından en iyi aktiviteyi sergilemiştir (16). Çalışmamızdaki 223 izolatın tamamı yoğun bakım kökenlidir ve COMPACT çalışmasına benzer şekilde *P. aeruginosa* suşlarında en iyi aktiviteyi doripenem göstermiştir. Bu sonuçlara göre yoğun bakımda tedavi gören ve antibiyotik direnci gelişimi riski altında olan hastaların tedavisinde doripenem önemli bir seçenektir.

Jean ve arkadaşları; Taiwan'daki büyük çaplı eğitim hastanelerinin yoğun bakım ünitelerinde üreyen önemli mikroorganizmaların karbapenem duyarlılığını incelemişlerdir. Çalışmaya 1311 izolat alınmıştır. Doripenem bu çalışmada *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *Burkholderia cepacia* izolatlarında meropeneme benzer sonuçlar vermiştir. Doripenem ve meropenem; imipeneme göre GSBL pozitif *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarında daha iyi in vitro aktivite göstermiştir (17). Çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak doripenem, meropenem ve imipenem GSBL pozitif *K. pneumoniae* ve GSBL pozitif *E. coli* izolatlarında benzer aktivite göstermiştir.

Mendes ve arkadaşları; 2000-2007 yılları arasında toplam 60'tan fazla merkezden topladıkları *Enterobacteriaceae* izolatlarındaki doripenem duyarlılığını araştırmışlardır. GSBL pozitiflik oranı *K. pneumoniae* izolatları için daha fazla olup doripenem toplamda tüm *Enterobacteriaceae* izolatlarının %98.7'sine etkin bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda ise *Enterobacteriaceae* üyelerinin %100'ü doripeneme duyarlı saptanmıştır.

Çalışmamızda *P. aeruginosa* suşları doripeneme daha duyarlı bulundu. Bu sonuçlar COMPACT çalışması Türkiye verileri ve Betriu ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

Asinetobakter suşlarındaki doripenem duyarlılığı düşük bulundu. GSBL varlığında *Enterobacteri-*

aceae ailesi üyelerinin tamamı doripeneme duyarlıdır. Çalışmamıza sadece hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden izole edilen suşlar alınmıştır; ancak merkezimizin bölge hastanesi niteliğinde olması bölge verilerini yansıtması açısından önemlidir.

Sonuç olarak, doripenem karbapenem grubu antibiyotiklerin en yeni üyesidir. Meropeneme benzer etki spektrumuna sahiptir. Asinetobakter ve *P. aeruginosa* suşları açısından daha etkili olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda *P. aeruginosa* için duyarlılık oranları diğer çalışmalara benzer şekilde meropeneme göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak beta-laktamazlar aracılığıyla meydana gelen (KPC vb.) direncin ciddi şekilde sorun oluşturması doripenemin de içinde bulunduğu karbapenem grubu antibiyotiklerin son derece dikkatli kullanılmasını ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının izlenmesini gerektirmektedir. Bu sebeplerle doripenemin klinik kullanımındaki profilini ortaya koymak için daha ileri ve geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Fritsche TR, Stilwell MG, Jones RN. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect* 2005;11:974-84.
2. Başaran S, Korten V. Doripenem: Klinik uygulamada yeni bir karbapenem. *Klinik Dergisi* 2010;23:2-5.
3. Keam SJ. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008;68:2021-57.
4. Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3086-92.
5. Pillar CM, Torres MK, Brown NP, Shah D, Sahm DF. In vitro activity of doripenem, a carbapenem for the treatment of challenging infections caused by gram-negative bacteria, against recent clinical isolates from the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4388-99.
6. Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3136-40.
7. Fujimura T, Anan N, Sugimori G, Watanebe T, Jinushi Y, Yoshida I, et al. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan to doripenem and other antipseudomonal agents. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:523-8.
8. Van Wart SA, Andes DR, Ambrose PG, Bhavnani SM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to support doripe-



- nem dose regimen optimization for critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:409-14.
9. Tozlu Keten D, Güzel Tunçcan Ö, Dizbay M, Arman D. Nosokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında doripenem diğer karbapenemlerle in-vitro karşılaştırmalı etkinliği. *ANKEM* 2010;24:71-5.
 10. Karageorgopoulou DE, Falagas ME. New antibiotics: optimal use in current clinical practice. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(Suppl 4):S55-62.
 11. Rea-Neto A, Niederman M, Lobo SM, Schroeder E, Lee M, Kaniga K, et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2113-26.
 12. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med* 2008;36:1089-96.
 13. Merchant S, Gast C, Nathawani D, Lee M, Lee M, Quitana A, et al. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Ther* 2008;30:717-33.
 14. Mandell L. Doripenem: a new carbapenem in the treatment of nosocomial infection. *Clin Infect Dis* 2009;49:S1-3.
 15. Betriu C, Gómez M, López-Fabal F, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Picazo JJ. Activity of doripenem against extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1179-81.
 16. Korten V, Söyletir G, Yalçın AN, Öğünç D, Dokuzoğuz B, Esener H, et al. Comparative evaluation of in vitro activities of carbapenemes against gram-negative pathogens: Turkish data of COMPACT study. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:197-209.
 17. Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, Chang HT, Chou MY, Chen IS, et al. In vitro activities of doripenem and other carbapenems against clinically important bacteria isolated in intensive care units: nationwide data from the SMART Programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:471-5.
 18. Mendes RE, Rhomberg PR, Turnidge J, Sader HS. Doripenem activity against a global collection of *Enterobacteriaceae*, including isolates resistant to other extended-spectrum agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:415-25.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Gülfem ECE

Gaziler Caddesi No: 468 Yenisehir

Konak, İzmir-Türkiye

E-posta: drgulfemterek@yahoo.com

