



Sensitivity Assay of Resistant *Escherichia coli* to Fosfomycin, Kanamycin, Rifampicin, Ceftriaxone, Imipenem, and Vancomycin

Tina Rostinawati^{1*}, Rikadiana¹, Imam A. Wicaksono²

¹Department of Pharmaceutical Biology, Pharmacy Faculty of Padjadjaran University, Indonesia, 45363

²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Pharmacy Faculty of Padjadjaran University, Indonesia, 45363

Submitted 14 November 2022; Revised 16 November 2022; Accepted 05 December 2022; Published 31 December 2022

*Corresponding author: t.rostinawati@unpad.ac.id

Abstract

Antibiotic resistance is a major global health problem and continues to increase, so there is a need for better evaluation and therapeutic advice for Urinary Tract Infection (UTI) patients. It had isolated *E. coli* from clinical isolates that were resistant to antibiotics of β -lactam, the first generation of cephalosporin and fluoroquinolone. Characterization of bacterial sensitivity should be analyzed to other antibiotics with different mechanisms. Therefore, this study aims to analyze the antibiotic activity of fosfomycin, kanamycin, rifampicin, ceftriaxone, imipenem, and vancomycin against to resistant *Escherichia coli* clinical isolates of UTI. The sensitivity test in this study used the Kirby-Bauer disc diffusion method and data analysis using SPSS version 24. The results revealed the diameter of inhibition zone (mm) of antibiotics of fosfomycin, ceftriaxone, imipenem, kanamycin, rifampicin, and vancomycin respectively i.e. 38 ± 1 ; 36.3 ± 1.15 ; 35 ± 1 ; 31.6 ± 1.15 ; 28 ± 1 ; and 26.3 ± 0.17 . Based on statistical analysis there were significant differences in the activity of fosfomycin, ceftriaxone, imipenem, kanamycin, rifampicin, and vancomycin.

Keywords: clinical isolate, resistant *E. coli*, zone of inhibition diameter, activity, antibiotics.

Uji Sensitivitas *Escherichia coli* Resisten terhadap Fosfomisin, Kanamisin, Rifampisin, Seftriakson, Imipenem dan Vankomisin

Abstrak

Resistensi antibiotik telah menjadi permasalahan klinik yang utama terhadap kualitas hidup pasien infeksi saluran kemih (ISK). Dari pasien ISK telah diisolasi *E. coli* yang telah resisten terhadap antibiotik β -laktam, sefalosporin generasi 1 dan fluoroquinolon. Karakteristik sensitifitas bakteri ini perlu dianalisa terhadap antibiotik lain dengan mekanisme yang berbeda. Berdasarkan hal tersebut, tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisa aktivitas antibiotik fosfomisin, kanamisin, rifampisin, seftriakson, imipenem dan vankomisin terhadap *Escherichia coli* resisten isolat ISK. Metode yang digunakan adalah uji sensitivitas dengan difusi cakram Kirby-Bauer dan data dianalisa menggunakan aplikasi SPSS 24. Hasil penelitian menunjukkan diameter hambat antibiotik fosfomisin, seftriakson, imipenem, kanamisin, rifampisin, dan vankomisin adalah 38 ± 1 ; $36,3 \pm 1.15$; 35 ± 1 ; $31,6 \pm 1.15$; 28 ± 1 ; and $26,3 \pm 0.17$ (mm). Berdasarkan hasil analisa statistik terjadi perbedaan signifikan aktivitas antibiotik fosfomisin, seftriakson, imipenem, kanamisin, rifampisin, dan vancomisin.

Kata Kunci: isolat klinis, *E. coli* resisten, zona diameter hambat, aktivitas, antibiotik.

1. Pendahuluan

Infeksi Saluran Kemih (ISK) adalah infeksi yang diakibatkan mikroorganisme pada urin yang masuk ke dalam saluran kemih. *E. coli* merupakan bakteri yang paling umum menjadi penyebab terjadinya ISK. Sekitar 75-90% kasus infeksi saluran kemih tanpa komplikasi paling umum disebabkan oleh bakteri *E. coli*. Adapun kasus lain, disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus saprophyticus* (*Staphylococcus* negatif koagulase), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterococcus spp*¹.

Prevalensi kejadian ISK di Indonesia cukup tinggi yaitu sekitar 180.000 kasus per tahun². Prevalensi yang bervariasi berdasarkan jenis kelamin dan usia. Wanita lebih sering terkena ISK dari pada pria dikarenakan perbedaan anatomis yang ada³. Saat ini resistensi antibiotik menjadi masalah yang penting pada pengobatan ISK dikarenakan perubahan pola resistensi bakteri penyebab ISK yang terjadi lebih cepat dibandingkan dengan infeksi lainnya. Resistensi bakteri terhadap antibiotik berdasarkan tingkat resistensi di RSD dr. Soebandi Jember diantaranya yaitu sefalotin, sefazolin, ampicilin, sulfametoksazol, dan trimetoprim⁴. Selain itu, berdasarkan pada penelitian sebelumnya telah dilakukan identifikasi bakteri secara genetik dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) 16S rDNA dan uji resistensi antibiotik terhadap isolat klinis *E. coli* pasien ISK. Isolat klinis tersebut tersebut dinyatakan resisten terhadap antibiotik ampicilin, ampicilin-sulbaktam, sefazolin, sefalotin, dan asam nalidiksik⁵.

Berikut ini sejumlah antibiotik yang digunakan dalam terapi ISK. Fosfomisin merupakan antibiotik yang dipilih sebagai pengobatan ISK tanpa komplikasi lini pertama⁶. Sejumlah antibiotik yang digunakan sebagai terapi empiris yaitu termasuk fluorokuinolon IV, aminoglikosida dengan atau tanpa ampicilin, dan sefalosporin spektrum luas dengan atau tanpa aminoglikosida. Selain itu aminoglikosida dan fluorokuinolon direkomendasikan untuk pengobatan empiris awal, jika pola resistensi lokal masih

<20%^{7,8}. Rifampisin secara tunggal dalam kasus ISK tidak memberikan hasil yang memuaskan, maka dari itu penggabungan rifampisin dengan antibiotik lain dilakukan⁹. Seftriakson memiliki aktivitas yang lebih kuat dibanding sefalosporin generasi pertama dan generasi kedua terhadap bakteri Gram-negatif. Seftriakson dikatakan lebih efektif untuk ISK komplikasi maupun non komplikasi¹⁰. Pada saat ini berkembang strain *Vancomycin-Resistant Enterococcus* (VRE)¹¹ yang menyebabkan pemberian vankomisin menjadi tidak efektif padahal vankomisin adalah jenis obat yang tidak mengalami perubahan metabolit ketika berada di saluran urin¹². Karbapenem merupakan juga antibiotik yang digunakan untuk mengatasi *E. coli* multiresisten. Saat ini telah berkembang *E. coli* yang telah resisten terhadap antibiotik tersebut¹³.

Berdasarkan data kejadian resistensi terhadap berbagai antibiotik tersebut, menyebabkan pemilihan terapi yang akan digunakan semakin terbatas dan menjadi kendala yang serius. Maka dari itu, perlu adanya penentuan sensitivitas bakteri tersebut terhadap antibiotik lain dengan mekanisme yang berbeda dari antibiotik yang sudah resisten pada isolat klinis ini. Antibiotik yang digunakan dalam penelitian ini adalah fosfomisin, kanamisin, seftriakson, rifampisin, vankomisin dan imipenem.

2. Metode

Uji sensitivitas isolat klinis *E. coli* resisten terhadap antibiotik fosfomisin, kanamisin, rifampisin, seftriakson, vankomisin dan imipenem dilakukan berdasarkan *Clinical and Laboratory Standard Institute*¹⁴.

2.1. *Escherichia coli* resisten

Bakteri yang digunakan dalam penelitian ini adalah *E. coli* dari pasien ISK yang dinyatakan resisten terhadap antibiotik ampicilin, ampicilin-sulbaktam, sefazolin, sefalotin, dan asam nalidiksik⁵.

2.2. Penyiapan Suspensi Bakteri

Bakteri ditumbuhkan pada media

Tabel 1. Data Sensitivitas *E. coli* terhadap Antibiotik

Antibiotik	Diameter Zona Hambat (mm)		
	R	I	S
Fosfomisin	≤ 12	13-15	≥ 25
Kanamisin	≤ 24	-	≥ 25
Rifampisin	≤ 10	11-15	≥ 16
Seftriakson	≤ 13	14-20	≥ 17
Vankomisin	≤ 13	14-17	≥ 18

R=Resisten, I=Intermediat, S=Sensitif (CLSI 2014)

agar cair *Muller Hilton Broth* (MHB) yang ditempatkan pada incubator suhu 37°C selama 18 jam. Biakan yang tumbuh kemudian disuspensikan dalam NaCl fisiologis dengan turbiditas atau kekeruhan yang sebanding dengan standar 0,5 McFarland atau dengan menghitung absorbansi menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 625 nm dan didapatkan absorbansi 0,08-0,1 yang sesuai dengan standar 0,5 McFarland sehingga mengandung bakteri $1-2 \times 10^8$ CFU/mL¹⁴.

2.3. Uji Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik

Uji sensitivitas digunakan dengan metode difusi cakram kertas. Sebanyak 40 µl suspensi bakteri disebar merata di atas permukaan MHA. Kemudian ditempelkan cakram kertas steril dan diteteskan sebanyak 20 µl larutan antibiotik dengan konsentrasi sesuai dengan yang ada di CLSI¹⁴. Selanjutnya MHA diinkubasi pada suhu 37°C selama 18 jam. Zona hambat yang terbentuk diamati dan diukur dengan jangka sorong. Data sensitivitas bakteri *E. coli* terhadap antibiotik dibandingkan terhadap data diameter zona hambat yang ada di CLSI. Data acuan ini dapat dilihat di Tabel 1.

Data diameter zona hambat yang didapatkan dari eksperimen dianalisis secara statistik menggunakan aplikasi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 24 dengan menguji normalitas menggunakan *Saphiro Wilk*, kemudian dilanjutkan dengan uji beda *Kruskal Wallis*.

3. Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan hasil uji sensitivitas

Tabel 2. Hasil Uji Sensitivitas *E. coli* Resisten terhadap Antibiotik

Antibiotik (µg)	Zona diameter hambat (mm)	Keterangan
Fosfomisin 200	38±1	S
Seftriakson 30	36,3±1.15	S
Imipenem 10	35±1	S
Kanamisin 30	31,6±1,15	S
Rifampisin 5	28±1	S
Vankomisin 30	26,3±0.17	S

menunjukkan *E. coli* isolat resisten masih sensitif terhadap fosfomisin, rifampisin, kanamisin, seftriakson, vankomisin dan imipenem (Tabel 2). Hal ini terlihat dari ukuran zona hambat yang besar yang berada di kategori bakteri tersebut masih *sensitive* terhadap antibiotik yang diujikan¹⁴. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang telah dipublikasikan sebelumnya bahwa antibiotik golongan fosfomisin, sefalosporin (seftriakson), kanamisin, vankomisin dan imipenem menunjukkan aktivitas yang kuat pada *E. coli*¹⁵⁻¹⁷. Pada penelitian yang lain dilaporkan fosfomisin, seftriakson, kanamisin telah mengalami penurunan aktivitas yang cukup signifikan terhadap *E. coli* Uropatogen¹⁸⁻²⁰. Aktivitas vankomisin terhadap *E. coli* resisten telah dilaporkan masih menunjukkan aktivitas yang kuat²¹. Bakteri golongan *Enterococcus* yang telah banyak dilaporkan resisten terhadap vankomisin adalah *E. faecalis* dan *E. faecium*²² sedangkan terhadap *E. coli* resisten vankomisin masih memiliki aktivitas. Sensitivitas *E. coli* terhadap Imipenem juga telah dilaporkan mengalami penurunan sehingga mengubah karakteristik spesies ini menjadi *Multi Drug Resistance* (MDR)¹³.

Hasil analisa menggunakan *Software SPSS* versi 24 uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan aktivitas dari semua antibiotik uji yang digunakan. Hasil analisa statistik dapat dilihat pada Tabel 3.

Berdasarkan hasil uji *Kruskal Wallis Test* pada tabel 3, didapatkan hasil *asymptotic* signifikansi <0,05 yaitu sebesar <0,002. Fosfomisin pada dosis tunggal memiliki nilai paling tinggi sehingga dapat dikatakan sebagai antibiotik yang memiliki aktivitas

Tabel 3. Hasil Test Kruskal Wallis

Antibiotik	N	
Fosfomisin	3	21,67
Rifampisin	3	4,83
Kanamisin	3	8,33
Seftriakson	3	17,67
Vankomisin	3	2,17
Imipenem	3	14,50

kuat terhadap *E. coli* resisten. Hal ini didukung dengan penelitian yang menyatakan bahwa penggunaan fosfomisin untuk pengobatan ISK menunjukkan hasil yang baik di beberapa rumah sakit besar di *United Kingdom*²³. Selain itu, fosfomisin juga menunjukkan data tingkat keberhasilan pengobatan yang tinggi terutama pada bakteri *E. coli* dan *Klebsiella spp.* Pada pengobatan ISK jangka panjang menggunakan antibiotik fosfomisin juga dinilai lebih efektif. Mekanisme kerja fosfomisin adalah menginhibisi enzim sitoplasma enolpiruvat *transferase* sehingga mengganggu sintesis dinding sel bakteri pada tahap awal yang menyebabkan kematian bakteri¹. Target kerja dan struktur fosfomisin berbeda dengan penisilin yang telah mengalami penurunan aktivitas pada bakteri ini⁵. Fosfomisin menjadi antibiotik yang baik digunakan untuk infeksi saluran kemih karena memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi terhadap bakteri penyebab ISK terutama *E. coli*⁴.

Berdasarkan hasil analisa statistik seftriakson memiliki kekuatan aktivitas setelah fosfomisin. Seftriakson adalah golongan sefalosporin golongan ketiga yang memiliki spektrum dan aktivitas yang lebih kuat pada Gram negatif dibandingkan generasi pertama dan kedua sefalosporin. *E. coli* resisten ini telah resisten terhadap sefazolin dan sefalotin (generasi 1 sefalosporin)⁵. Mekanisme kerja seftriakson menginhibisi pembentukan dinding sel bakteri dengan berikatan dengan *Penicillin Binding Protein* (PBP). Cincin β -laktam antibiotik ini memiliki ketahanan terhadap hidrolisis beberapa varian β -laktamase seperti *penisilase*, *sefalosporinase* dan *Extended-Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL)²⁴. Saat ini telah dilaporkan *E. coli* yang telah resisten

terhadap seftriakson¹⁹.

Hasil analisa statistik menunjukkan imipenem memiliki kekuatan aktivitas setelah fosfomisin dan seftriakson terhadap *E. coli* resisten. Imipenem memiliki mekanisme menghambat pembentukan dinding sel bakteri Gram negatif dan positif. Imipenem sangat stabil terhadap β -laktamase tetapi sensitif terhadap karbapenemase. Hal ini dapat dijelaskan dengan fenomena *E. coli* resisten ini yang sensitif terhadap imipenem tetapi resisten terhadap ampicilin dan sefalosporin generasi¹⁵. Telah dilaporkan adanya strain *E. coli* resisten terhadap imipenem¹³. Saat ini penggunaan imipenem dikombinasi dengan inhibitorynya untuk mengatasi pasien ISK komplikasi berdasarkan hasil evaluasi farmakoterapi penggunaan obat ini²⁵.

Berdasarkan hasil analisa statistik kanamisin memiliki aktivitas setelah imipenem. Kanamisin memiliki mekanisme kerja menghambat sintesa protein dengan cara berikatan dengan subunit 30s bakteri. Mekanisme ini berbeda dengan antibiotik yang telah resisten terhadap isolat klinis bakteri ini sehingga bakteri menjadi sensitif terhadap kanamisin. Sebelum tahun 2000, kanamisin direkomendasikan digunakan sebagai obat untuk terapi ISK. Saat ini telah dilaporkan bakteri Gram positif maupun negatif yang telah resisten terhadap antibiotik tersebut. Telah dilakukan penelitian peningkatan kembali aktivitas antibiotik ini dengan mengkombinasikan antibiotik ini dengan mikronutrien logam²⁰.

Rifampisin memiliki peringkat kekuatan aktivitas setelah imipenem pada hasil penelitian ini. Rifampisin memiliki mekanisme menghambat sintesa RNA dengan cara berikatan dengan RNA *polymerase*. Berdasarkan hasil penelitian ini terlihat mekanisme antibiotik yang tidak menghambat PBP ternyata memiliki aktivitas yang cukup kuat untuk menghambat dan membunuh *E. coli* resisten. Secara farmakokinetik dan mikrobiologi, rifampisin dapat digunakan sebagai terapi untuk ISK. Dalam penggunaannya antibiotik ini digunakan secara kombinasi untuk mengurangi tingkat resistensinya. Untuk

mengatasi *P. aeruginosa* multi resisten telah digunakan rifampisin yang dikombinasikan dengan meropenem dan gentamisin²⁶.

Vankomisin menunjukkan aktivitas terendah diantara antibiotik yang digunakan dalam penelitian ini. Vankomisin mempunyai sifat sebagai bakterisidal yang bekerja menghambat pembentukan dinding sel bakteri. Vankomisin dapat menghalangi polimerase peptidoglikan dengan mengikat terminal D-ala-D-ala dari dinding sel peptidoglikan yang sedang terbentuk¹. Mekanisme vankomisin berbeda dengan penisilin walaupun sama-sama menghambat pembentukan dinding sel. Penghambatan pembentukan dinding sel vankomisin terjadi lebih awal dibandingkan dari penisilin apabila ditinjau dari tahapan proses pembentukan dinding sel bakteri. Struktur vankomisin juga berbeda apabila dibandingkan dengan penisilin sehingga tidak menjadi target dari kerja β -laktamase¹.

4. Kesimpulan

E. coli resisten isolat klinis masih sensitif terhadap fosfomisin, seftriakson, kanamisin, rifampisin, imipenem dan vankomisin yang memiliki mekanisme kerja berbeda dengan ampicilin, sefalosporin generasi 1 dan fluroquinolon.

Daftar Pustaka

1. Wells BG, Dippiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro C V. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. United State: McGraw-Hill Education. 2015. 1–4485 p.
2. Kementerian Kesehatan. Survey Demografi dan Kesehatan Indonesia. 2014;
3. Rajabnia-Chenari M, Gooran S, Fazeli F, Dashipourp A. Antibiotic Resistance Pattern in Urinary Tract infections in Imam-Ali Hospital, Zahedan (2010-2011). Zahedan J Res Med Sci J [Internet]. 2012;14(8):74–6. Available from: www.zjrms.ir
4. Syahputra RRI, Agustina D, Wahyudi SS. Pola Kepekaan Bakteri terhadap Antibiotik pada Pasien Infeksi Saluran Kemih di RSD DR. Soebandi Jember. J Agromedicine Med Sci. 2018;4(3):171–7.
5. Rostinawati T, Pamungkas TB, Moektiwardojo M, Subarnas A. ,Pola Resistensi Antibiotik Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih di Puskesmas Ibrahim Adjie Kota Bandung,. J Sains Farm Klin. 2021;8(1):27.
6. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, 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):103–20.
7. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, Cai T, Geerlings SE, Koves B, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. Eur Assoc Urol 2021. 2021 March;18–20.
8. Coyle EA PR. Urinary Tract Infections and Prostatitis. In: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 2017.
9. Yamamoto A, Yamasaki K. Evaluation of antibiotic treatments for urinary tract infections in the elderly, especially regarding the effect on extended spectrum β -lactamase producing (ESBL-) *Escherichia coli*: A comparison between meropenem and alternatives. Japanese J Geriatr. 2015;5(2):153–61.
10. Adil AS, Kundarto W. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Geriatri Wanita Infeksi Saluran Kemih di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2017. JPSCR J Pharm Sci Clin Res. 2019;4(1):01.
11. Pontefract BA, Rovelsky SA, Madaras-Kelly KJ. Linezolid to treat urinary tract infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus* . SAGE Open Med. 2020;8:205031212097074.
12. Antonoplis A, Zang X, Wegner T, Wender PA, Cegelski L. Vancomycin-Arginine Conjugate Inhibits Growth of Carbapenem-Resistant *E. coli* and Targets Cell-Wall Synthesis. ACS Chem Biol. 2019;14(9):2065–70.

13. Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, Bautista V, Rodríguez MC, Velasco M, et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(6):534–7.
14. (CLSI) C and LSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-Four. Wayne: CLSI Document M100-S24; 2014 .
15. Nurmala N, Virgiandhy I, Andriani A, Liana DF. Resistensi dan Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik di RSUD dr. Soedarso Pontianak Tahun 2011-2013. *eJournal Kedokt Indones*. 2015;3(1):21–8.
16. Rajabnia, M., Gooran S., Fazeli, F., Dashiopur A. Antibiotic Resistance Pattern in Urinary Tract Infections In Imam-Ali Hospital Zahedan 2010- 2011. *Zahedan J Res Med Sci*. 2012;3(2):151–3.
17. Neville LF, Shalit I, Warn PA, Rendell JT. Vancomycin-arginine (STM-001) abrogates ESBL carrier and carbapenem-resistant *Escherichia coli* burden in a murine complicated urinary tract infection model. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(6):1706–9.
18. Linsenmeyer K, Strymish J, Weir S, Berg G, Brecher S, Gupta K. Activity of fosfomycin against extended-spectrum- β -lactamase-producing uropathogens in patients in the community and hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(2):1134–6.
19. Park YS, Adams-Haduch JM, Shutt KA, Yarabinec DM, Johnson LE, Hingwe A, et al. Clinical and microbiologic characteristics of cephalosporin-resistant *Escherichia coli* at three centers in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):1870–6.
20. Garza-Cervantes JA, Meza-Bustillos JF, Resendiz-Hernández H, Suárez-Cantú IA, Ortega-Rivera OA, Salinas E, et al. Re-sensitizing Ampicillin and Kanamycin-Resistant *E. coli* and *S. aureus* Using Synergistic Metal Micronutrients-Antibiotic Combinations. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 June;8:1–21.
21. Joshua M, Raymond M. Virulence factors and antibiotic resistance patterns of uropathogenic *Escherichia coli*. *African J Microbiol Res*. 2014;8(43):3678–86.
22. Cross J, Jacobs RF. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *Semin Pediatr Infect Dis*. 1996;7(3):162–9.
23. Matthews PC, Barrett LK, Warren S, Stoesser N, Snelling M, Scarborough M, et al. Oral fosfomycin for treatment of urinary tract infection: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1888-1>
24. Information NC for B. PubChem Compound Summary for CID 5479530, Ceftriaxone. 2022.
25. Kuiper SG, Leegwater E, Wilms EB, van Nieuwkoop C. Evaluating imipenem + cilastatin + relebactam for the treatment of complicated urinary tract infections. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2020;21(15):1805–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1790525>
26. Albayrak A, Fakioğlu DM, Şenol E. Meropenem, rifampicin and gentamicin combination therapy in a patient with complicated urinary tract infection caused by extreme drug-resistant *P. aeruginosa*. *Eur J Hosp Pharm* . 2020;27(2):121–2.