

Türkiye’de İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu: Bir Meta-Analiz

Antibiotic Resistance Patterns of *Escherichia coli* Strains Isolated from Urine Cultures in Turkey: A Meta-Analysis

Şadiye Berna AYKAN¹, İhsan Hakkı ÇİFTÇİ²

¹ Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya.

¹ Ministry of Health Sakarya University Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology Laboratory, Sakarya, Turkey.

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya.

² Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Sakarya, Sakarya, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 25.07.2013 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 01.10.2013

ÖZET

Escherichia coli ülkemizde hem hastane hem de toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında en sık izole edilen etkindir. Ülkemizde *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili farklı merkezlerde yapılmış çok sayıda yayın bulunmaktadır. Bu çalışma ile Türkiye’de 1996-2012 yılları arasında idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antibiyotik direnç değişimlerinin meta-analitik incelenmesi amaçlanmıştır. PRISMA bildirisine uygun olarak planlanan ve yürütülen meta-analiz çalışmamızda; literatür tarama, kabul ve red kriterlerinin belirlenmesi, makale incelenmesi, veri toplanması ve istatistiksel analiz yapılmıştır. Amaca bağlı olarak literatür taraması Google Scholar ve PubMed arama sayfalarında yapılmış; belirlenen kabul ve red kriterlerine göre uygun makaleler seçilerek incelenmiştir. Çalışmaların verileri ve antibiyotik direnç oranları ortak bir birim altında toplanmıştır. Verilerin toplanması aşamasında eksik bulunan bilimsel yayınlar değerlendirmeye alınmamıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri %95 güven aralığında yapılmış; $p \leq 0.05$ değeri anlamlı düzeyde farklılık olarak kabul edilmiştir. Sonuçta 1996-2012 yılları arasında yayınlanan 228 makaleye ulaşılmış; uygunluk kriterlerine göre bunlardan 101’ine meta-analiz uygulanmıştır. Yıllara göre; nitrofurantoin ve piperasilin antibiyotiklerine dirençte azalma, siprofloksasin, sefepim, kotrimoksazol ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranlarında ise artma izlenmiştir. Siprofloksasin, sefepim ve GSBL oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). 2002-2012 yılları arasında çocuk hastaların ampicilin, amoksisilin-klavulanat ve amikasin antibiyotiklerine karşı direnç oranlarında azalma saptanmış ve farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

İletişim (Correspondence): Dr. Şadiye Berna Aykan, Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 264 295 5454, **E-posta (E-mail):** sadiyeberna@hotmail.com

Coğrafi bölgeler arasında seftriakson, imipenem, gentamisin ve amikasin antibiyotik direncinin homojen olmadığı gösterilmiş ve amoksisilin-klavulanat, sefuroksim, siprofloksasin direncinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Hastanede yatan hastalardan izole edilen suşların direnç oranları, imipenem haricinde, poliklinik hastalarının oranlarından daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalar arasında ampisilin, amoksisilin-klavulanat, sefuroksim, seftriakson, trimetoprim-sülfametoksazol, gentamisin, siprofloksasin, amikasin ve sefepim dirençleri arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p < 0.05$). 1996-2012 yılları arasında idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antibiyotik direnç sonuçlarının oldukça farklı olduğu ve çok sayıda çalışmanın sadece laboratuvar verilerine dayandığı izlenmiştir. Yapılan meta-analize göre, ampirik tedavide sık kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oranlarının yüksek olduğu dik-katı çekmiştir. Sonuç olarak, ülkemiz verilerinin sistematik olarak değerlendirilmesiyle oluşan bilgi birikiminin, uygun antibiyotik seçiminde ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesinde değer taşıyacağı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*; antibiyotik direnci; idrar kültürü; meta-analiz; Türkiye.

ABSTRACT

Escherichia coli is the most frequently isolated microorganism from both community-acquired and nosocomial urinary tract infections in Turkey. A large number of studies concerning antibiotic susceptibility of *E.coli* have been published from different centers throughout the country. The aim of this study was to evaluate the antibiotic resistance patterns of *E.coli* strains isolated from urine cultures by a meta-analysis in published medical literature between the years of 1996-2012 in Turkey. The study was planned and conducted in accordance with the declaration of PRISMA and describes the methods of literature search, the determining criteria for inclusion and evaluation of articles, data collection and statistical analysis. To find the published series Google Scholar and PubMed international databases were used to access published manuscripts evaluated according to the determined criteria for acceptance and rejection. For each study, general data and antibiotic resistance rates were collected as a common unit. Publications considered as lacking in appropriate content was eliminated from the study. Statistical analysis of the data obtained were 95% confidence intervals, and $p \leq 0.05$ value was considered as significant difference. A total of 228 articles were found to be published during 1996-2012 period, while 101 of them were included in the meta-analysis according to the eligibility criteria. The analyses indicated that nitrofurantoin and piperacillin resistance rates have been decreased, whereas ciprofloxacin, cefepime, co-trimoxazole and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positivity rates have been increased during the study period. The increases in the rates of ciprofloxacin and cefepime resistance and ESBL production were statistically-significant ($p < 0.05$). A significant reduction in resistance rates for ampicillin, amoxicillin-clavulanate, and amikacin was noted in pediatric patients between 2002-2012. Ceftriaxone, imipenem, gentamicin and amikacin resistance were not homogenous between the geographical regions, and statistically significant differences were observed for amoxicillin-clavulanate, cefuroxime and ciprofloxacin resistance rates ($p < 0.05$). Antibiotic resistance rates, except for imipenem, in bacterial strains, isolated from hospitalized patients were found significantly higher in strains obtained from outpatients. The differences between those groups were significant in terms of ampicillin, amoxicillin-clavulanate, cefuroxime, ceftriaxone, trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamicin, ciprofloxacin, amikacin and cefepime resistances ($p < 0.05$). It has been noted that antibiotic resistance patterns of *E.coli* strains isolated from urine cultures between 1996-2012 demonstrated significant variability, and many studies were based only on laboratory data. The results of this meta-analysis demonstrated that the resistance rates in commonly-used antibiotics for empirical therapy were high. In conclusion, information obtained by systematic evaluation of national data will be valuable for the determination of optimal antibiotic regimens and in prevention of unnecessary antibiotic use.

Key words: *Escherichia coli*; antibiotic resistance; urine culture; meta-analysis; Turkey.

GİRİŞ

Escherichia coli hem hastane hem de toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında sıklıkla karşılaşılan etkenlerden biridir. Ülkemizde üriner sistem enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *E.coli* bakterilerinin antibiyotik duyarlılık ve dirençleri ile ilgili farklı merkezlerden pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklere direncin giderek arttığından bahsedilmekte ve araştırmacılar tarafından kendi merkezleri için etkin bulunan antibiyotikler belirtilmektedir. Meta-analiz, aynı konuda farklı yer, zaman ve merkezde yapılmış olan bireysel çalışmalardan elde edilen sonuçların niteliksel ve niceliksel olarak birleştirilmesi, sentezlenmesi ve yorumlanması amacıyla kullanılan istatistiksel bir prosedürdür¹. Uzun dönemde yayınlanan benzer konulu çalışmaların sistematik olarak bir araya getirilmesi ile önemli bir bilgi birikimi oluşturulabileceği noktasından hareketle, bu çalışmada, ülkemizde 1996-2012 yılları arasında idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık değişimlerinin meta-analiz yöntemiyle ortaya konması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada kullanılan meta-analiz, PRISMA bildirisine uygun olarak planlandı ve yürütüldü². Meta-analiz yöntemi; amaca bağlı olarak literatür tarama, kabul ve red kriterlerinin belirlenmesi, makalelerin incelenmesi, verilerin toplanması ve istatistiksel analizden oluşmaktadır³.

Literatür Tarama

Uygun makalelerin seçilmesi için Google Scholar ve PubMed arama sayfalarında "*Escherichia coli*, idrar kültürü, Türkiye", "*Escherichia coli*, antibiyotik duyarlılığı, Türkiye", "*Escherichia coli*, antibiyotik direnci, Türkiye", "*Escherichia coli*, urine culture, Turkey", "*Escherichia coli*, antibiotic susceptibility, Turkey", "*Escherichia coli*, antibiotic resistance, Turkey" başlıkları kullanılarak tarama yapıldı.

Kabul ve Red Kriterlerinin Belirlenmesi

Meta-analitik çalışmada kullanılacak olan bilimsel yayınların kabul ve reddedilmesinde bazı uygunluk kriterleri arandı:

- Çalışmanın Türkiye'de yapılmış olması,
- 1996-2012 tarihleri arasında yayınlanmış olması,
- Yayın dilinin Türkçe veya İngilizce olması,
- Özgün çalışma veya araştırma makalesi olması,
- İstatistiksel verilerin sayı ve oranlar açısından doğrulanabilir olması,
- İdrar kültürü suşlarının irdeleniyor olması,
- İrdelenen etkenin *E.coli* ve sayısının en az 100 olması,
- Antibiyotik direncinin belirlenmesinde NCCLS ve CLSI sınır değerlerinin kullanılması.

Ölçütlere uygunluk açısından yapılan değerlendirmelerde sayısal veriler, duyarlılık ve direnç durumu ile ilgili veriler ve istatistiksel tutarlılık kontrol edildi. Çalışma grubu, sadece ulusal ve uluslararası hakemli dergilerde kabul edilmiş ve yayınlanmış makalelerden oluşturuldu. Tez ve bildiri gibi çalışmalar yayın haline getirilme olasılığı nedeniyle değerlendirilme dışı tutuldu. Çalışma grubunu idrar yolu enfeksiyonu etkeni *E.coli*'ler olduğundan literatürde geniş şekilde yer alan çeşitli klinik örnekler, kan kültürü, yara kültürü gibi örneklerden izole edilen bakterilerden oluşan çalışmalar ile idrar kültürü ile birlikte çeşitli klinik örneklerden oluşan çalışmalar elendi.

Makalelerin İncelenmesi ve Verilerin Toplanması

Makalelerin incelenmesi ve uygunluklarının kontrol edilmesi iki bağımsız araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Çalışmalarla ilgili veriler toplanırken makalenin yazarları, çalışmanın yapıldığı kurum ve yayınlandığı dergi gibi bilgiler göz ardı edilerek tarafsızlık sağlandı. Çalışmanın yılı, yeri, kullanılan yöntem, hasta grubunun özelliği, yaşı (çocuk veya yetişkin), poliklinik (toplum kaynaklı) veya servis hastası (klinik/yatan hasta) olma durumu ve antibiyotik direnç oranlarını içeren veriler toplandı ve tablolar oluşturuldu. Bu verilerinde eksiklik olan bilimsel yayınlar çalışmadan elendi.

Veri tabloları Microsoft Excel Office 2010 programında oluşturuldu; bu tablolarda antibiyotik direnç oranları % olarak kullanıldı, böylece tüm çalışmaların sayısal verileri ortak bir birim altında değerlendirildi. Çalışmalardaki rakamsal değerler yazarlar tarafından % oranı olarak yeniden hesaplandı; duyarlılık % değerleri verilen çalışmalarda ise direnç % değerleri yine yazarlar tarafından hesaplanarak tablolara yerleştirildi. Toplanan verilerden yararlanılarak bilimsel çalışmalar yıllar, yaş grupları, coğrafi bölgeler, ayaktan ve yatan hasta olma durumlarına göre gruplandırıldı. CLSI M100-S20 ve M100-S-20-U dokümanlarına göre; ampisilin (AMP), amoksisilin-klavulanat (AMC), sefazolin (CZ), sefuroksim (CXM), seftriakson (CRO), imipenem (IMP), trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), nitrofurantoin (NIT), gentamisin (GN), siprofloksasin (CIP), amikasin (AK), sefepim (FEP), kotrimoksazol (SXT), piperasilin-tazobaktam (TZP), piperasilin (PIP) antibiyotik direnç oranları ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimlerine göre analizleri yapıldı⁴.

İstatistiksel Analiz

SPSS 17.0 programı kullanılarak toplanan verilerin istatistiksel hesaplamaları yapıldı. İdrar kültürlerinden izole edilen *E.coli*'lerin antibiyotik direnç durumlarındaki değişimler yıllara, yaş gruplarına, coğrafi bölgelere, yatan ve ayaktan hastalara ait olma durumlarına göre istatistiksel olarak değerlendirildi. Verilerin dağılımlarının değerlendirilmesinde "Homogeneity of Variance Test" ve "Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test" kullanıldı. Gruplar arasında veri dağılımlarının homojen olmadığı görüldü. %95 güven aralığında gruplar arasında istatistiksel farklılık nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis H testi yardımıyla araştırıldı. Yapılan hesaplamalarda $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olarak ifade edildi.

BULGULAR

Literatür taraması sonucunda, 1996-2012 yılları arasında konuyla ilişkili olarak yayınlanmış toplam 228 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmaların uygunluk kriterlerine göre değerlendirilmesi sonunda, 101 bilimsel eserin meta-analiz için yeterli şartlara sahip olduğu gözlenmiştir. Çalışmalar; 1996-2001, 2002-2007 ve 2008-2012 yılları arasında olmak üzere üç döneme ayrılarak değerlendirilmiştir. 1996-2001 yılları arasındaki 6 yıllık süreçte 16, 2002-2007 yılları arasındaki 6 yıllık süreçte 46 ve 2008-2012 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde 39 çalışma incelenmiştir.

İdrar kültüründen izole edilen *E.coli* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç değişimi Tablo I'de gösterilmiştir. 1996-2012 yılları arasında CRO, IMP, GN, AK, FEP ve TZP dışındaki antibiyotik direnç bildirimlerinde %20'nin üzerinde direnç oranları görülmüştür. Belirlenen dönemler arasında direnç bildirimlerinde NIT ve PIP için direnç oranlarında belirgin azalma saptanmıştır. Özellikle 2002-2007 ve 2008-2012 yılları arasındaki 11 yıllık iki dönemde görülen CIP, FEP, SXT direnç oranları ve benzer şekilde GSBL oranlarındaki belirgin artış dikkat çekici bulunmuştur. Yıllara göre CIP, FEP antibiyotik dirençleri ve GSBL oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0.05$).

Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede; 101 çalışmadan 16'sının çocuk, 7'sinin yetişkin yaş grubuna ait olduğu görülmüştür. Diğer 78 çalışma, hasta yaşları belirtilmediği için yaş grupları açısından değerlendirmeye alınmamıştır. Bu durum, ülkemizde an-

Tablo I. İdrar Kültüründen İzole Edilen *E.coli* Suşlarının Yıllara Göre Antibiyotik Direnç Oranları

| Antibiyotikler | Yıllara Göre Direnç Oranları* (%) | | | p |
|----------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| | 1996-2001 ^a | 2002-2007 ^b | 2008-2012 ^c | |
| AMP | 70.20 | 67.44 | 62.06 | 0.385 |
| AMC | 33.40 | 38.73 | 37.48 | 0.497 |
| CZ | 31.43 | 29.82 | 32.15 | 0.997 |
| CXM | 27.93 | 24.21 | 25.56 | 0.793 |
| CRO | 14.71 | 13.59 | 19.22 | 0.103 |
| IMP | 4.16 | 2.30 | 2.85 | 0.470 |
| TMP-SMX | 50.51 | 48.91 | 47.83 | 0.801 |
| NIT | 23.90 | 10.49 | 8.55 | 0.179 |
| GN | 14.75 | 17.40 | 17.46 | 0.180 |
| CIP | 12.27 | 23.16 | 30.98 | 0.003 |
| AK | 7.02 | 6.58 | 5.85 | 0.690 |
| FEP | 2.73 | 14.17 | 18.43 | 0.018 |
| SXT | 26.01 | 51.36 | 52.29 | 0.091 |
| TZP | 11.30 | 11.13 | 17.53 | 0.138 |
| PIP | 43.44 | 56.98 | 39.95 | 0.178 |
| GSBL | 8.09 | 10.61 | 28.17 | 0.027 |

*Mean değerleri; a: Kaynak no. 5-20; b: Kaynak no. 21-66; c: Kaynak no. 67-105.

tibiyotik duyarlılık ya da direnç verilerinin yer aldığı çalışmaların büyük çoğunluğunun sadece laboratuvar verilerine dayanması, klinik bilgi eksikliği veya yetersizliği olması açısından dikkat çekici bulunmuştur.

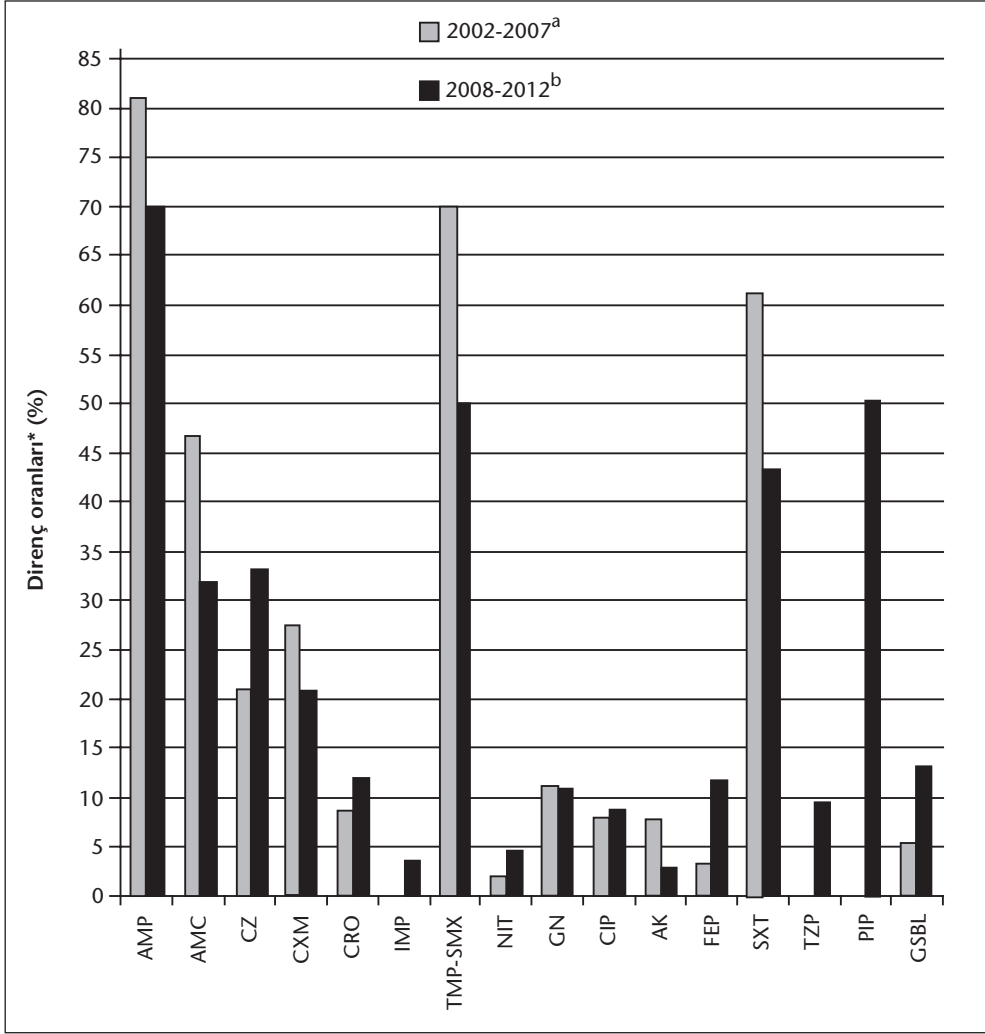
Çocuk yaş grubuna ait olan çalışmalar 2002 ve 2012 yılları arasında olup, 2002-2007 ve 2008-2012 iki döneme ayrılmıştır. Her iki grup için CRO, IMP, NIT, GN, CIP, AK, FEP, TZP direnci ve GSBL bildirimleri %20'nin altındadır. İki dönem antibiyotik direnç oranları kıyaslandığında; 2008-2012 döneminde AMP, AMC, TMP-SMX, AK ve SXT oranlarında belirgin azalma, CZ, NIT, FEP ve GSBL oranlarında belirgin artış izlenmiştir. Çocuk yaş grubunda 11 yıllık süreçte AMP, AMC ve AK direncinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştiği gözlenmiştir ($p \leq 0.05$). Direnç oranlarındaki diğer değişimler Şekil 1'de verilmiştir.

Antibiyotik direnç bildirimlerinin coğrafi bölgelere göre yapılan değerlendirmesinde; 101 çalışmadan 18'inin Marmara, 12'sinin Karadeniz, 26'sının İç Anadolu, 9'unun Akdeniz, 21'inin Ege, 3'ünün Güneydoğu Anadolu, 12'sinin Doğu Anadolu illerinden olduğu belirlenmiştir. Marmara bölgesinde IMP, Akdeniz bölgesinde AK, Doğu Anadolu bölgesinde FEP, Güneydoğu Anadolu bölgesinde AMC, CXM, CRO ve CIP için Türkiye ortalamasının yaklaşık iki katı ve üstünde direnç oranları gözlenmiştir. Karadeniz bölgesinde FEP, TZP ve PIP, İç Anadolu bölgesinde FEP, TZP, GSBL, Güneydoğu Anadolu bölgesinde AMP için Türkiye ortalamasının yaklaşık yarısı ve altında direnç oranları saptanmıştır. Karadeniz bölgesinde NIT ve GSBL, Akdeniz Bölgesinde TZP ve GSBL için Türkiye ortalamasının çok altında direnç oranları izlenmiştir. Coğrafi bölgeler arasında CRO, IMP, GN ve AK antibiyotiklerine karşı direncin homojen olmadığı istatistiksel olarak gösterilmiştir. Coğrafi bölgeler arasında AMC, CXM, CIP antibiyotiklerine dirençte anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. ($p \leq 0.05$). Coğrafi bölgelere ve Türkiye geneline göre antibiyotik direnç oranları ile istatistiksel veriler Tablo II'de sunulmuştur.

Hasta grupları hastanede yatış durumuna göre incelendiğinde, 101 çalışmadan 36'sında sadece ayaktan, 3'ünde sadece yatan, 31'inde ise hem ayaktan hem de yatan hasta grubunun antibiyotik duyarlılık bilgilerinin verildiği görülmüştür. Ayaktan hasta grubuna ait toplam 67 çalışmada CRO, IMP, NIT, GN, AK, FEP, TZP antibiyotik direnç sonuçları ve GSBL oranlarının %20'nin altında olduğu izlenmiştir. Yatan hasta grubuna ait toplam 34 çalışmada bildirilen IMP, NIT, AK, TZP antibiyotik direnç bildirimlerinin %20'nin altında olduğu ve IMP haricinde tüm antibiyotik direnç oranlarının ve GSBL oranının ayaktan hasta grubu bildirimlerinden yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle AK, FEP direnç oranları ve GSBL oranlarının yatan hasta grubunda yaklaşık 2 kat ve üzerinde olduğu izlenmiştir. Ayaktan ve yatan hastaların AMP, AMC, CXM, CRO, TMP-SMX, GN, CIP, AK ve FEP antibiyotik direnç bildirimleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ($p \leq 0.05$) (Şekil 2).

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonlarında antibiyotik kullanım sıklığı ve politikalarındaki farklılıkların doğal sonucu olarak primer patojen olan *E.coli* suşlarında antibiyotik duyarlılık ya da



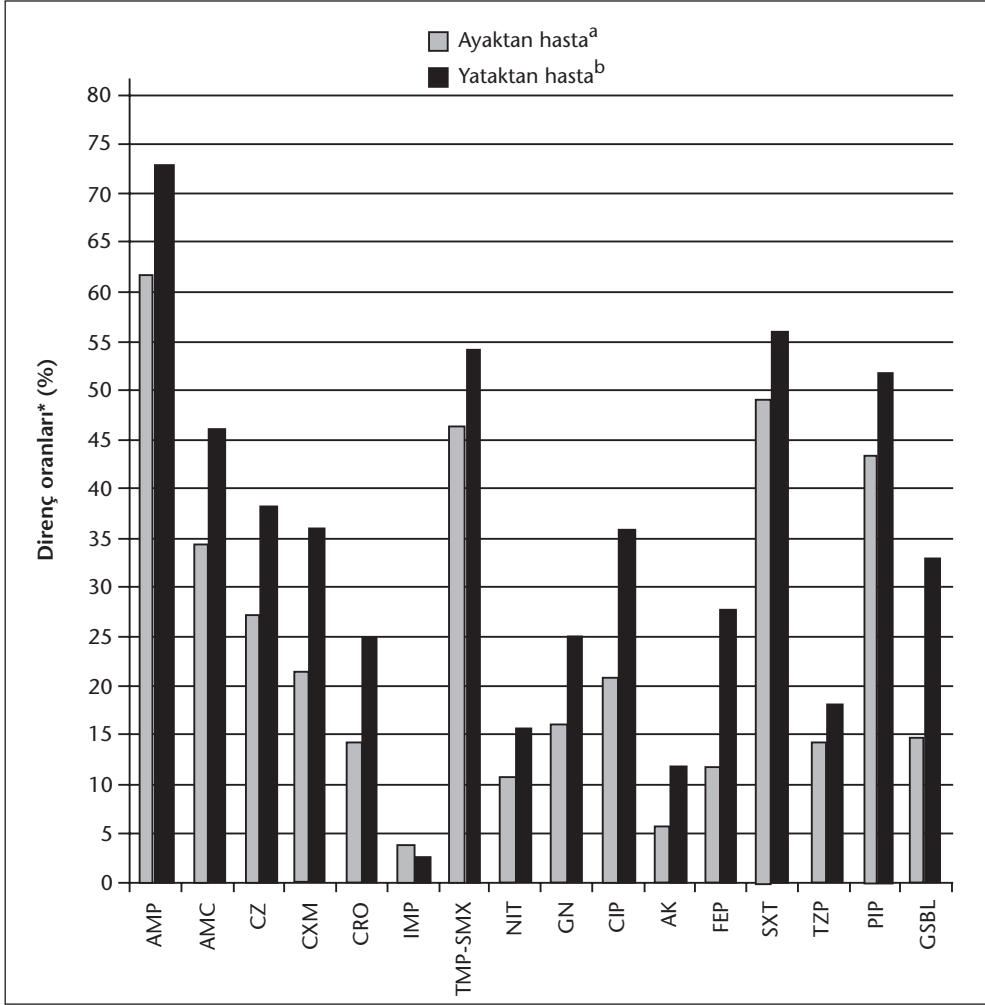
Şekil 1. Çocuk hastaların yıllara göre antibiyotik direnç oranları (Mean değerleri) (a: Kaynak no. 25, 33, 35, 38, 53, 57; b: Kaynak no. 72, 77, 79, 83, 91, 93, 95, 98, 102, 103).

direnç değişimleri gözlenmektedir. Bölgelere göre antibiyotik direnç durumunun periyodik olarak tespiti, etkin tedavinin belirlenmesi, tedavide zaman ve para kaybının önüne geçilmesinde önemlidir^{47,53,62,71}. Meta-analiz olarak planlanan çalışmamız ile ülkemizdeki üriner sistem enfeksiyon etkeni *E.coli*'lerin antibiyotik duyarlılık ya da dirençleri ile ilgili birbirinden bağımsız çok sayıda çalışma ile sunulan farklı sonuçlar irdelenerek büyük resmin görülmesine katkı sağlanmaya çalışılmıştır.

Bildirilen antibiyotik dirençlerinin 1996-2001, 2002-2007 ve 2008-2012 yılları arası üç dönemde değerlendirilmesi sonucunda AMP, AMC, CZ, CXM, TMP-SMX, SXT ve

| Antibiyotikler | Direnç Oranları* (%) | | | | | | | | | | Türkiye Genel | p** |
|----------------|----------------------|------------------------|------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------|-------|-------|---------------|-----|
| | Marmara ^a | Karadeniz ^b | Ege ^c | Akdeniz ^d | İç Anadolu ^e | Doğu Anadolu ^f | Güney Doğu Anadolu ^g | Türkiye Genel | | | | |
| AMP | 62.94 | 67.26 | 69.7 | 64.8 | 63.93 | 70.93 | 34.65 | 65.73 | 65.73 | 0.445 | | |
| AMC | 37.48 | 39.86 | 28.87 | 44.52 | 30.45 | 47.19 | 75.34 | 37.48 | 37.48 | 0.001 | | |
| CZ | 26.22 | 41.26 | 39.46 | 26.63 | 25.66 | 42.31 | - | 31.14 | 31.14 | 0.096 | | |
| CXM | 22.61 | 20.75 | 29.77 | 23.98 | 18.13 | 40.03 | 49.32 | 25.19 | 25.19 | 0.030 | | |
| CRO | 13.82 | 11.65 | 20.69 | 16.95 | 13.24 | 16.59 | 46.36 | 15.91 | 15.91 | 0.082 | | |
| IMP | 7.78 | 0.69 | 1.63 | 4.08 | 3.72 | 0.94 | 4.31 | 2.82 | 2.82 | 0.207 | | |
| TMP-SMX | 49.26 | 44.53 | 46.77 | 61.65 | 47.37 | 50.15 | 51.32 | 48.7 | 48.7 | 0.226 | | |
| NIT | 9.61 | 3.03 | 14.33 | 10.87 | 10.84 | 15.98 | 13.6 | 11.31 | 11.31 | 0.252 | | |
| GN | 15.09 | 14.24 | 24.22 | 16.72 | 13.85 | 16.66 | 21.44 | 17.04 | 17.04 | 0.331 | | |
| CIP | 25.89 | 16.29 | 26.77 | 28.98 | 19.55 | 32.31 | 44.7 | 24.65 | 24.65 | 0.032 | | |
| AK | 5.04 | 6.74 | 6 | 11.73 | 4.19 | 6.19 | 5.03 | 6.38 | 6.38 | 0.645 | | |
| FEP | 13.02 | 6.99 | 14.75 | 15.77 | 7.26 | 32.86 | 27.33 | 14.49 | 14.49 | 0.088 | | |
| SXT | 48.66 | - | 49.13 | 55.69 | 45.66 | 50.5 | 53.48 | 49.4 | 49.4 | 0.997 | | |
| TZP | 14.29 | 6.87 | 15.72 | 5.31 | 6.08 | 25.77 | 23.6 | 14.81 | 14.81 | 0.065 | | |
| PIP | - | 22.22 | 59.13 | 54.33 | 48.75 | 49.09 | - | 48.33 | 48.33 | 0.550 | | |
| GSBL | 22.86 | 6.5 | 32.72 | 3 | 10.93 | 25.49 | 25.5 | 20.98 | 20.98 | 0.128 | | |

*Mean değerleri; **Bölgeler arası p değerleri a: Kaynak no. 23,26,35,36,39,44,49,60,63,68,73,75,80,83,89,91,98, 102; b: Kaynak no. 7,13,21,33,34,43,55,59,64,69,72,94; c: Kaynak no. 5,8,11,15,19,20,40,45,46,50,52,58,61,62,70,77,81,86,93,99,105; d: Kaynak no. 2,27,32,41,42,47,51,53,101; e: Kaynak no. 6,10,14,16-18,24,29,30,37,48, 54,57,65-67,71,74,78,79,85,87,88,92,95,103; f: Kaynak no. 9,22,25,28,31,38,56,82,84,96,97,100; g: Kaynak no. 76,90,104.



Şekil 2. Ayaktan ve yatan hasta idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli*'lerin antibiyotik direnç oranları (Mean değerleri). a: Kaynak no. 5, 7, 8, 10, 12, 14-17, 20, 23, 24-26, 28, 29, 31-33, 35-37, 39-44, 46-51, 53-56, 58, 59, 63-65, 69-76, 78, 80-82, 86, 89, 91, 92, 94, 98-103, 105; b: Kaynak no. 6, 7, 15, 16, 26, 28, 30-35, 39-44, 46, 47, 49, 50, 56, 58, 63, 73, 76, 80, 81, 89, 98, 99, 101, 105.

PIP'a yüksek direnç izlenmiştir. Süreç içerisinde NIT, CIP, FEP, SXT, PIP direnci ve GSBL oranlarında belirgin değişiklik söz konusudur (Tablo I). AMP, AMC, TMP-SMX ve SXT direnç oranlarındaki yükseklik, bu antibiyotiklerin ampirik tedavide sıklıkla tercih edilmelelerinin ve antibiyotik kullanım politikalarının bir sonucu olarak yorumlanmıştır. CZ, CXM antibiyotiklerine yüksek direnç bildirimi ve FEP direnç oranlarındaki artışın ise, GSBL artışının doğal sonucu olduğu kanaatine varılmıştır. NIT ve PIP direnç bildirimlerindeki azalmanın, bu antibiyotiklerin tedavide az tercih ediliyor olması ve NIT'ın son yıllarda kullanımının azalmasına bağlı olarak antibiyogram sonuçlarında bildirilmemesinden⁵⁰ kay-

naklandığı düşünülmüştür. CIP direnç oranındaki artış da, gram-negatif kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde ilk akla gelen ajan olması dolayısıyla yaygın kullanım sonucu olarak yorumlanmıştır.

Çocuk yaş grubuna ait verilerde AMP, AMC, TMP-SMX, SXT ve PIP'a yüksek direnç oranları izlenmiştir. 2002-2007 ve 2008-2012 döneminde AMP, AMC, CZ, TMP-SMX, AK, FEP, SXT direnci ile GSBL oranları arasında belirgin değişiklik gözlenmiştir (Şekil 1). 2008 ve sonrasındaki bildirimlerde AMP, AMC, TMP-SMX ve SXT direncindeki belirgin azalma, ampirik tedavide daha az tercih ediliyor olmaları şeklinde yorumlanmıştır. CZ ve FEP direncindeki yükselen oranların, GSBL artışının sonucu olduğu düşünülmüştür.

Değerlendirilen 101 bilimsel eserin coğrafi bölgelere göre dağılıma bakıldığında; en çok bildirim İç Anadolu bölgesinden olduğu, onu sırasıyla Ege, Marmara, Karadeniz, Doğu Anadolu ve Akdeniz bölgesinin izlediği, en az bildirim ise Güneydoğu Anadolu bölgesinden olduğu görülmüştür. Güneydoğu Anadolu bölgesinden yapılan bildirim sayısının az olmasına karşın, irdelenen suş sayısı Akdeniz ve Doğu Anadolu bölgeleri sayısına yakındır. Coğrafi bölgelerden yapılan bildirimlerin yılları incelendiğinde; Marmara bölgesinden 2002, Güneydoğu Anadolu bölgesinden 2008-2012, diğer bölgelerden ise 1996-2012 yılları arasında bildirimlerin olduğu belirlenmiştir.

Değerlendirilen çalışmalarda^{10,18,22,53,58,59,62,71,73,93} da sıklıkla vurgulandığı gibi, antibiyotik direnç profillerinin coğrafi bölgelere göre değiştiği gözlenmiştir (Tablo II). Marmara bölgesinde IMP; Ege'de GN, PIP ve GSBL; Akdeniz'de TMP-SMX, AK ve SXT; Doğu Anadolu'da AMP, CZ, NIT, CIP, FEP ve TZP; Güneydoğu Anadolu'da AMC, CXM ve CRO direnç bildirimlerinin Türkiye ortalamalarının üzerinde olduğu saptanmıştır. Karadeniz ve İç Anadolu bölgelerinde ülke ortalamalarının üzerinde direnç oranları görülmüştür. Karadeniz bölgesinde CRO, IMP, TMP-SMX, NIT, CIP, FEP ve PIP, Ege'de AMC, Akdeniz'de GSBL, İç Anadolu'da CZ, CXM, GN, AK ve SXT antibiyotikleri için en düşük direnç bildirimlerinin yapıldığı tespit edilmiştir. Bölgeler arasındaki bu oran değişikliklerinin, epidemiyolojik faktörler, enfeksiyon kontrol önlemleri, antibiyotiklerin kullanım sıklığı ve kullanım politikaları⁵⁹, bakterilerin izole edildikleri hasta grubunun yaşı, cinsiyeti, yatan veya ayaktan hasta olma özelliği ve araştırıcı faktörü gibi farklılıkların sonucu olduğu düşünülmüştür.

Değerlendirilen çalışmalar, hasta gruplarının yatan ve ayaktan hasta olma durumuna göre irdelendiğinde; IMP hariç tüm antibiyotik direnç ve GSBL oranlarının yatan hasta grubunda yüksek olduğu belirlenmiştir. Özellikle AK, FEP direnci ve GSBL oranlarının yatan hastalarda yaklaşık iki kat ve üzerinde yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durumun, hastanelerde antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve dirençli suşların seçilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayaktan hasta grubuna ait verilerde AMP, AMC, TMP-SMX, SXT ve PIP direnç oranlarının yüksekliği, bu antibiyotiklerin literatürlerde^{45,96,97} belirtildiği gibi ampirik tedavide sık kullanımının bir sonucu olabilir. Nitekim Taşbakan ve arkadaşlarının¹⁰⁶ idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli*'lerin direnç durumlarını karşılaştırdıkları havuz analizinde, yatan ve ayaktan hastalar için bildirdikleri direnç farkı bizim verilerimiz ile benzerlik göstermektedir. Ancak aynı çalışmada, NIT dışındaki direnç oranları, hem yatan

hem de poliklinik hasta grubuna ait verilerimizden düşük olup, sadece poliklinik hastalarına ait AK direnç verileri uyumludur. İki çalışma arasındaki bu farklılık 17 yıllık verilerin değerlendirilmesi ve çok sayıda bilimsel eserin incelenmesinin bir sonucudur (Tablo III).

Üriner sistem enfeksiyonlarında tedavinin sıklıkla ampirik olarak başlatılması, enfeksiyon etkeni bakterilerin antibiyotik direnç oranlarının artması, bölgesel farklılıklar nedeniyle izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarındaki değişimlerinin bilinmesi ve takip edilmesi tedavinin etkinliği açısından önemlidir. Bu sebeple konu güncelliğini korumaktadır.

Bu çalışmada meta-analiz yöntemi ile, üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık ya da dirençleri ile ilgili farklı yer, zaman ve merkezde yapılmış olan araştırma sonuçları niteliksel ve niceliksel olarak birleştirilmiştir. Yıllara, yaş gruplarına, coğrafi bölgelere, hastaların ayaktan veya yatan hasta olmalarına göre yapılan direnç değerlendirmeleri sonucunda sunulan verilerle *E.coli* kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarına bütüncül bir yaklaşım için katkı sağlanmıştır. Sonuç olarak, ülkemiz verilerinin sistematik olarak değerlendirilmesiyle oluşan bilgi birikiminin, uygun antibiyotik seçiminde, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesinde, tedavi başarısının sağlanmasında ve bunların sonucu olarak ülke ekonomisine katkı sağlanmasında değer taşıyacağı düşünülmüştür.

Tablo III. Çalışmamızın Verileri ile Taşbakan ve Arkadaşlarının¹⁰⁶ Verilerinin Karşılaştırması

| Antibiyotikler | Direnç Oranları (%) | | | |
|----------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Poliklinik hastaları | | Yatan hastalar | |
| | Taşbakan ve ark. | Bizim çalışmamız | Taşbakan ve ark. | Bizim çalışmamız |
| AMC | 31.5 | 34.57 | 38.7 | 46.49 |
| CXM | 18.5 | 22.12 | 27.6 | 35.96 |
| CRO | 8.9 | 14.11 | 15.4 | 24.78 |
| IMP | 1 | 4.12 | 1.5 | 2.63 |
| NIT | 19.1 | 11.19 | 18.1 | 15.61 |
| GN | 13.6 | 16.06 | 21.3 | 24.83 |
| CIP | 20.1 | 21.17 | 31.7 | 36.02 |
| AK | 6.1 | 6.01 | 6.8 | 11.88 |
| SXT | 47.1 | 49.03 | 52.4 | 56.25 |
| TZP | 9 | 14.18 | 11.9 | 18.21 |
| GSBL | 12.4 | 15.2 | 19.6 | 32.81 |

KAYNAKLAR

1. Akgöz S, Ercan İ, Kan İ. Meta-analizi. Uludağ Üni Tıp Fak Derg 2004; 30(2): 107-12.
2. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis: the PRISMA statement. PLoS Med 2009; 6(7):e1000097.
3. Akçıl M. Ortalamalar arası etki genişliklerinin meta-analizi. Bilim Uzmanlığı Tezi, 1995. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th Informational Supplement, M100-S20. 2010 CLSI, Wayne, PA.
5. Vurgun N, Ece A, Çetinkaya Z, Şengil AZ, Balkan C. Çocuk idrar yolu enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. SDÜ Tıp Fak Derg 1996; 3(3): 77-81.
6. Arman D, Çokça F, Tural D. Hastanede yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalara çeşitli antibiyotiklerin etkinliğinin üç yıllık değerlendirmesi. Mikrobiyol Bul 1997; 31(3): 269-73.
7. Aydın K, Volkan S, Köksal İ ve ark. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarındaki antibiyotik direncinin kullanılan antibiyotiklerle ilişkisi. Hastane Enfeksiyonları Derg 1997; 1(3): 163-8.
8. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Değerli K, Özbilgin A, Özbakkaloğlu B. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. İnfeksiyon Derg 1998; 12(3): 371-4.
9. Tekerekoğlu MS, Durmaz B, Sönmez E, Köroğlu M, Şahin K. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç durumu. İnfeksiyon Derg 1998; 12(3): 375-9.
10. Saraçlı MA, Baylan O, Gün H. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM 1999; 13(1): 73-8.
11. Özenci MV, Kırdar S, Yüce A, Yuluş N. Üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen *Escherichia coli* suşlarının sulbaktam-ampisilin ile klavulanik asit-amoksisilin duyarlılıklarının karşılaştırılması. İnfeksiyon Derg 1999; 13(1): 71-3.
12. Demirci M, Ardoğan BC, Arda M. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen gram-negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılığı. ANKEM 2000; 14(4): 576-9.
13. Kaya D, Öküz Ş, Kaya E. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. ALBÜ Düzce Tıp Fak Derg 2000; 1(2): 43-6.
14. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni gram-negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç. ANKEM 2001; 15(4): 753-9.
15. Tünger Ö, Sürücüoğlu S, Özbakkaloğlu B, Gazi H. Toplum kökenli ve nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul 2001; 35(3): 351-7.
16. Timurkaynak F, İnci EK, Arslan H. Toplum kökenli ve nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen etkenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılığı. Ankara Üni Tıp Fak Mecmuası 2001; 54(4): 287-92.
17. Baykan M, Kaya M, Arslan U, Baysal B. İdrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıklarının değerlendirilmesi. İnönü Üni Tıp Fak Derg 2001; 8(1): 15-7.
18. İlhan F, Palabıykoğlu İ, Bengisun JS. *Escherichia coli* suşlarında direnç profilinin değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2001; 31(1-2): 32-4.
19. Urbarlı A, Arı A, Özdenizmenli M, Fidan N, Özgenç O. İdrar örneklerinden soyutlanan gram-olumsuz bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. İnfeksiyon Derg 2001; 15(2): 249-53.
20. Altındış M, Tanır HM. İdrar yolu enfeksiyonu belirtileri olan kadınların idrar örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirilmesi ve izole edilen gram-negatif çomakların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2001; 31(3-4): 192-7.
21. Kaya D, Şahin İ, Öksüz Ş, Ertör O. İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM 2002; 16(1): 7-9.
22. Altoparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32(3-4): 167-73.
23. Erden S, Çalangu S. Poliklinik hastalarında üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. İstanbul Tıp Fak Mecmuası 2002; 65(2): 147-9.

24. Şencan İ, Sevinç ME. Toplum kökenli üropatojen *Escherichia coli* izolatlarında antimikrobiyal direncin izlemi. *Klimik Derg* 2002; 15(3): 85-8.
25. Gürgöze MK, Doğan Y, Kizirgil A, Toraman ZA, Aygün D. İdrar yolu enfeksiyonlu çocuklardan izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Fırat Tıp Derg* 2002; 7(3): 828-32.
26. Tolun V, Akbulut DT, Çatal Ç ve ark. Yatan ve ayakta hastalardan izole edilen üriner sistem enfeksiyonu etkeni gram-negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002; 32(1-2): 69-74.
27. Otağ F, Yıldız Ç, Delialioğlu N. İdrardan soyutlanan *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM* 2003; 17(4): 384-7.
28. Özden M, Kalkan A, Demirdağ K, Kılıç SS, Özdarendeli A. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında siprofloksasin ve kotrimoksazol direnci. *ANKEM* 2003; 17(1): 51-5.
29. Akan ÖA. İbn-i Sina hastanesinde poliklinik idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* izolatlarının ilk seçenek antibiyotiklere direnç durumu. *Ankara Üni Tıp Fak Mecmuası* 2003; 56(3): 147-50.
30. Elaldı N, Turan M, Duran B ve ark. Bir üniversite hastanesinde nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları: etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç. *CÜ Tıp Fak Derg* 2003; 25(2): 63-8.
31. Ay S, İşeri LA, Duman B. İdrar örneklerinden izole edilen gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnönü Üni Tıp Fak Derg* 2003; 10(2): 59-62.
32. Savaş L, Güvel S, Turunç T, Savaş N, Arslan H. Toplum kökenli ve nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Türk Üroloji Derg* 2003; 29(1): 95-100.
33. Şahin İ, Öksüz Ş, Kaya D, Şencan İ, Gülcan A. Çocuk yaş grubunda servis ve poliklinik kökenli üropatojen gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM* 2004; 18(2): 101-4.
34. Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Gülcan A, Öksüz Ş. Hastane enfeksiyonu etkeni üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM* 2004; 18(4): 193-5.
35. İnan NU, Gürler N. İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda izole edilen *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci ve çeşitli virülans faktörlerin araştırılması. *ANKEM* 2004; 18(2): 89-96.
36. Ertuğrul MB, Çolak N. İdrardan izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM* 2004; 18(3): 161-5.
37. Erdem H, Avcı A, Pasha A. Toplum kaynaklı üropatojenik *Escherichia coli* suşlarında antibakteriyel direnç. *ANKEM* 2004; 18(1): 40-4.
38. Bozkurt H, Gündüzoğlu H, Kurtoğlu MG ve ark. Çocuk yaş grubu idrar kültürlerinin değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg* 2004; 11(1): 17-21.
39. Bayraktar B, Özcan N, Borahan S, Başarı F, Bulut E. Yatan ve ayakta hastalardan izole edilen üriner sistem enfeksiyonu etkeni gram-negatif çomaklarda antibiyotiklere direnç. *ANKEM* 2004; 18(3): 137-40.
40. Gündüz T, Mumcuoğlu İ. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34(3): 157-61.
41. Kibar F, Yaman A, Dündar İH. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34(3): 162-70.
42. Akçam FZ, Kaya O, Gönen İ, Yaylı G. İdrar örneklerinden izole edilen toplum ve hastane kaynaklı *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *OMÜ Tıp Derg* 2004; 21(1): 23-7.
43. Sucu N, Boz GA, Bayraktar Ö ve ark. Üropatojen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içerisindeki değişimi. *Klimik Derg* 2004; 17(2): 128-31.
44. Ertuğrul MB, Güleç LA, Akal D ve ark. Üropatojen *Escherichia coli* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Derg* 2004; 17(2): 132-6.
45. Afşar İ, Gönül B, Şener AG, Türker M. *Escherichia coli*'nin klinik izolatlarının fosfomisin trometamol ve diğer antibiyotiklere in-vitro duyarlılığı. *ANKEM* 2005; 19(2): 77-9.
46. Demirtürk N, Demirdal T, Eldemir H, İnce R, Altındiş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005; 35(2): 103-6.

47. Dağlar D, Demirbakan H, Yıldırım Ç ve ark. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005; 35(3): 189-94.
48. Arslan H, Azap ÖK, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(5): 914-8.
49. Yılmaz E, Özakin C, Sınırtaş M, Gedikoğlu S. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakterioloji laboratuvarında 1999-2002 yılları arasında idrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfeksiyon Derg* 2005; 19(1): 91-6.
50. Pullukçu H, Taşbakan Mİ, Aydemir Ş ve ark. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM* 2006; 20(1): 26-30.
51. Çetin M, Ocak S, Görür S, Avunduk G. Semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarında üropatojenler ve izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM* 2006; 20(3):169-72.
52. Yurtsever SG, Baran N, Şener AG ve ark. İdrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Derg* 2006; 19(2): 60-2.
53. Çetin H, Öktem F, Örmeci AR, Yorgancıgil B, Yaylı G. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında *Escherichia coli* ve antibiyotik direnci. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2006; 13(2):12-6.
54. Çitil BE, Çöplü N, Gözalan A ve ark. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan *Enterobacteriaceae* türlerinin iki yıllık antibiyotik direnç oranları değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Derg* 2006; 7(1): 31-5.
55. Küçükbayrak A, Behçet M, Güler S, Özdemir D. Üriner semptomu olan poliklinik hastalarının idrarında üreyen *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *Tıp Araştırmaları Derg* 2006; 4(1): 18-21.
56. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalıskan A. İdrarda üreyen *Escherichia coli*'lerin geniş spektrumlu beta laktamazlar yönünden irdelenmesi. *İnönü Üni Tıp Fak Derg* 2006; 13(4): 249-52.
57. Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28(5): 413-6.
58. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S. İdrar kültürlerinden izole edilen gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. *ANKEM* 2007; 21(1): 19-22.
59. Koçoğlu E, Karabay O, İnce NK, Özkardeş F, Yıldırım R. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması. *ANKEM* 2007; 21(1): 5-9.
60. Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N. Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, Klebsiella ve Enterokok cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması. *ANKEM* 2007; 21(4): 219-22.
61. Debeleş B, Çoşar G. Ege ve Akdeniz Bölgesi'nde üropatojen *Escherichia coli* kökenlerinin florokinolonlara duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 2007; 21(1): 15-20.
62. Kutlu SS, Kutlu M. Didim'de üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 2007; 21(2): 81-3.
63. Yuluğkural Z, Mutlu B. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının kullanılan antibakteriyellere karşı duyarlılıkları. *Trakya Üni Tıp Fak Derg* 2007; 24(1): 6-11.
64. Eroğlu M, Koçoğlu E, Karabay O, Semerciöz A. Toplum kaynaklı erişkin üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları: geriye dönük çalışma. *Türk Üroloji Derg* 2007; 33(1): 100-3.
65. Arca EA, Karabiber N. Üriner sistem *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisin trometamol ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41(1): 115-9.
66. Kaçmaz B, Aksoy A, Sultan N. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* izolatlarında oral antibiyotiklere karşı direncin araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Derg* 2007; 64(1):11-5.
67. Kalem F, Gündem NS, Arslan U, Tuncer İ. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılığı. *ANKEM* 2008; 22(4): 193-7.
68. Akar İ. Özel bir hastanede idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının antibiyotik direnç oranları. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42(4): 713-5.

69. Öztürk CE, Kaya AD, Göçmen Ş, Arslan E. Toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisin ile idrar yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM 2008; 22(2): 81-4.
70. Köken G, Aşık G, Çiftci İH ve ark. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. ANKEM 2008; 22(1): 23-7.
71. Alım A, Artan MO. Sağlık ocaklarına başvuran üriner sistem enfeksiyonu ön tanılı hastalardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. Enfeksiyon Derg 2008; 22(2): 83-5.
72. Aydemir C, Aydemir H, Polat R ve ark. Pediyatrik yaş grubunda üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olan üropatojenlerin dağılımının ve antimikrobiyal dirençlerinin değerlendirilmesi. Klimik Derg 2008; 21(3): 118-21.
73. Dündar D, Wilke A, Tamer GS. İdrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Klimik Derg 2008; 21(1): 7-11.
74. Alım A, Artan MO. İdrar örneklerinden izole edilen gram-negatif bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008; 38(3-4): 122-5.
75. Özyurt M, Haznedaroğlu T, Şahiner F ve ark. İstanbul'da bir araştırma hastanesinde 2004-2006 yılları arasında izole edilen toplumdaki kazanılmış üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik direnç profilleri. Mikrobiyol Bul 2008; 42(29): 231-43.
76. Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuvarımızda idrar kültürlerinden izole edilen gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. Dicle Tıp Derg 2008; 35(4): 234-9.
77. Gündüz T, Tosun S, Demirel MM, Ertan P. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik direnci: beş yıllık sonuçlar. Pamukkale Tıp Derg 2008; 1(2):87-90.
78. Rad AY, Bilge S, Fidan A. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının siprofloksasin ve diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Derg 2008; 65(3): 115-9.
79. Cebe A, Ayvaz A, Yıldız N, Çetinkaya S. Sivas ilinde çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında idrar kültür sonuçları: İlk tedavi seçimi nasıl olmalıdır? Van Tıp Derg 2008; 15(1): 7-12.
80. Öztürk Mİ, Koca O, Kalkan S, Kaya C, Karaman Mİ. Üroloji kliniklerinde görülen patojenlere karşı antimikrobiyal direncin güncel durumu. Türk Üroloji Derg 2008; 34(3): 363-7.
81. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan Mİ, et al. Susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urine isolates to fosfomycin, ciprofloxacin, amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole. Turk J Med Sci 2008; 38(2): 175-80.
82. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. ANKEM 2009; 23(4): 172-6.
83. Küçükbasmacı Ö, Çelik N. Çocuk hastaların idrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2009; 39(1-2): 40-3.
84. Yetkin G, Kılıç S, Söylemez H, Altunoluk B, Çalışkan A. Altı aylık periyotta üroloji klinik ve polikliniğine üriner enfeksiyon ön tanısıyla başvuran hastaların semptom ve laboratuvar profili yönünden incelenmesi. Al-BÜ İzzet Baysal Tıp Derg 2009; 4(2): 11-4.
85. Kaşkatepe B, Yıldız S. An investigation on uropathogen *Escherichia coli* strains with regard to antimicrobial susceptibility and extended spectrum beta-lactamase. FABAD J Pharm Sci 2009; 34(4): 173-7.
86. Yılmaz N, Agus N, Yurtsever SG, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* in outpatient urinary isolates in Izmir, Turkey. Med Sci Monit 2009; 15(11): 61-5.
87. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, et al. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empirical therapy in Turkish children for the years 2000-2006. Int Urol Nephrol 2009; 41(4): 953-7.
88. Gülşen S, Erhan M. Kadın hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılık değişimleri. GÜ Gazi Eğitim Fak Derg 2010; 30(2): 603-14.
89. Karlı Ş, Ceran N, Genç İ ve ark. Toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarında tigesiklin duyarlılığının araştırılması. ANKEM 2010; 24(4): 209-14.

90. Deveci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. Klinik ve Deneysel Araştırmalar Derg 2010; 1(3): 182-6.
91. Salduz ZİY, Yiğit Ö. İdrar yolu enfeksiyonlu çocuklardan izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. Çocuk Enfeksiyon Derg 2010; 4(4): 138-42.
92. Azap ÖK, Arslan H, Şerefhanoglu K, et al. Risk factor for extended-spectrum β -lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. Clin Microbiol Infect 2010; 16(2): 147-51.
93. Aydemir G. Bir turizm bölgesinde çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonunu tetikleyen faktörler ve antibiyotik direnci. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2010; 9(4): 349-54.
94. Yıldırım M, Şahin İ, Gülcan A, et al. Antimicrobial susceptibility and uropathogens isolated from children and adults with community-acquired urinary tract infections. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010; 30(2): 533-8.
95. Senel S, Karacan C, Erkek N, Gol N. A single-center experience of antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. Med Princ Pract 2010; 19(5): 359-63.
96. Mengeloğlu FZ, Demircan F, Oduncu MK. İdrar kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisine karşı in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. ANKEM 2011;25(2): 99-102.
97. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobiyallere duyarlılık paterni. ANKEM 2011; 25(4): 232-6.
98. Şanlı KZ, Türel Ö, Hatipoğlu N, Yılmaz A, Şiraneci R. Çocuk idrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Jinekoloji Obstetrik Pediatri ve Pediatrik Cerrahi Derg 2011; 3(1): 27-34.
99. Ağca H. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Kocatepe Tıp Derg 2011; 12(2): 95-100.
100. Geçit İ, Benli E, Karakoç S, Şahin MA, Hoto D. Bölgemizde üriner enfeksiyona yol açan patojenlere karşı gelişen antimikrobiyal direncin değerlendirilmesi. Tıp Araştırmaları Derg 2011; 9(2): 115-9.
101. Aral M, Kireççi E, Doğan SŞ. İdrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotiklere direnç oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011; 41(4): 139-42.
102. Ipek IO, Bozaykut A, Arman DC, Sezer RG. Antimicrobial resistance patterns of uropathogens among children in Istanbul, Turkey. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2011; 42(2): 355-62.
103. Güner ŞN, Göktürk B, Bayrakçı US, Baskın E. Çocuklarda idrar örneklerinden saptanan toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve 2003-2010 yılları arasında antibiyotik direncindeki artışın değerlendirilmesi. Türk Pediatri Arşivi 2012; 47(2): 107-13.
104. Tekin A, Deveci Ö, Dal T ve ark. Üropatojen *Escherichia coli* izolatlarına fosfomisin ve bazı antibiyotiklerin in vitro etkinliği. ANKEM 2012; 26(2): 61-8.
105. Gülcan A, Aslantürk A, Gülcan E. İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılık durumları. Abant Tıp Derg 2012; 1(3): 61-7.
106. Taşbakan MI, Pullukçu H, Sipahi OR, et al. A pooled analysis of the resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of periods 1997-2001 and 2002-2007. Turk J Med Sci 2011; 41(3): 557-64.