

İDRARDAN İZOLE EDİLEN TOPLUM KÖKENLİ *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI *

M. Bülent ERTUĞRUL, Nurgül ÇOLAK

İstanbul Özel Medicine Hospital, Klinik Merkez Laboratuvarı, İSTANBUL (M.B. Ertuğrul: Şimdiki adresi aşağıdadır)

ÖZET

Bu çalışmada hastanemize başvuran hastaların üriner sistem infeksiyonlarının (ÜSİ) empirik tedavisinde uygun antibiyotiğin belirlenmesi amacıyla, idrardan izole edilen E.coli suşlarının ampisilin, kotrimoksazol, gentamisin, siprofloksasin, nitrofurantoin ve seftriaksona duyarlılıklarının ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretenlerin oranının belirlenmesi amaçlanmıştır. 192 E.coli suşunun antibiyotik duyarlılıkları, retrospektif olarak incelenmiştir. Tüm suşların en duyarlı olduğu antibiyotik gentamisin (% 96), en az duyarlı oldukları antibiyotik ise ampisilin (% 51) olmuştur. Diğer antibiyotiklere duyarlılık sırası ile nitrofurantoin % 95, seftriaksona % 93, siprofloksasine % 93 ve kotrimoksazole % 74 şeklinde saptanmıştır. Bu sonuçlarla suşların ampisiline duyarlılığının bütün diğer antibiyotiklerden, kotrimoksazole duyarlılığın ampisilin dışındakilerden anlamlı şekilde düşük olduğu (p<0.001), diğer antibiyotiklere duyarlılıklar arasında anlamlı fark bulunmadığı (p>0.05) anlaşılmıştır. Suşlar içinde GSBL üreten suş oranı % 7 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak hastanemize üriner sistem yakınması ile başvuran hastalarda basit sistit düşünüldüğünde ilk seçenek olarak oral siprofloksasin veya nitrofurantoin seçilmesi uygun olacaktır. Akut piyelonefrit veya ürosepsis düşünüldüğünde parenteral başlanması için seçilecek ajan etkinliği en iyi olan gentamisin gibi görülmekle birlikte bu ajanın tedavide kullanılması durumunda bazı sorunlar çıkabilir. Bu nedenle siprofloksasin ve seftriakson tedavide ön plana çıkmaktadır. Ancak gerek siprofloksasine karşı yıllar içinde artan direnç, gerekse seftriaksonun etkisiz kalabileceği GSBL üreten bir suşun etken olabileceği göz önüne alınarak bu hastaların yakın izlemi ile tedavisi uygun olacaktır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, Escherichia coli, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, üriner sistem infeksiyonları

SUMMARY

Antibiotic Susceptibility Rates of Community-acquired Uropathogenic Escherichia coli Isolates

In this study, it is aimed to investigate the susceptibility rates of E.coli urinary isolates to ampicillin, co-trimoxazole, gentamicin, ciprofloxacin, nitrofurantoin and ceftriaxone, and to determine the rate of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production. Susceptibility of 192 uropathogen E.coli isolates were evaluated retrospectively. Among whole isolates, the most effective antibiotic was gentamicin (96 %) while the least one was ampicillin (51 %). The susceptibility rates to nitrofurantoin was 95 %, to ceftriaxone 93 %, to ciprofloxacin 93 % and to co-trimoxazole 74 %. From these results it was observed that ampicillin sensitivity was significantly lower from all other drugs and co-trimoxazole sensitivity was lower than others but ampicillin (p<0.001), and there is no significant difference between the activities of other antibiotics (p>0.05). Among all isolates the production of ESBL was 7 %.

In conclusion, for the treatment of acute uncomplicated bacterial cystitis, ciprofloxacin or nitrofurantoin may be thought as the first choice. In cases of acute pyelonephritis and urosepsis parenteral gentamicin seems to be the first choice, however

Yazışma adresi: M. Bülent ERTUĞRUL, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN
Tel.:(0256) 444 12 56

e-posta:bulentertugrul@hotmail.com

Alındığı tarih:23.08.2004, revizyon kabulü:16.09.2004

*19. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde sunulmuştur (30 Mayıs – 03 Haziran 2004, Antalya).

it may have some side effects. For this reason, ciprofloxacin or ceftriaxone may be considered. On the other hand, due to the emerging resistance to ceftriaxone by ESBL producers and ciprofloxacin, the therapy needs to be followed-up closely.

Key words: antibiotic susceptibility, *Escherichia coli*, extending spectrum beta-lactamase, urinary tract infection

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) antibiyotiklerin en sık olarak kullanıldığı infeksiyon hastalıklarından biridir. ÜSİ piyüri ve klinik semptomlar eşliğinde böbrekte, toplayıcı sistemde ve/veya mesanede bakteri bulunmasıdır ve bu terim asemptomatik bakteriyüriden piyelonefrite kadar çok çeşitli klinik durum için kullanılmaktadır⁽¹⁹⁾. Bu infeksiyonlardan en sık (% 50-90) izole edilen bakteri *Escherichia coli*'dir^(4,19,22). *E.coli* böbrek epitel hücrelerine girebilmekte ve burada aktif olarak çoğalabilmektedir. ÜSİ için seçilecek olan antibiyotik normal barsak ve perine florasını fazla bozmamalı, normal vaginal flora da (özellikle laktobasiller ve anaeroplara) bu tedaviden etkilenmemeli, vaginanın *E.coli*'ye karşı kolonizasyon direncini zayıflatmamalı ve hücre içi bakterilere karşı etkinliği iyi olmalıdır⁽¹⁹⁾. Tüm bu nedenlerle kotrimoksazol ve florokinolonlar ÜSİ tedavisinde en sık önerilen antibiyotiklerdir^(1,4,19,22,23). Florokinolonların *E.coli*'nin üroepitelyal hücrelere fimbriyal adezyonunu azalttığı da bildirilmektedir⁽²⁾. Akut basit sistit tanısı konulmuş kadınlarda idrar kültürü yapılmaksızın kısa süreli empirik antibiyotik tedavisinin yararlı, güvenilir ve maliyet etkin olduğu bildirilmektedir⁽¹⁾. Ayrıca ÜSİ'nin diğer klinik formlarında da tedaviye genellikle empirik olarak başlanmakta ve antibiyotik duyarlılık testleri çıktıktan sonra tedavi yeniden gözden geçirilmektedir. Bu durumda empirik antibiyotik seçimi, maliyet faktörüne ve yerel antibiyotik duyarlılık verilerine göre yapılmalıdır⁽⁴⁾. Ancak yaygın ve uygun olmayan indikasyonlarda bilinçsiz antibiyotik kullanımının direnç gelişmesine yol açmasından dolayı ÜSİ'nin empirik tedavisinde sorunlar başlamıştır. Selektif baskılanma yoluyla oluşan direnç günlük yaşamımızda uygunsuz antibiyotik kullanımının bir sonucu olarak karşımıza çıkar⁽¹⁰⁾. Bunun dışında günümüzde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi nedeniyle oluşan direnç özellikle *Klebsiella spp.* ve *E.coli* suşlarında yaygındır⁽³⁾. Bu amaçla ÜSİ tedavisinde uygun antibiyotiğin tanımlanabilmesi için lokal antibiyotik direnç durumunun düzenli sürveyansı gereklidir⁽¹⁾.

Bu çalışmada hastanemize başvuran hastalarda ÜSİ'nin empirik tedavisinde uygun antibiyotiğin belirlenmesi amacıyla üropatojen *E.coli* suşlarının ampisilin, kotrimoksazol, gentamisin, siprofloksasin, nitrofurantoin ve seftriaksone duyarlılıklarının ve GSBL üretenlerin oranının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 15.10.2003-31.05.2004 tarihleri arasında hastanemizde polikliniğe başvurmuş hastaların laboratuvarımıza gönderilmiş idrar örneklerinden izole edilen toplam 192 *E.coli* suşunun antibiyotik duyarlılıkları, retrospektif olarak kayıtlara bakılarak incelenmiştir. Hastalardan alınan idrar örnekleri 0.05 ml'lik özeler ile % 5 koyun kanlı agar ve EMB agara ekim yapıldıktan sonra, etüvde 24-48 saat 35°C'de inkübe edilmiştir. *E.coli* suşları, EMB agarda metalik parlaklık oluşturmalarına ve indol yapımına bakılarak adlandırılmıştır. Besiyerlerinde üreyen ve bu şekilde adlandırılmayan diğer suşlar glikoz, laktoz, sakkaroz fermentasyonu, sitrat kullanımı, hareket, üreaz ve ornitin dekarboksilaz aktivitesi reaksiyonlarına göre adlandırılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri NCCLS M2-A7 ve M100-S11'de tanımlandığı biçimde disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır^(16,17). Suşlarda GSBL üretiminin belirlenmesi de M100-S11'de tanımlandığı biçimde yapılmıştır⁽¹⁷⁾. Buna göre ilk tarama testinde seftriakson için alınan zon çapı 25 mm'den küçük olan suşlara fenotipik doğrulama testi uygulanmıştır. GSBL ürettiği saptanan suşlarda, zon çapı 21-24 mm olsa da, seftriakson için sonuç dirençli olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede tek değişkenli analizlerde nominal değişkenler için χ^2 testi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için $p \leq 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 192 *E.coli* suşu ile yapılan antibiyogram sonucunda suşların % 43'ü (n=82) denenen tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. Denenen tüm antibiyotiklere dirençli suş olmamıştır. Tüm suşların en duyarlı olduğu antibiyotik olarak gentamisin (% 96, n=184) bulunmuştur. En az etkili olan antibiyotik ise ampisilin olmuştur (% 51, n=98). Diğer antibiyotiklere duyarlılık sırası ile nitrofurantoina karşı % 95 (n=183), seftriaksone % 93 (n=178), siprofloksasine % 93 (n=178) ve kotrimoksazole % 74 (n=142) şeklinde bulunmuştur (Tablo). Bu sonuçlarla suşların ampisiline duyarlılığının bütün diğer antibiyotiklerden, kotrimoksazole duyarlılığının ampisilin dışındakilerden anlamlı şekilde düşük olduğu ($p < 0.001$), diğer antibiyotiklere duyarlılıklar arasında anlamlı fark bulunmadığı ($p > 0.05$) anlaşılmıştır. Suşlar içinde genişlemiş spektrumlu

beta-laktamaz üreten suş oranı % 7 (n=14) olarak belirlenmiştir.

Tablo: *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlı [n(%)]	Dirençli[n(%)]
Ampisilin	98 (51)	94 (49)
Seftriakson	178 (93)	14 (7)
Gentamisin	184 (96)	8 (4)
Nitrofurantoin	183 (95)	9 (5)
Kotrimoksazol	142 (74)	50 (26)
Siprofloksasin	178 (93)	14 (7)

Antibiyotikler kendi aralarında karşılaştırıldıklarında diğer antibiyotiklere duyarlı olmasına karşın sadece ampisiline dirençli suş sayısı 29 (%15)'dur. Nitrofurantoin dirençli olan suşlar (n=9) içinde setriaksona duyarlı olanların sayısı 3, siprofloksasine duyarlı suş sayısı ise 4'dür. Seftriaksona dirençli suşlar (n=14) içinde ise siprofloksasin ve nitrofurantoin duyarlı suş sayısı 10'dur. Suşların tümü dikkate alındığında 3 (%1.5) suş hem seftriaksona hem de siprofloksasine dirençli, nitrofurantoin ile gentamisine duyarlı bulunmuştur. Tüm suşlar içinde sadece nitrofurantoin duyarlı suş oranı % 0.5 (n=1) iken sadece ampisilin, kotrimoksazol, gentamisin, siprofloksasin ve seftriaksona duyarlı suşa rastlanmamıştır.

Oral seçenekler olan ampisilin, kotrimoksazol, nitrofurantoin ve siprofloksasine direnç oranları karşılaştırıldığında (ampisilin % 49, kotrimoksazol % 26, nitrofurantoin % 5, siprofloksasin % 7) ampisilin ve kotrimoksazol ile nitrofurantoin ve siprofloksasin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.001).

TARTIŞMA

Çalışma sonucunda tüm *E.coli* suşları dikkate alındığında en etkin antibiyotik gentamisin olarak saptanmıştır. Ampisilin ve kotrimoksazol direnci oldukça yüksektir (% 49 ve % 26). Siprofloksasin ve seftriakson direnci ise (% 7) dikkat çekici bulunmuştur. Suşlarda oral seçenekler olan ampisilin ve kotrimoksazol ile nitrofurantoin ve siprofloksasinin direnç oranları arasında anlamlı farklılık bulunması polikliniğe üriner sistem yakınması ile başvuran ve basit sistit tanısı konulan hastalarda siprofloksasin ve nitrofurantoini ön plana çıkarmaktadır.

Erden ve ark.⁽⁵⁾'nin 1999 yılında polikliniklere başvurarak komplike olmayan ÜSİ tanısı konulan 64 kadın hastada yapmış oldukları çalışmada, *E.coli* en sık etken olarak bulunmuş (% 78.2), ampisilin, kotrimoksazol, nitrofurantoin, siprofloksasin ve seftriakson duyarlılıkları da sırası ile % 51, % 78, % 85, % 82 ve % 86 olarak bildirilmiştir. Yine Erden ve Çalangu⁽⁶⁾'nın 2001 yılında aynı hastanede polikliniklere

başvurarak ÜSİ tanısı konulmuş 115 hastadan izole edilen *E.coli* suşlarında yaptıkları başka bir çalışmada da ampisilin, kotrimoksazol, nitrofurantoin, siprofloksasin ve seftriakson duyarlılıkları da sırası ile % 46.7, % 58.5, % 90.5, % 84.9 ve % 66.6 olarak saptanmıştır. Üç yıl içinde polikliniklere başvuran hastalarda seftriakson dışında diğer antibiyotiklere duyarlılık oranlarının azaldığı görülmektedir. Özellikle bu tanıyı alan hastalarda oral tedavi için empirik olarak seçilen kotrimoksazol ve siprofloksasin duyarlılıklarındaki azalma dikkat çekicidir. Çalışmamız sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, ampisilin duyarlılık oranlarının birbirine yakın ancak diğer antibiyotiklerdeki duyarlılık oranlarının ise hastanemiz polikliniklerine başvuran hastalardan daha düşük olduğu ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni Erden ve ark.⁽⁵⁾'nin hasta grubunun üniversite hastanesine başvuran hastalar olması olabilir. Bizim hasta grubumuz ilk basamak hizmeti olarak hastanemize başvuran hastalardan oluşmaktaydı.

Pérez-Trallero ve ark.⁽²⁰⁾ yapmış oldukları çalışmada İspanya'da 5 yıllık dönem içinde (1989-1992) ÜSİ olan hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarında siprofloksasin direncinin % 0.8'den % 7.1'e çıktığını belirtmişlerdir. Gales ve ark.⁽⁹⁾ Latin Amerika hastanelerinde 1997-2000 yılları arasında ÜSİ etkenlerinin ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırıldığı SENTRY sürveyans çalışmasında ÜSİ'de en sık etkenin *E.coli* olduğunu ve bu etkene karşı en yüksek direnç kotrimoksazol (% 45) ve siprofloksasine (% 17.5-18.9) karşı geliştiğini bildirmişlerdir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Latin Amerika'yı kapsayan benzer bir çalışmada ise kotrimoksazol ve siprofloksasin direnci sırasıyla % 23 ve % 4 olarak bulunmuştur⁽¹¹⁾. Karlowsky ve ark.⁽¹⁴⁾ ABD'de The Surveillance Network Database sistemine kayıtlı mikrobiyoloji laboratuvarlarının 1995-2001 yılları arasındaki verilerinde, komplike olmayan ÜSİ tanısı alan kadınların idrar örneklerinden üretilen *E.coli* suşlarında nitrofurantoin, siprofloksasin, kotrimoksazol ve ampisilin direncini sırasıyla % 0.8, % 2.5, % 17, % 37.4 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada 1995'de % 0.7 olarak bulunan siprofloksasin direncinin 2001'de % 2.5 olması araştırmacılar tarafından dikkat çekici olarak gösterilmiştir. İngiltere'de 1999-2000 yılları arasında çok merkezli olarak yapılan çalışmada üriner sistem kaynaklı *E.coli*'lerde en etkili antibiyotik olarak siprofloksasin (% 97.7) saptanırken, ikinci sırada nitrofurantoin (% 97.1) bulunmuş ve kotrimoksazol duyarlılığı % 84.5 olarak bildirilmiştir⁽⁸⁾. Kanada'da 1998'de ÜSİ için yapılan ulusal sürveyans çalışmasında *E.coli*'nin ampisilin, kotrimoksazol, nitrofurantoin ve siprofloksasin için direnç oranları sırasıyla % 41, % 18.9, % 0.1, % 1.2 olarak bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Çalışmamız sonuçları ile karşılaştırıldığında genel olarak ampisilin ve kotrimoksazol direncinin sonuçlarımızla uyumlu olduğu görülmektedir. Ancak gerek siprofloksasin, gerekse nitrofurantoin ve seftriakson direnç sonuçlarımız özellikle

gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalardan yüksek olarak bulunmuştur. Ancak İspanya ve Latin Amerika çalışmaları sonuçları ise çalışmamız sonuçlarına benzerdir. Erden ve ark.⁽⁵⁾'nin çalışmalarında da benzer bir durum göze çarpmaktadır. Bu durum belirli antibiyotik programına sahip olan ülkelere antibiyotik kullanımının kısıtlı olması nedeniyle direnç oranlarının da düşük olması şeklinde açıklanabilir.

GSBL üreten suşlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde sorunlar yaşanabileceğinden, bu suşların rutin laboratuvarlarda araştırılması ve klinisyene bildirilmesi gerekmektedir⁽¹⁵⁾. GSBL'si bulunan ve bulunmayan bakterilerle gelişen infeksiyonlar, mortalite, morbidite ve sağlık giderleri açısından karşılaştırıldığında, ilk tedavi olarak karbapenemlerin kullanıldığı hastalar hariç, GSBL üreten suşlarla gelişen infeksiyonlarda mortalitenin daha yüksek, yatış süresinin daha uzun ve sağlık giderlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir⁽²¹⁾. GSBL yapımı hastane kökenli üriner sistem infeksiyonuna neden olan *E.coli* suşlarında toplum kökenli suşlara göre daha sıktır. Eroğlu ve ark.⁽⁷⁾ GSBL oranını toplum kökenli *E.coli* suşlarında % 9.3, hastane kökenlilerde ise % 21.3 olarak bulmuşlar ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu bildirmişlerdir. Gürdoğan ve ark.⁽¹³⁾ da toplum kökenli *E.coli* suşlarında GSBL oranını % 7.8, hastane kökenlilerde ise % 9 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde hastane kökenli suşlarda yapılmış çok merkezli bir çalışmada, merkezlere göre değişimle birlikte *E.coli* suşlarının % 0-27 oranında GSBL ürettiği gösterilmiştir⁽¹²⁾. Bu oranlar dışında yine ülkemizde hastane kökenli suşlarda % 39 gibi yüksek oranda GSBL üretimi olduğunu bildiren çalışma da mevcuttur⁽¹⁸⁾. Literatürde GSBL prevalansının ülkeden ülkeye, şehirden şehire, hastaneden hastaneye hatta aynı hastanedeki servisler arasında değiştiği bildirilmektedir. Çalışmamızda M100-S11'de tanımlanan yöntem ile yapılan testler sonunda elde ettiğimiz GSBL oranı toplum kökenli *E.coli* suşları açısından ülkemiz verileri ile uyumludur.

Sonuç olarak hastanemiz polikliniklerine başvuran ve basit sistit düşünülen hastalarda ilk seçenek olarak siprofloksasin veya nitrofurantoinin seçilmesi uygun olacaktır. Akut piyelonefrit veya ürosepsis tanısının konulması durumunda parenteral ajanlar içinde etkinliği en iyi olan gentamisin gibi görülmekle birlikte bu ajanın tedavide kullanılması durumunda bazı sorunlar çıkabilir. Bu nedenle siprofloksasin ve seftriakson tedavide ön plana çıkmaktadır. Ancak gerek siprofloksasine karşı yıllar içinde artan direnç, gerekse seftriaksonun etkisiz kalabileceği GSBL üreten bir suşun etken olabileceği göz önüne alınarak bu hastaların yakın izlemi ile tedavisi uygun olacaktır.

Teşekkür: Çalışmaya katkılarından dolayı Uzm. Dr. Özden ERTUĞRUL, Uzm. Dr. Meltem KÜÇÜKYILMAZ ve Uzm. Dr. Tahsin KARAASLAN'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Akata F: Üriner sistem infeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı, *Klimik Derg* 2001;14:114-23.
2. Bremes DM, Bunham JC: Modulation of *Escherichia coli* type 1 fimbrial expression and adherence to uroepithelial cells following exposure of logarithmic phase cells to quinolones at subinhibitory concentrations, *J Antimicrob Chemother* 1994;34:205-21.
3. Coudron P, Moland E, Sanders CC: Occurrence and detection of extended-spectrum β -lactamases in members of the family Enterobacteriaceae at a veterans medical center: seek and you may find, *J Clin Microbiol* 1997;35:2593-7.
4. Eraksoy H, Özsüt H: Hastane dışı üriner sistem infeksiyonlarında empirik antibiyotik tedavisi, "Kanra G, Akalın HE (eds): Empirik Antibiyotik Tedavisi" kitabında s. 241, *Enfeksiyon Hastalıkları Yayınları*:2, Ankara (1994).
5. Erden S, Çağatay AA, Punar M, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S: Clinical features and epidemiology of urinary tract infection in female outpatients, *Clin Microbiol Infect* 2000;6(Suppl 1):S43.
6. Erden S, Çalangu S: Poliklinik hastalarında üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları, *İst Tıp Fak Mecm* 2002;65:147-9.
7. Eroğlu C, Günaydın M, Birinci A, Esen Ş, Sünbül M, Leblebicioğlu H: İdrardan elde edilen *E.coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu β -laktamazların (GSBL) saptanması, XVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı 12:234, Antalya (1998).
8. Farrell DJ, Morrissey I, De Rubeis D, Robbins M, Felmingham DA: UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection, *J Infect* 2003;46:94-100.
9. Gales AC, Sader HS, Jones RN, SENTRY Participants Group (Latin America): Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:289-99.
10. Goldman DA, Hookins WC: Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria. A strategic priority for hospital worldwide, *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 11):S139-45.
11. Gordon KA, Jones RN: Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:295-301.
12. Gür D, Gültekin M, Ögünç D et al: Comparative in vitro activity of piperacillin-tazobactam against Gram-negative nosocomial pathogens, *J Antimicrob Chemother* 1999;44:71.
13. Gürdoğan K, Arslan H, Nazlıer S: Hastane kökenli ve hastane dışı *E.coli*'lerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz araştırması ve izolatların çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumu, XVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı 12:234, Antalya (1998).
14. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF: Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States, *Antimicrob*

- Agents Chemother 2002;46:2540-5.
15. Livermore DM, Williams JD: β -lactams: mode of action and mechanisms of bacterial resistance, "Lorian V (ed): Antibiotics in Laboratory Medicine, Fourth ed." kitabında s. 502, Williams & Wilkins, Baltimore (1996).
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests, 7th ed., Approved Standard, NCCLS Document M2-A7, NCCLS, Wayne, PA (2000).
17. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 11th Informational Supplement, NCCLS Document M100-S11, NCCLS Villanova, PA (2001).
18. Özkan Ç, Oldacay M, Erdem G: Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı, ANKEM Derg 2002;16:65-8.
19. Özüt H: İdrar yolu infeksiyonları, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi" kitabında s. 1059, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul (2002).
20. Pérez-Trallero E, Urbieto M, Jimenez D, Garcia-Arenzana JM, Cilla G: Ten year survey of quinolone resistance in Escherichia coli causing urinary tract infections, Eur J Clin Infect Dis 1993;12:349-51.
21. Rahal JJ: Extended spectrum β -lactamases: how big is the problem, Clin Microbiol Infect 2000;6(Suppl 2):2-6.
22. Sobel JD, Kaye D: Urinary tract infections, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed." kitabında s.773, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
23. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women, Clin Infect Dis 1999;29:745-58.
24. Zhanel GG, Karlowky JA, Harding GK et al: A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. The Canadian Urinary Isolate Study Group, Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1089-92.