

ÖZGÜN ÇALIŞMA

İSTANBUL'DA BİR ARAŞTIRMA HASTANESİNDE 2004-2006 YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN TOPLUMDAN KAZANILMIŞ ÜROPATOJEN *ESCHERICHIA COLI* İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİ

ORIGINAL ARTICLE

ANTIMICROBIAL RESISTANCE PROFILES OF COMMUNITY-ACQUIRED UROPATHOGENIC *ESCHERICHIA COLI* ISOLATES DURING 2004-2006 IN A TRAINING HOSPITAL IN ISTANBUL

**Mustafa ÖZYURT¹, Tunçer HAZNEDAROĞLU¹, Fatih ŞAHİNER¹
Oral ÖNCÜL², S.CEYLAN³, Nurittin ARDIÇ¹, Ali ERDEMOĞLU¹**

ÖZET: Bu çalışma, GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde toplumdaki kazanılmış üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE)'nde ilk seçenek antibiyotiklere karşı direncin saptanması amacıyla planlanmış ve 2004-2006 yıllarında izole edilen 1664 *Escherichia coli* izolatının antibiyotik direnç durumları standart yöntemlerle saptanmıştır. İzolatların %38.2'sinin incelenen tüm antibiyotiklere duyarlı, %13.5'inin ise tek bir antibiyotiğe dirençli olduğu gözlemlenmiştir. En yüksek direnç prevalansı ampisilin (AMP) için (%49) belirlenmiş; bunu amoksisilin-klavulanik asit (AMC) (%34), sülfametoksazol/trimetoprim (SXT) (%34) ve siprofloksasin (CIP) (%18) takip etmiştir. İzolatların %33.5'inde çoklu ilaç direnci (ÇİD) ve bunların %48.4'ünde ko-rezistans saptanmıştır. İki antibiyotiğe dirençli fenotip sayısı 244, üç antibiyotiğe 205, dört antibiyotiğe 160, beş antibiyotiğe 63 ve altı antibiyotiğe dirençli fenotip sayısı 23 olarak belirlenmiştir. İki, üç, ve dört antibiyotiğe karşı en sık rastlanan dirençli fenotipler sırasıyla AMP/AMC (%5.7), AMP/AMC/SXT (%5.4) ve AMP/AMC/sefazolin/SXT (%2.6)'dir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) aktivitesi ise 40 izolatta (%2.4) gösterilmiştir. Üç yıllık süre içinde dirençte saptanan en çarpıcı artış AMP (%52'den %63'e), AMC (%33'den %45'e) ve CIP için (%15'den %22'e) izlenmiştir. Bu sonuçlar, toplumdan kazanılmış *E.coli* izolatlarında AMP, AMC ve SXT direncine sık olarak rastlandığını ve bu ajanlarla ampirik tedavinin bölgemizde yetersiz kalabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Antibiyotik direnci, E.coli, üriner sistem enfeksiyonları, GSBL, İstanbul.

ABSTRACT: In order to reveal the antimicrobial resistance profiles against first-line antimicrobial agents in community-acquired acute uncomplicated urinary tract infections (UTIs), resistance patterns were determined for 1664 *Escherichia coli* strains collected between 2004 and 2006 in GATA Haydarpaşa Training Hospital, İstanbul, Turkey. Of

¹ GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul. (ozyurtm2002@yahoo.com)

² GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

³ GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Epidemiyoloji Servisi, İstanbul.

the isolates 38.2% were found to be susceptible to all of the tested antimicrobial agents, while the resistance rate to single antibiotic was 13.5%. Highest prevalence of antimicrobial resistance was observed for ampicillin (AMP) (49%), followed by amoxycillin-clavulanic acid (AMC) (34%), sulphamethoxazole/trimethoprim (SXT) (34%) and ciprofloxacin (CIP) (18%). The rate of multidrug resistant isolates was 33.5% and 48.4% of them were co-resistant. Resistance against two antimicrobials was identified in 244, against three antimicrobials in 205, against four antimicrobials in 160, against five antimicrobials in 63 and against six antimicrobials in 23 strains. Most frequent phenotypes indicating resistance against two, three and four antimicrobial agents were AMP/AMC (5.7%), AMP/AMC/SXT (5.4%) and AMP/AMC/cephazolin/SXT (2.6%), respectively. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) activity was detected in 40 (2.4%) of the isolates. Most prominent increases in resistance prevalence during the study period were observed for AMP (from 52% to 63%), AMC (from 33% to 45%) and CIP (from 15% to 22%). These results show that resistance to AMP, AMC and SXT are frequent in community-acquired *E.coli* strains and empirical initial treatment with these agents will most probably be inappropriate in our region.

Key words: Antibiotic resistance, Escherichia coli, urinary tract infections, ESBL, Istanbul.

GİRİŞ

Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) ayaktan hastalarda gelişen bakteriyel enfeksiyonların başında gelmekte ve en sık antibiyotik kullanımına neden olan enfeksiyonlardan biri olarak kabul edilmektedir. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarının yaklaşık 48 saatlik bir süreyi gerektirmesi nedeniyle toplum kaynaklı ÜSE'nin çoğunda ampirik antibiyotik tedavisi başlanır. Bu nedenle bakterilerin antibakteriyel direnç profillerinin toplumsal boyutu, ampirik antibiyotik seçiminde yol gösterici olmaktadır. Antibakteriyel direnç profilinin önceden bilinmesi, kültür sonrası tedavi değişim gerekliliğini ortadan kaldırır ve zaman kaybının da önüne geçilmiş olur^{1,2}.

Üriner sistem enfeksiyonlarında optimal tedavi için toksisitesi en az ve en ucuz antibiyotik seçimi esastır. Kullanılacak antibiyotiğin, gastrointestinal sistem florasını ciddi şekilde etkilemeyecek özellikte olması da önem taşır. Bu nedenle günümüzde en sık tercih edilen antibiyotikler arasında kotrimoksazol, ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit ve kinolonlar bulunmaktadır. Ancak bu antibakteriyel ajanlara karşı günümüzde giderek artan direnç oranları tedavide sorunlara ve maliyette ciddi artışlara neden olmaktadır. Yaygın ve bilinçsiz antibiyotik kullanımı çoklu ilaç direnç sorununa da yol açmaktadır. Bu nedenle toplum kökenli enfeksiyonların ampirik tedavi seçiminde, bakterilerin çoklu ilaç direnci (ÇİD) ve çapraz direnç geliştirme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ülkemizde toplum kökenli ÜSE'nin ampirik tedavi seçiminde yol gösterici özellik taşıyan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Üstelik bu çalışmalar arasında, genel direnç durumunun yanı sıra ÇİD ve direnç fenotipleri ile birlikte çapraz direnç durumlarını ortaya koyan kapsamlı bir çalışmaya da rastlanmamaktadır. Bu çalışmada, toplum kökenli ÜSE'nin en yaygın etkeni olan *Escherichia coli* suşlarında, üç yıllık süre boyunca ortaya çıkan antibakteriyel direnç, çoklu antibiyotik direnci ve bunların fenotipik özelliklerinin belirlenmesi ile optimal ampirik tedavi yaklaşımının oluşturulmasına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Grubu: Bu çalışma yaklaşık 15 milyona yakın nüfusu ile Türkiye'nin en büyük kenti olan İstanbul'da üçüncü basamak sağlık hizmeti veren Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nin çeşitli polikliniklerine 2004-2006 yılları arasında ayaktan başvuran ve ÜSE bulguları taşıyan hastaları içerecek şekilde tanımlayıcı tipte planlandı. Olgular çocuk ve erişkin yaş grubu olarak sınıflandırıldı. Kalıcı sondası olan, invazif cihaz kullanan ya da son iki ay içinde hastanede yatarak tedavi gören hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. İncelenen hastalardan ÜSE ön tanısı ile Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* izolatları çalışma kapsamına alındı. Aynı hastadan izole edilen iki veya daha fazla sayıda farklı izolat, idrar kültürlerinde 10^5 cfu/ml'nin altında olan üremeler ve asemptomatik bakteriyüri etkeni olarak izole edilen suşlar çalışmaya alınmadı.

Tanımlama: Bakteriler standart konvansiyonel biyokimyasal testler ile API ID 32 GN (BioMerieux, Fransa) kullanılarak tanımlandı.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri: Tüm izolatlara NCCLS M100-S13 önerilerine uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile ampisilin (AMP), amoksisilin-klavulanik asit (AMC), sefazolin (CFZ), seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO), sefepim (FEP), siprofloksasin (CIP), amikasin (AK), gentamisin (GEN), meropenem (MER), imipenem (IMP), nitrofurantoin (NIT) ve sülfametoksazol/trimetoprim (SXT) diskleri kullanılarak antibiyotik duyarlılık testi uygulandı³. Elektronik ortamda yapılan değerlendirmelerde, çalışmaya dahil edilen izolatlarda aynı grupta yer alan antibiyotiklere karşı gözlenen çapraz direnç, iki veya daha fazla antibiyotiğe aynı anda direnç gösteren fenotipler (ko-rezistan fenotipler) ve ÇİD oranları araştırıldı. ÇİD, test edilen antibiyotiklerden aynı grup dışında üç ve daha fazla antibiyotiğe direnç varlığı dikkate alınarak saptandı. *E.coli* izolatlarında, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) aktivitesi çift disk sinerji yöntemi ile belirlendi. Kalite kontrol suşu olarak *E.coli* ATCC 25922 ve *E.coli* ATCC 35218 kullanıldı.

İstatistiksel Analiz: Veriler SPSS 10.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, ABD) paket programında değerlendirildi. Yıllara göre direnç oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare (Chi-Square) testi kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada uygun kriterleri taşıyan 5119 hastadan izole edilen 1664 (%32.5) *E.coli* izolatı değerlendirilmiştir. Bu izolatların 1279'u (%76.9) yetişkin kadın (yaş ortalaması: 37 yıl), 223'ü (%13.4) yetişkin erkek (yaş ortalaması: 35 yıl) ve 162'si (%9.7) çocuk hastalara (yaş ortalaması: 6 yıl) aittir.

Hasta izolatlarına ait genel duyarlılık durumu Tablo I'de görülmektedir. Üç yıllık süre içinde en yüksek direnç oranları AMP, AMC ve SXT'e karşı, en düşük direnç oranları ise MER, İMP ve AK'e karşı gözlenmiştir (Tablo II).

Tablo I. Hasta İzolatlarına Ait Genel Duyarlılık Oranları

	İzolat sayısı (n)	Sıklık (%)
Tüm antibiyotiklere duyarlılık	635/1664	38.2
Tüm antibiyotiklere direnç	0/1664	0
Tek antibiyotiğe direnç	224/1664	13.5
Ko-rezistans	805/1664	48.4
ÇİD	521/1664	31.3
GSBL (+) <i>E.coli</i>	40/1664	2.4
İmipeneme dirençli GSBL(+) izolatlar	3/40	7.5

Antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre karşılaştırılmasında, *E.coli* izolatlarında CRO ve MER hariç çalışılan tüm antibiyotikler için istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p < 0.05$). Yıllar ikiyeşerli olarak ele alındığında, istatistiksel olarak anlamlı direnç oranlarının AMP ve AMC dışındakilerde farklı dönemlerdeki direnç oranlarındaki artış veya düşüşe bağlı olduğu ortaya konmuştur (Tablo III). Direnç oranlarının, 2004'den 2006'ya kadar test edilen antibiyotiklerden 6'sında yükseldiği, 6'sında da azalma olduğu gözlenmiştir. Üç yıllık süre içinde en çarpıcı artış AMP (%52'den %63'e), AMC (%33'den %45'e) ve CİP için (%15'den %22'e) saptanmıştır. Buna karşın sadece FEP ve CİP'ne karşı artış gösteren lineer bir direnç eğilimi ile karşılaşmıştır ($p = x$ ve $p = y$). Direnç oranlarında en çarpıcı azalma NİT (%7'den %3'e), AK (%6'dan %1'e) ve GEN (%23'den %13'e) için saptanmıştır (Tablo II ve III).

Çalışılan izolatların 40'ında (%2.4) GSBL pozitifliği saptanırken, GSBL pozitif 3 (%7.5) izolatta aynı zamanda karbapenem direnci de gözlenmiştir. Ayrıca tek ilaca dirençli *E.coli* izolatlarında en yüksek direnç, AMP'e (110/224, %45.5) karşı saptanmış, bunu SXT (41/224, %18.3), GEN (29/224, %12.9) ve CİP (23/224, %10.3) izlemiştir. Suşların 558'inde (%33.5) ÇİD, 805'inde (%48.4) ko-rezistans gözlenmiştir (Tablo I).

Ko-rezistans saptanan izolatların 244'ü (%30.3) ikili, 205'i (%25.4) üçlü, 160'ı (%19.9) dördü, 63'ü (%7.8) beşli ve 23'ü (%2.9) altılı direnç fenotipi oluştururken 110 izolatın (%13.7) 7-10 antibiyotiğe dirençli fenotiplerden oluştuğu saptanmıştır. Ko-rezistan izolatlar arasında en yaygın ikili fenotip AMP ve AMC (%11.8), en yaygın üçlü fenotip ise AMP, AMC ve SXT (%11.1) olmuştur (Tablo IV).

Değerlendirmede AMP'e %100 duyarlı olan izolatlar arasında en yüksek direnç GEN (%8.2) ve SXT'e (%11.5) karşı saptanırken; AMP'e %100 dirençli olanlarda AMC ve CFZ'e yüksek oranlarda (sırasıyla %63.1 ve %31.3), 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere ise %10.5-14.2 arasında daha düşük oranlarda çapraz direnç gözlenmiştir. CİP'e %100 duyarlı suşlarda en yüksek direnç AMP (%43) ve AMC'e (%27.3) karşı; CİP'e %100 dirençli olanlarda ise en sık AMP (%78.5) ve SXT (%67.2) direnci saptanmıştır. NİT'e %100 duyarlı olanlar arasında en yüksek direnç AMP (%47.6) ve SXT'e (%32.3) karşı, NİT'e %100 dirençli olanlarda ise en fazla AMP (%79.3), AMC (%62) ve SXT'e (%60.9) direnç belirlenmiştir.

Tablo II. 2004-2006 Yılları Arasında Üriner Sistem Enfeksiyonu olan Poliklinik Hastalarından İzole Edilen *E.coli* Suşlarında Antimikrobiyal Direnç Oranları

Yıl (izolat sayısı)	Antimikrobiyal direnç (%)												
	AMP	AMC	CFZ	CAZ	CRO	FEP	CIP	AK	GEN	İMP	MER	NIT	SXT
2004 (669)	52	33	23	6	7	4	15	6	23	3	1	7	34
2005 (608)	38	27	11	5	6	5	19	2	13	1	1	5	29
2006 (387)	63	45	20	12	10	9	22	1	13	1	0	3	41
Toplam (1664)	49	34	18	7	8	5	18	4	17	2	1	6	34
p ^a	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.057	0.002	0.012	0.0001	0.0001	0.020	0.136	0.020	0.001

^atrend χ^2 ; AMP: Ampisilin; AMC: Amoksisilin-klavulanik asit; CFZ: Sefazolin; CAZ: Sefotazidim; CRO: Seftriakson; FEP: Sefepim; CIP: Siprofloksazin; AK: Amikasin; GEN: Gentamisin; MER: Meropenem; İMP: İmipenem; NIT: Nitrofurantoin, SXT: Sülfametoksazol/trimetoprim.

Tablo III. Antibiyotik Direnç Oranlarının Yıllara Göre İstatistiksel Analizi^a

Antibiyotik	P değeri		
	2004-2005-2006	2004-2006	2005-2006
AMP	0.0001	0.0001	0.0001
AMC	0.0001	0.020	0.0001
CFZ	0.0001	0.0001	0.0001
CAZ	0.0001	0.461	0.0001
CRO	0.057		
FEP	0.002	0.498	0.012
CIP	0.012	0.073	0.256
AK	0.0001	0.0001	0.308
GEN	0.0001	0.0001	1.000
İMP	0.020	0.016	1.000
MER	0.136		
NIT	0.020	0.127	0.140
SXT	0.0001	0.062	0.0001

^atrend χ^2 ; AMP: Ampisilin; AMC: Amoksisilin-klavulanik asit; CFZ: Sefazolin; CAZ: Sefotazidim; CRO: Seftriakson; FEP: Sefepim; CIP: Siprofloksazin; AK: Amikasin; GEN: Gentamisin; MER: Meropenem; İMP: İmipenem; NIT: Nitrofurantoin, SXT: Sülfametoksazol/trimetoprim.

Tablo IV. İncelenen Üriner *E.coli* İzolatlarında Sık Görülen Ko-rezistan Fenotipler (n=805)

Ko-rezistan fenotip	İzolat sayısı (%)	Tüm izolatlar içindeki sıklığı (%)
AMP, AMC	95 (11.8)	5.7
AMP, SXT	61 (7.6)	3.7
AMP, CIP	14 (1.7)	0.8
AMP, AMC, SXT	90 (11.1)	5.4
AMP, AMC, CFZ	19 (2.3)	1.1
AMP, CIP, SXT	14 (1.7)	0.8
AMP, AMC, CFZ, SXT	43 (5.3)	2.6
AMP, AMC, SXT, CIP	36 (4.5)	2.2
AMP, AMC, GEN, SXT	18 (2.2)	1.1
AMP, AMC, CFZ, SXT, GEN	11 (1.4)	0.7
AMP, AMC, GEN, CIP, SXT	11 (1.4)	0.7
AMP, AMC, CIP, CFZ, SXT	8 (0.9)	0.5
AMP, AMC, CFZ, GEN, CIP, SXT	7 (0.8)	0.4

AMP: Ampisilin; AMC: Amoksisilin-klavulanik asit; CFZ: Sefazolin; CAZ: Sefepime; CIP: Siprofloksasin; GEN: Gentamisin; SXT: Sülfametoksazol/trimetoprim.

Benzer şekilde SXT'e %100 duyarlı izolatlarda en sık AMP (%32.3) ve AMC (%19) direnci saptanırken SXT'e %100 dirençli olan suşlarda ise AMP (%82.8) ve AMC'e (%61.9) direnç gözlenmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden CRO ve CAZ 'e %100 duyarlı izolatlarda en yüksek direnç benzer şekilde AMP (~%46) ve SXT'e (~%31) karşı saptanırken, %100 dirençli olanlarda ise, AMP'e (%92.9), CFZ'e (~%87.3) ve AMC'e (%82.5-85) karşı yüksek oranda çapraz direnç, SXT (%61.9-66.7) ve CIP (%66.4-67.5) ile ko-rezistans bulunmuştur. Ayrıca karbapenemler arasında çapraz direnç durumu incelendiğinde, IMP'e %100 dirençli izolatlarda MEM'e %20, MEM'e %100 dirençli olanlar arasında IMP'e %62.5 oranlarında çapraz direnç saptanmıştır (Tablo V).

TARTIŞMA

Bu çalışma, ulaşılabildiğimiz kaynaklar dikkate alındığında, ülkemizde toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE)'nin etkeni olan *E.coli* izolatlarında çoklu antibiyotik direnç oranları ve fenotiplerini belirleyen ve ampirik antibiyotik kullanım politikalarına yön verebilecek özelliklere sahip ilk çalışmadır. Çalışmada, *E.coli* izolatları arasında AMP, AMC, SXT ve CIP gibi yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı giderek artan bir direncin ortaya çıktığı belirlenmiştir. Üç yıllık süre göz önüne alındığında, AMP ve AMC için %11 ve %12, SXT ve CIP için %7 oranlarında bir direnç artışı ile karşılaşmış ve toplum kaynaklı ÜSE'nin ampirik tedavisinde yaygın olarak kullanılan bu antibiyotiklere karşı gelişen direncin alarm verecek boyutlara eriştiği gözlenmiştir.

Çalışmamızda AMP, üç yıllık süre içinde en yüksek direnç oranına sahip olan ve AMC, SXT ve CIP ile birlikte en fazla direnç artışı gözlenen antibiyotikler arasındadır (Tablo II). Ülkemizde ve dünyada 1998-2006 yılları arasında yapılan benzer çalışmalarda AMP, SXT, AMC ve CIP'ne karşı saptanan direnç durumları Tablo VI ve Tablo VII'de özetlenmiştir.

Tablo V. İzolatlarda Çapraz Direnç ve Direnç Birliklikleri

Tek ajana duyarlılık ^a (sayı)	Antimikrobiyal direnç (%)												
	AMP	CFZ	GEN	AK	AMC	FEP	CIP	CAZ	CRO	MER	IMP	NIT	SXT
AMP-S (842)	0	4.6	8.2	1.0	4.6	0.4	7.7	1.0	1.1	0.1	0.1	2.3	11.5
AMP-R (822)	100	31.3	26.3	6.6	63.1	10.5	28.8	12.8	14.2	0.9	2.9	8.9	56.8
CFZ-S (1368)	41.3	0	11.7	2.0	23.9	0.4	12.7	1.0	1.1	0.1	0.4	3.4	27.5
CFZ-R (296)	86.8	100	42.2	11.8	78.0	28.0	43.2	33.8	37.2	2.0	6.8	15.5	63.5
GEN-S (1379)	43.9	12.4	0	1.2	29.1	2.5	12.0	3.9	4.1	0.2	0.4	3.6	27.9
GEN-R (285)	75.8	43.9	100	15.8	55.1	18.9	48.1	20.7	24.2	1.8	7.0	15.1	62.8
AK-S (1602)	47.9	16.3	15.0	0	32.5	4.4	16.9	5.9	6.6	0.2	1.1	4.7	32.9
AK-R (62)	87.1	56.5	72.6	100	59.7	29.0	50.0	30.6	33.9	6.5	9.7	25.8	59.7
AMC-S (1106)	27.4	5.9	11.6	2.3	0	1.0	10.5	1.5	2.0	0.5	0.5	3.2	19.4
AMC-R (558)	93.0	41.4	28.1	6.6	100	14.0	33.3	17.2	18.6	0.5	3.6	10.2	62.5
FEP-S (1575)	46.7	13.5	14.7	2.8	30.5	0	14.7	2.5	3.0	0.4	0.6	4.5	32.0
FEP-R (89)	96.6	93.3	60.7	20.2	87.6	100	78.7	82.0	88.8	2.2	18.0	23.6	67.4
CIP-S (1362)	43.0	12.3	10.9	2.3	27.3	1.4	0	2.8	3.0	0.5	0.6	3.7	26.5
CIP-R (302)	78.5	42.4	45.4	10.3	61.6	23.2	100	24.8	28.1	0.3	5.6	13.6	67.2
CAZ-S (1551)	46.2	12.6	14.6	2.8	29.8	1.0	14.6	0	1.9	0.3	0.5	3.9	31.9
CAZ-R (113)	92.9	88.5	52.2	16.8	85.0	64.6	66.4	100	85.0	2.7	15.9	27.4	61.9
CRO-S (1538)	45.8	12.1	14.0	2.7	29.5	0.7	14.1	1.1	0	0.2	0.5	4.0	31.2
CRO-R (126)	92.9	87.3	54.8	16.7	82.5	62.7	67.5	76.2	100	4.0	14.3	23.0	66.7
MER-S (1656)	49.2	17.5	16.9	3.5	33.5	5.3	18.2	6.6	7.3	0	1.2	5.3	33.8
MER-R (8)	87.5	75.0	62.5	50.0	37.5	25.0	12.5	37.5	62.5	100	62.5	50.0	62.5
IMP-S (1639)	48.7	16.8	16.2	3.4	32.8	4.5	17.4	5.8	6.6	0.2	0	5.2	33.5
IMP-R (25)	96.0	80.0	80.0	24.0	80.0	64.0	68.0	72.0	72.0	20.0	100	28.0	60.0
NIT-S (1572)	47.6	15.9	15.4	2.9	31.9	4.3	16.6	5.2	6.1	0.3	1.1	0	32.3
NIT-R (92)	79.3	50.0	46.7	17.4	62.0	22.8	44.6	33.7	31.5	4.3	7.6	100	60.9
SXT-S (110)	32.3	9.8	9.6	2.3	19.0	2.6	9.0	3.9	3.8	0.3	0.9	3.3	0
SXT-R (564)	82.8	33.3	31.7	6.6	61.9	10.6	36.0	12.4	14.9	0.9	2.7	9.9	100

^a Her antibiyotik için ilk sıra ajana duyarlı (S) *E.coli* için direnç oranlarını, ikinci sıra ise dirençli (R) izolatların oranını vermektedir. Çapraz direnç (italikle gösterilmiştir) ve ilişkili direnç makalede açıklanmaktadır.

AMP: Ampisilin; AMC: Amoksisilin-klavulanik asit; CFZ: Sefazolin; CAZ: Seftriazidim; CRO: Seftriakson; FEP: Sefepim; CIP: Siprofloksazin; AK: Amikasin; GEN: Gentamisin; MER: Meropenem; IMP: Imipenem; NIT: Nitrofurantoin, SXT: Sülfametoksazol/trimetoprim.

Tablo VI. Türkiye’de Toplum Kökenli Üriner *E.coli* İzolatlarında Bildirilen Antimikrobiyal Direnç Oranları

Yazar ^{Ref. no} (örnek sayısı)	Yıl	AMP (%)	SXT (%)	CIP (%)	AMC (%)
Kurutepe ve ark. ² (n: 880)	1998-2003	47.8-64.6	37.1-44.6	11.3-26.7	18.4-29.2
Arslan ve ark. ⁴ (n: 514)	2004	51-60	36-42	17-38	26-39
Sumer ve ark. ⁵ (n: 480)	2004	40.8	27.9	8.3	–
Otag ve ark. ⁶ (n: 300)	2002	50.3	38.6	13.1	30.3
Tolun ve ark. ⁷ (n: 804)	2002	50.2	31.2	11.6	26.2*
Bayraktar ve ark. ⁸ (n: 684)	2003	69	39	17	36
Sucu ve ark. ⁹ (n: 1163)	2000-2002	–	59	12	–
Bizim çalışmamız (n: 1664)	2004-2006	49	34	18	34

AMP: Ampisilin; AMC: Amoksisilin-klavulanik asit; *Ampisilin-sulbaktam, CIP: Siprofloksasin; SXT: Sülfametoksazol/trimetoprim.

Tablo VII. Çeşitli ülkelerden Toplum Kökenli Üriner *E.coli* İzolatları İçin Bildirilen Antimikrobiyal Direnç Oranları

Ülke/Proje ^{Ref.no} (örnek sayısı)	Yıl	AMP (%)	SXT (%)	CIP (%)	AMC (%)
ABD ¹ (n: 286187)	1995-2001	36-37.4	14.8-17.0	0.7-2.5	–
ABD ¹⁰ (n:123691)	2000	39.1	18.6	3.7	–
NAUTICA ¹¹ (n: 1142)	2003-2004	37.7	21.3	5.5	–
NAUTICA ¹² (n: 1858)	2004-2005	79.8	66.5	10.8	–
Brezilya ¹³ (n:403)	2003	53.6	40.4	21.6	–
Kanada ¹⁴ (n: 1681)	1998	41,0	18.9	1.2	–
ECO.SENS ¹⁵ (n: 2478)	1999-2000	29.8	14.1	2.3	3.4
İngiltere ¹⁶ (n: 864)	1999-2000	48.7*	–	2.3	21.2
İspanya ¹⁷ (n: 1580)	1999	65	33	22	37
Fransa ¹⁸	2002-2004	42-46*	18-21	4-11	40
Rusya ¹⁹ (n: 423)	1998-2001	37.1	21.0	4.3	–
Japonya ²⁰ (n: 192)	1999-2001	26.3-29.2	10.5-25.8	7.9-30.5	23.7
Hindistan ²¹ (n: 61)	2004-2005	76	75	–	–
Madagaskar ²² (n: 607)	2004-2006	73.8*	16.4	69.5	11.5
Senegal ²³ (n: 398)	2001-2003	73.6	67.8	18.6	57.5
Tayvan ²⁴ (n:124)	1999-2000	80	56	17	34
G.Kore ²⁵ (n:190)	2002	64.5	37.9	14.3	–
İsrail ²⁶ (n: 184)	1998	65	30	8	17
İran ²⁷ (n: 311)	2002	76.8	58.4	7	–
S.Arabistan ²⁸ (n:10.493)	1998-2003	50	33	14	–

AMP: Ampisilin; AMC: Amoksisilin-klavulanik asit; *Ampisilin-sulbaktam, CIP: Siprofloksasin; SXT: Sülfametoksazol/trimetoprim.

Çalışmamızda saptanan direnç oranları ABD, Kanada, Avrupa ülkeleri, Rusya ve Japonya’dan bildirilen sonuçlara göre daha yüksek bulunurken, Kuzey ve Latin Amerika, Uzak Doğu Asya, Afrika ve Orta Doğu ülkelerinden bildirilen sonuçlara göre daha düşük bulunmuş; buna karşın bazı Avrupa ülkeleri ile ülkemizdeki çalışmaların çoğuna ait veriler ile benzerlik göstermiştir (Tablo VI ve VII). Direnç oranlarındaki bu farklılığın başlıca nedeni, toplum kökenli ÜSE oranlarından ziyade, antibiyotik kullanım sıklığı ve kullanım politikalarından kaynaklanmaktadır. Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde, AMP, AMC, SMX gibi ilaçlar reçetesiz satılan ve

yaygın kullanımı olan antibiyotiklerdir ve hemen her enfeksiyon tablosunda ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Üstelik kültür sonuçları aranmaksızın, sadece ateş yüksekliği dahi bu ilaçların kullanımı için yeterli olabilmektedir. Ek olarak toplum kaynaklı ÜSE düşünülen olgularda çoğunlukla hekimler ekonomik gerekçelerle hastalarından kültür isteğinde bulunamamaktadır. Kültür isteme alışkanlığının yetersiz olması, antibakteriyel direnç profilinin yakından izlenememesi ve antibiyotik kullanımıyla ilişkili yanlış politikalar, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde antibakteriyel direnç gelişimine yol açan en ciddi sorunlardır.

Gentamisin (GEN) uzun yıllar ÜSE'nin tedavisinde sık kullanılan antibiyotikler arasında idi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 1998-2003 yılları arasında *E.coli* izolatlarında gentamisin direncinin %7'den %25.6'a yükseldiği ve bu artışın antibiyotiğin yaygın kullanımından kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir³. Ülkemizde yapılan çalışmalarda GEN direnci, komplikasyonsuz ÜSE'dan izole edilen *E.coli* için %5.2-10.6, komplikasyonlu ÜSE'nda ise %14 olarak bildirilmiştir^{4,6,7}. Çalışmamızda GEN direncinin istatistiksel olarak lineer bir azalma gösterdiği belirlenmiştir. Bunun nedenleri arasında son yıllarda toplumumuzda oral preparatların parenteral ajanlara oranla daha fazla tercih edilmesi, nefrotoksik yan etkileri nedeniyle GEN tedavisine daha soğuk bakılması ve son yıllarda kullanım sıklığının azalması sayılabilir.

Nitrofurantoin (NIT) de, GEN gibi son yıllarda diğer ajanlara oranla daha az kullanım tercihi gören ve üropatojen *E.coli* izolatlarında yüksek aktiviteye sahip olan bir ajandır. Çalışmamızda üç yıllık ortalama direnç oranı oldukça düşük (%6) bulunmuş ve oranın yıllara göre azalma gösterdiği izlenmiştir (sırasıyla %7, %5, %3). NIT direnç oranımız, ülkemizden ve bazı Avrupa ülkelerinden bildirilen oranlarla uyumlu olmakla birlikte, Avrupa ve Amerika'da yapılmış çok merkezli çalışmalarda çok daha düşük direnç oranları da saptanmaktadır^{3,4,9,14,15,17}. Bu durum, toplum kaynaklı ÜSE'nin ampirik tedavisinde NIT'in iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmüştür. Stamm ve arkadaşları²⁹, NIT'in genç kadınların komplikasyonsuz alt ÜSE'nin ampirik tedavisinde kültür sonucuna ihtiyaç duyulmaksızın kullanılabileceğini öne sürmektedir. Ancak bu önerinin, ülkemiz gibi birçok antibiyotiğe karşı yüksek direnç oranlarına sahip toplumlarda çeşitli sakıncalara yol açabileceği de göz ardı edilmemelidir. Bunlardan en önemlisi, florokinolonlarla karşılaştırıldığında akut sistit olgularında NIT'e bağlı tedavi oranının daha düşük olması ve daha fazla yan etkiye sahip olduğunun bilinmesidir¹¹. Ayrıca kontrolsüz kullanımın bir sonucu olarak oluşabilecek yalancı güven hissi ve bunun beraberinde getireceği kültürle takip istemlerinde azalma da söz konusu olabilir. Bu da antibakteriyel direnç monitorizasyonu açısından önemli sorun oluşturabilir.

Ülkemizde kinolon direnci %8.3-%38 arasında değişmekle birlikte, ABD ve Kuzey Amerika'da bu oran %0.7-10.8, Güney Amerika'da %21.6, Avrupa'da %2.3-22 ve Ortadoğu ülkelerinde %7-33 arasındadır (Tablo VI ve VII). Bu açıdan bakıldığında kinolon direnci, Amerika ve Avrupa'nın bir çok ülkesinde henüz ciddi bir sorun olarak görülmesi de, ülkemizin de içerisinde yer aldığı bazı Avrupa, Uzak Doğu, Afrika ve Ortadoğu ülkelerinde giderek artış gösteren

ciddi bir sorun haline gelmektedir^{17,30}. Ülkemizde kinolonlar, toplum kaynaklı ÜSE'nin ampirik tedavisinde en yaygın kullanılan antibiyotiklerdendir. Yapılan çalışmalar kinolonların kullanımındaki artışın, toplum kökenli *E.coli* izolatlarında kinolon direncindeki artışı da körüklediğini ortaya koymuştur^{1,9,31,32}. Yapılan çalışmalar, çoklu antibiyotik direnç özelliklerine sahip kinolon direncinin, yalnızca kinolonun tek başına yaygın kullanımından kaynaklanmayıp, aynı zamanda AMP, amoksisilin ve SXT kullanımını sonucuyla da ilişkili olduğunu göstermektedir^{33,34}. Çalışma sonuçlarımız birden fazla antibiyotik direnç fenotipleri arasında ikili ve üçlü fenotiplerde kinolon birlikteliğinin daha az oranda olmasına karşın, dört, beş ve altılı fenotiplerde kinolonların önemli bir yeri bulunduğunu ortaya koymaktadır^{1,10,23}. Bu sonuçlar, toplumumuzda *E.coli* suşları tarafından geliştirilen üç ve daha fazla antibiyotik direnç fenotipleri arasında kinolonların en fazla etkilenen antibiyotiklerden biri olduğunu ve üç yıllık süre içinde %15'ten %22'e doğru giderek artan direnç oranları dikkate alınarak ampirik tedavide kontrollü kullanımlarının gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda *E.coli* suşlarındaki karbapenem direnci oldukça düşük (ortalama %1.5) bulunmuştur. Bununla birlikte IMP'e %100 dirençli saptanan *E.coli* izolatlarında MEM direnci %20 iken; MEM'e %100 dirençli olanlarda IMP direnci %62.5 olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar MEM'in toplumumuzda ÜSE etkeni *E.coli* suşları üzerinde daha az direnç geliştirme potansiyeli taşıdıklarını ve daha güvenle kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Test edilen 1664 izolatın %38.2'si tüm antibiyotiklere duyarlı bulunurken, tek antibiyotiğe direnç oranı %13.5 olarak gözlenmiş ve bunlar arasında en fazla direncin AMP'e (%45) olduğu saptanmıştır. Ülkemizde ve Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda, *E.coli* izolatlarında tüm antibiyotiklere duyarlılık oranı %10.6-55.9 arasında; tek antibiyotiğe direnç oranı ise %14-20 arasında bildirilmektedir^{3,10,23,33}. Çalışmamızda saptadığımız ÇİD oranı %33.5 olup, bu oran ülkemizde yapılan bir çalışmada³ %24.5, yurt dışı çalışmalarda ise %7-45 arasında rapor edilmiştir^{10,11,27,35}.

Plazmid kaynaklı olan AMP ve SXT direnç birlikteliği *E.coli* izolatlarında yaygın olarak gözlenmektedir³³. Bunun en önemli nedeni AMP, AMC ve SXT gibi antibiyotiklerin toplum kaynaklı enfeksiyonların tedavilerinde oldukça fazla tüketilmesidir. Aktarılabılır direnç plazmidleri ile suşlar arasında yayılan direnç, yıllar içinde birçok antibiyotiğin kullanımını sınırlandırabilir. Çalışmamızda da toplum kaynaklı ÜSE etkeni olan *E.coli* izolatlarında AMP, SXT ve AMC'in içinde yer aldığı çeşitli direnç fenotipleri saptanmıştır. Tüm izolatların yaklaşık %14.7'sinde (244/1664) iki antibiyotiğe birden direnç gözlenirken en yaygın ikili, üçlü ve dörtlü fenotip olarak sırasıyla AMP/AMC ile AMP/AMC/SXT ve AMP/AMC/SXT/CFZ olduğu belirlenmiştir (Tablo IV). Çeşitli çalışmalarda en sık rastlanan ikili ve üçlü direnç fenotipinin AMP/SXT ve AMP/SXT/CIP ya da AMP/SXT/AMC olduğu rapor edilmektedir^{1,10,23,33}.

Çalışmamızda %2.4 olarak saptanan GSBL pozitiflik oranı, Arslan ve arkadaşları⁴ tarafından komplikasyonsuz ÜSE etkeni *E.coli* izolatlarında %5 olarak bildirilmiştir. İspanya'da yapılan bir çalışmada, toplum kaynaklı ÜSE'ndan

izole edilen *E.coli* izolatlarında GSBL pozitifliğinin 2000-2003 yılları arasında %0.47'den %1.7'e yükseldiği belirtilmiş, bu durumun CTX-M tipi beta-laktamazın ortaya çıkışına bağlı olduğu ifade edilmiştir³⁶. Yine İspanya'da bir başka araştırmacı da, GSBL salgılayan *E.coli* suşlarının %50'den fazlasının toplum kökenli olduğu rapor etmiştir³⁷.

Sonuç olarak, ülkemizde *E.coli*'e bağlı toplum kaynaklı ÜSE'nin ampirik tedavisinde direnç oranları göz önüne alındığında AMP, AMC ve SXT'e oranla CIP'in daha güvenli olduğu, ancak yine de duyarlılık sonuçları dikkate alınarak kullanılması gerektiği düşünülmüştür. Kinolonlara göre daha düşük tedavi etkinliği ile yan etkileri gözardı edilmeksizin NIT de tedavide bir seçenek olabilir. Toplum kaynaklı *E.coli* suşlarında, GSBL pozitifliğinin bu çalışmada ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda bildirilmiş olması ve bunun yanı sıra çalışmamızda GSBL pozitif izolatlar arasında IMP dirençli izolatların da saptanmış olması, ileriye yönelik ciddi tehlikenin bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Antibiyotik direnci ile ilgili yapılabilecek bu tür izlemlerin, dirençli bakterilerin yayılımını etkileyen faktörleri belirlemede ve ihtiyatlı antibiyotik kullanımını sağlamada önemli olduğu kanısındayız.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmaya değerli katkıları nedeniyle Sayın Prof. Dr. Çiğdem Bal'a teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thersberry C, Jones ME, Sahn 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.
2. Kurutepe S, Surucuoglu S, Sezgin C, Gazi MG, Ozbakkaloglu B. Increasing antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from community-acquired urinary tract infections during 1998-2003 in Manisa, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 159-61.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing. NCCLS Document M100-S13 (M2 A8), 2003. NCCLS/CSLI, Wayne, PA.
4. Arslan H, Azap ÖK, 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: 914-8.
5. Sumer Z, Coskun F, Vahaboglu H, Bakır M. The resistance of *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections. *Adv Ther* 2005; 22: 419-23.
6. Otag F, Yıldız Ç, Delialioğlu N. İdrardan soyutlanan *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *Ankem Derg* 2003; 17: 384-7.
7. Tolun V, Akbulut DT, Catal C, Turan N, Kücük MA, Ang O. Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002; 32: 69-74.
8. Bayraktar B, Özcan N, Borahan S, Başarı F, Bulut E. Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni gram negatif çomaklarda antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg* 2004; 18: 137-40.
9. Sucu N, Boz GA, Bayraktar O, Caylan R, Aydın K, Köksal I. Üropatojen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içerisindeki değişimi. *Klinik Derg* 2004; 17:128-31.

10. Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1402-6.
11. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 468-75.
12. Karlowsky JA, Hoban DJ, DeCorby MR, Laing NM, Zhanel GG. Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multidrug resistant: results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-quinolone resistance study. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2251-4.
13. Andrade SS, Sader HS, Jones RN, Pereira AS, Pignatari AC, Gales AC. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guidelines? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101: 41-8.
14. Zhanel GG, Karlowsky 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. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1089-92.
15. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69-76.
16. Farrell DJ, Morrissey I, Rubeis DD, Robbins M, Felmingham DA. UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. *J Infect* 2003; 46: 94-100.
17. Daza R, Gutierrez J, Piedrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 211-5.
18. Lemort ML, Neuville S, Medus M, et al. Comparative susceptibility evolution in *Escherichia coli* from urinary tract infections in outpatients and inpatients at Perpignan hospital in 2002 and 2004. *Pathol Biol (Paris)* 2006; 54: 427-30.
19. Stratchounski LS, Rafalski VV. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patients with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation: two multicentre studies, UTIAP-1 and UTIAP-2. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28 (Suppl 1): S4-S9.
20. Muratani T, Matsumoto T. Bacterial resistance to antimicrobials in urinary isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 24 (Suppl 1): S28-S31.
21. Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in JNMC hospital Aligarh, India. *Ann Clin Microb Antimicrobials* 2007; 6: 4.
22. Randrianirina F, Soares JL, Carod JF, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Antananarivo, Madagascar. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 309-12.
23. Dromigny JA, Nabeth P, Behr AJ, Perrier Gros Claude JD. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections in Dakar, Senegal. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 236-9.
24. Lau SM, Peng MY, Chang FY. Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community acquired urinary tract infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 185-91.
25. Lee SJ, Lee SD, Cho IR, et al. Antimicrobial susceptibility of uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in female outpatients in South Korea: a multicentre study in 2002. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24 (Suppl 1): S61-4.

26. Finkelstein R, Kassis E, Reinhertz G, Gorenstein S, Herman P. Community-acquired urinary tract infection in adults: a hospital viewpoint. *J Hosp Infect* 1998; 38: 193-202.
27. Mansouri S, Shareifi S. Antimicrobial resistance pattern of *Escherichia coli* causing urinary tract infections, and that of human fecal flora, in the southeast of Iran. *Microb Drug Resist* 2002; 8: 123-8.
28. Al Tawfig JA. Increasing antibiotic resistance among isolates of *Escherichia coli* recovered from inpatients and outpatients in a Saudi Arabian hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 748-53.
29. Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *E.coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 223-8.
30. Alos JI, Serrano MG, Gomez-Garces JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microb Infect* 2005; 11: 199-203.
31. Cizman M, Orazem A, Krizan V, Kolman J. Correlation between increased consumption of fluoroquinolones in outpatients and resistance of *Escherichia coli* from urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 502.
32. Kahlmeter G, Menday P. Cross-resistance and associated resistance in 2478 *Escherichia coli* isolates from the Pan-European ECO-SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:128-31.
33. Erb A, Stürmer T, Marre R, Brenner H. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 2007; 26: 83-90.
34. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *New Engl J Med* 1993; 329: 1328-34.
35. Iqbal M, Patel IK, Shah SH, et al. Susceptibility patterns of *Escherichia coli*: prevalence of multidrug-resistant isolates and extended spectrum beta-lactamase phenotype. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 407-11.
36. Calbo E, Romani V, Xercavins M, et al. Risk factors for community-onset urinary infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 780-3.
37. Hernandez JR, Pascual A, Canton R, et al. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals (GEIH-BLEE project 2002). *Enferm Infect Microbiol Clin* 2003; 21: 77-82.