

ÜRİNER ENFEKSİYONLARDA TOPLUM KÖKENLİ ESCHERİCHIA COLİ'NİN YERİ VE GELİŞEN ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Dr. Hasan S. Sağlam,¹ Dr. Aziz Öğütlü,² Dr. Vildan Demiray,³ Dr. Oğuz Karabay⁴

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Sakarya

² TC Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hast. Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya

³ TC Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hast. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya

⁴ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Sakarya

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada bölgemizdeki bakteriyel mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını incelemek ve yöresel antibiyotik direncini araştırmak amaçlandı.

Materyal ve Metod: Haziran 2008-Nisan 2009 tarihleri arasında çeşitli şikayetlerle başvuran ve üriner enfeksiyon ön tanısıyla poliklinik hastalarından alınan 1947 idrar örneğinin kültür sonuçları, üreyen bakteri çeşitleri ve duyarlılık testleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: 301 örnekte bakteri üredi. Bakteri cinsi, oranları ve görülen direnç şöyledi: En sık izole edilen

bakteri %84,7 oranında Escherichia coli idi. Örneklerin antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde %19,3'ü gentamisine, %35,1'i ampicillin-sulbaktama, %34,9'u trimetoprim-sulfametoksazola, %25,9'u sefuroksime ve %32,8'i siprofloksasine dirençli bulundu.

Sonuç: Bölgemizde antibiyotiklere karşı direnç benzer çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ampirik tedavilerde bölgesel direnç paterninin bilinmesi önemlidir. Bölgemizdeki direnç paterninin periyodik olarak takibi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Üriner enfeksiyon, antibiyotik direnci, *E.coli*. Nobel Med 2012; 8(1): 67-71

THE ROLE OF ESCHERICHIA COLI'S IN COMMUNITY ACQUIRED URINARY INFECTIONS AND DEVELOPING ANTIBIOTIC RESISTANCE

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate microorganism susceptibilities and resistance to current antibiotics in our region.

Material and Method: In this study, 1947 urine specimen culture results, collected from patients in outpatient clinics who applied with various complaints and referred to the laboratory with preliminary diagnosis of urinary tract infections between June 2008 and April 2009, were retrospectively evaluated.

Results: Antibiotic susceptibilities of 301 isolated bacteria were investigated. The most common bacteria was Escherichia coli (84.7%). When antibiotic susceptibilities were examined, isolates were resistant to gentamycin (19.3%), ampicillin-sulbactam (35.1%), trimethoprim-sulfamethoxazole (34.9%), cefuroxime (25.9%) and ciprofloxacin (32.8%).

Conclusion: Antibiotic resistance has been estimated to be higher in our region compared to similar studies. Regional antibiotic resistance patterns are important in empirical treatment. It is important to investigate antibiotic resistance patterns periodically in our region.

Key Words: Urinary infection, antibiotic resistance, *E.coli*. Nobel Med 2012; 8(1): 67-71

GİRİŞ

Toplum kökenli üriner enfeksiyonlar önemli sağlık sorunudur. Her yıl dünyada yaklaşık 150 milyon kişiye üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) tanısı konmakta ve bunun altı milyar dolar bir sağlık harcamasına neden olduğu tahmin edilmektedir.¹ Üriner enfeksiyonlar aynı zamanda en sık acil başvuru nedenlerindedir.² Toplum kökenli üriner enfeksiyonlarda en sık saptanan bakteri (%70–95) *E.coli*'dir.³⁻⁵ Bu nedenle üriner enfeksiyonların ampirik tedavisinde en sık *E.coli*'ye etkinliği olan ve oral kullanıma uygun trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ve florokinolonlar (FQ) gibi ilaçlar tercih edilmektedir.^{1,2,6,7}

Ancak günümüzde dünyanın hemen her bölgesinde antibiyotik direnci önemli bir problem oluşturmaktadır. Bir çok enfeksiyonda gelişmiş direnç nedeniyle tedavi başarısızlıkları yaşanmaktadır.

Dünyada ve dolayısıyla ülkemizde ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı gittikçe artan bir direnç olduğu görülmektedir.^{4,5,8,9} Çeşitli kılavuzlarda, bir antibiyotiğe karşı %20'yi aşan direnç saptanması halinde o ilacın ampirik tedavide kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir.²

Sakarya yaklaşık bir milyon nüfusu barındıran büyük bir ildir. Ancak bugüne kadar üriner enfeksiyon etkenlerinde direnç oranlarını gösteren bir çalışma yapılmamıştır. Oysa ampirik tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde o yöreye ait veriler çok önem taşımaktadır. İlk kez bu çalışmayla Sakarya'da, Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına üriner enfeksiyon ön tanısıyla gönderilen idrar örneklerinden izole edilen etkenlerin duyarlılıkları değerlendirilmiş ve bu verilerden yola çıkarak toplum kaynaklı ÜSE etkenlerinin duyarlılık paternini ortaya koymak amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi kayıtlarından, Haziran 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında çeşitli şikayetlerle başvurmuş hastalardan idrar yolu enfeksiyonu ön tanısıyla istenen 1947 kültürden bakteri üreyen 301 örnek tespit edilerek örneklerin alınması, incelenmesi ve üreyen bakterilerle ilgili özellikler geriyeye dönük olarak değerlendirildi.

Örneklerin alınması

Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında idrar kültürü için başvuran hastalardan ön temizlik sonrası burğu kapaklı steril idrar kaplarına orta akım idrar örneği alınmaktadır.

Mikrobiyolojik İnceleme

Laboratuvara kültür amacıyla kabul edilen idrar örnekleri steril öze yardımıyla %5 Koyun Kanlı agar ve EMB agara ekim yapılmaktadır. Ayrıca santrifüj edilmiş idrardan gram boyalı preparat hazırlanarak her alanda en az bir bakteri varlığı bakteri için anlamlı kabul edilmiştir. Ekilen idrarlar 37°C'lik etüvde 24 saat sonra değerlendirilmiştir. Kültürlerde, mililitrede tek veya iki tip 100.000 koloni (cfu/ml) veya tek tip 10.000 cfu/ml üreme anlamlı kabul edilmiştir. İkidenden fazla mikroorganizma izole edilen idrar kültürleri, mikroskopileri de değerlendirilerek kontaminasyon olarak bildirilmiştir.

Bakteriüri etkeni mikroorganizmaları tiplendirmek için Api 10S ya da Api 20E (Biomerieux, France) kiti kullanılarak tanımlanmıştır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır.

İstatistik İnceleme

Veriler Microsoft Excel programına girilerek değerlendirildi. Kantitatif değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesinde Student t testi, kalitatif değişkenlerin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmeler için Epi-info (version 6.0, CDC Atlanta) adlı paket program kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada Haziran 2008-Nisan 2009 tarihleri arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına idrar kültürü için gönderilen 1947 idrar örneği çalışmaya alındı. Bu örneklerden 301'inde (%15,5) üreme saptanmışken, 127'si (%6,5) kontaminasyon nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Üreme saptanan 301 örneğin 255'inde *E.coli* (%84,17), 46'sında (15,8) diğer bakteriler (*Proteus spp* 7 (%2,3), *Pseudomonas spp* 3 (%1,0), *Klebsiella sp* 11 (%3,7), *Enterococcus spp* 12 (%4,0) ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* 13 (%4,3) görülmüştür. Üreme saptanan 301 örneğin 72'si (%23,9) erkeklere 229'u kadınlara ait idi. *E.coli* üreyen 255 örneğin 51'i (%20) erkeklere ait iken *E.coli* dışındaki bakterilerin ürettiği 46 idrar örneğinin 21 (%45,9)'inin erkeklere ait olduğu saptandı (p<0,01). Üreyen bakteriler ve oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Üreyen *E.coli* bakterilerinin 82'si (%34,9) TMP/SMX'e, 77'si (%32,8) siprofloksasine, 76'sı (%31,3) amoksisilin-klavulonik aside, 80'i (%35,1) sulbaktam-ampisiline, 61'i (%25,9) sefuroksime, 45'i (%19,3) gentamisine, 32'si (%13,4) seftriaksona, 1'i de (%0,3) amikasine dirençli bulunmuştur. *E.coli*'ye karşı direnç oranları Tablo 2' de gösterilmiştir. →

TARTIŞMA

ÜSE şikayetleriyle başvuran hastalara anamnez, fizik muayene ve idrar analizi ile üriner enfeksiyon tanısı konulmakta ve çoğu zaman kültür yapılmaksızın ampirik tedavi başlanmaktadır.¹⁰ Ancak günümüzde artan antibiyotik direnci tedavi başarısızlıklarını da beraberinde getirmektedir. Antibiyotik direnci, önceleri hastane enfeksiyonları için önemli bir sorun iken günümüzde toplum kökenli etkenler için de önemli bir problem haline gelmiştir.¹¹ Bir sağlık kuruluşuna ilk başvuran hastaya üriner enfeksiyon tanısı konarak ampirik tedaviye başlanabilmesi için yazılacak ilaca karşı direnç oranının %10-20'yi aşmaması önerilmektedir.² Bu nedenle Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), bir yöredeki üriner enfeksiyonlarda etkenler ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesinin gerektiğini bildirmektedir.¹²

E.coli Toplum kaynaklı ÜSE etkenlerinde en sık saptanan bakteridir. Toplum kaynaklı ÜSE'lerde bu oran %70- 95 arasında rapor edilmektedir.³⁻⁵ Bu çalışmada hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen hastalardan izole edilen 301 bakterinin 255'i *E.coli* (%84,7) olmuştur. Bu verimiz literatürle uyumludur.³⁻⁵

E.coli için yapılan hassasiyet testlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Yıllardır ÜSE tedavisinde ilk seçenek olarak önerilen TMP/SMX' e karşı çalışmamız kökenlerinde %34,9 direnç saptanmıştır. Toplumda ampirik olarak üriner sistem enfeksiyonlarında antibiyotik kullanmak için öngörülen direnç üst sınırını göz önüne alınca TMP/SMX'in yöremizde büyük ölçüde ilk tedavi seçeneği olmaktan çıkmış olduğu görülmektedir.² TMP/SMX'e karşı ülkemizde %12 %59 arasında direnç oranları bildirilmiştir.^{5,9,13} Bu oran dünya genelinde çok büyük farklılıklar göstermekte olup İngiltere'de %17,1-%40, İsrail'de %29, Gazze'de %64,4, ABD'de %14-%21,3 ve İspanya'da %25 olarak bildirilmiştir.^{11,12,14-17} Çeşitli ülkelerde bildirilen TMP/SMX dirençleri Tablo 3'te gösterilmiştir.¹⁸⁻²⁰

Çalışmamızda siprofloksasin (CIP) direnci %32,8 olarak tespit edildi. Bu oran ilk bakışta toplum kaynaklı ÜSE için yüksek bir oran olarak dikkati çekmektedir. Çeşitli ülkelerdeki CIP direncine ait bazı rakamlar Tablo 3'te verilmiştir. Literatüre bakınca bizim değerlerimize yakın değerler genel olarak nozokomiyal enfeksiyonlarda görülmektedir.^{8,21} ABD'de toplum kökenli *E.coli*' ye bağlı üriner enfeksiyonlarda CIP' e karşı direnç %1,9-14,4 arasında bildirilmiştir.^{6,14} Bu direnç İspanya'da %14, Gazze'de %15 olarak rapor edilmiştir.^{12,16} Zamanla direncin arttığını gösteren bir çalışmada, Hollanda'da florokinolon direncinin 7 yılda %6'dan %13'e çıktığı gösterilmiştir.²² İngiltere'de CIP direncinin %9,3 İtalya'da da %17 oranında ol-

Üreyen bakteriler	Sayı	%
E.coli	255	84,7
S. aureus	13	4,3
Enterococcus spp	12	4
Klebsiella spp	11	3,7
Proteus spp	7	2,3
Pseudomonas spp	3	1
TOPLAM	301	100

Antibiyotik	E. coli (255) Direnç (n)	Direnç (%)
Amikasin	1	0,3
Aztreonam	14	6,2
Sefoperazon	28	12,0
Sefotaksim	34	13,7
Sefuroksim	61	25,9
Gentamicin	45	19,3
Meropenem	0	0
Amp/Sulb	80	35,1
TMP/SMX	82	34,9
AMC	76	31,3
Sefazolin	73	30,0
Sulb/cefop	3	1,2
Seftriakson	32	13,4
Siprofloksasin	77	32,8
İmipenem	0	0
Pip/tazo	1	0,4

Amp/sulb: Ampisilin-sulbaktam, TMP/SMX:Trimetoprim-sulfametaksazol, AMC:Amoksisilin-klavulanat, Sulb/cefop: Sulbaktam-sefoperazon, CIP:Siprofloksasin, Pip/tazo:Piperasilin-tazobaktam

duğu bildirilmiştir.^{15,18} Kore'de yapılan bir çalışmada da ise CIP direncinin %23,4 olduğu ifade edilmiştir.¹⁹ Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise Savaş ve ark. CIP direncini %25, Yuluğkural ve ark. %29, Çetin ve ark. %23 ve Eroğlu ve ark. %17 olarak bildirmişlerdir.^{5,8,9,13} Gül ve ark. bu oranı %33 olarak belirtmiş ancak bu çalışmada yatan ve ayaktan hasta ayırımı yapılmadan tüm idrar örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir.²³ Koca ve ark. ise CIP direncini %38 olarak bildirmiştir.²¹ Biz de ayaktan gelen poliklinik hastalarında risk faktörleri yönünden bir ayırım yapamadık. Bu sonuçlara göre, hastanemizdeki başvuruların incelenmesiyle tespit edilen florokinolon direncinin Türkiye'nin birçok yerinde olduğu gibi kritik sınırı aştığı anlaşılmaktadır. Hastanemiz üçüncü basamak hastane olması nedeniyle çoğu başvuruda tedavisi zor ve çoğu muhtemelen dirençli kökenlerle oluşan enfeksiyonların gelme olasılığı yüksektir. Bu durum yüksek kinolon direncinin sebebi olabilir. Ancak, ülkemizde üriner enfeksiyonlar başta olmak üzere bu ilaçların sıklıkla kullanıldığı, hatta kinolonların birinci basamak hekimliğinde bile sınırlama olmaksızın reçete edildiği de →

Tablo 3: Çeşitli ülkelerden derlenen TMP/SMX ve siprofloksasin dirençleri

Ülkeler	TMP/SMX Direnci (%)	Siprofloksasin direnci (%)
ABD	14-21,3	1,9-14,4
Gazze	64,4	15
Hollanda	27-37	13
İngiltere	17,1-40	9,3
İspanya	25	14
İsrail	29	-
İtalya	29,9	17
Kore	26,1-36,9	23,4
Türkiye	11,7-59	17-38
ARESC grubu	29,5	8,7
Bu çalışma	34,9	32,8

ARESC: Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis TMP/SMX: Trimetoprim-sulfametaksazol

unutulmamalıdır. Ülkemizde antibiyotik tüketiminin incelendiği bir çalışmada kinolonların en sık tüketilen antibiyotiklerden olduğu gözlenmektedir. Dolayısıyla kinolonlara karşı saptadığımız bu direncin yeni çalışmalarla doğrulanmaya gereksinimi vardır.

Bu çalışmada *E.coli*'nin sulbaktam-ampisilin (SAM) ve amoksisilin-klavulonat (AMC)'a karşı direncinin de sırasıyla %35,1 ve %31,3 olduğu görülmektedir. Bu oran da yüksek düzeydedir. Kore'de yapılan iki ayrı çalışmada SAM için %47,7 ve AMC için %55, İngiltere'de AMC için %12 gibi direnç oranları bildirilmiştir.^{19,20} Türkiye'de SAM için %42, AMC için ise %22 ile %49,6 arasında değişen oranlar verilmiştir.^{5,8,9}

E.coli için sefuroksim direnci çalışmamızda %25,9 olarak bulunmuştur. İtalya'da %10 gibi düşük bir sefuroksim direnci bildirilmiştir.¹⁸ Türkiye'de ise bu oranı Savaş ve ark. %19, Koca ve ark. da %23 olarak bildirmiştir.^{5,21} Bozkurt ve ark. sefuroksim direncini %25,9 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada da laboratuvara gelen idrar örnekleri ayaktan ve yatan hasta ayırımına tabi tutulmamış, global olarak değerlendirilmiştir.⁴

Gentamisine karşı *E.coli* direnci ise çalışmamızda %19,3 olarak görülmüştür. Gentamisine karşı direnç

konusunda yapılan çalışmada İngiltere'den %4,6, Kore'den ise %19,5 direnç oranı bildirilmiştir.¹⁵ Türkiye'de Savaş ve ark. gentamisin direncini %17, Çetin ve ark %51,1 Eroğlu ve ark %10,9, Bozkurt ve ark %20, Koca ve ark da %18 olarak bildirmiştir.^{4,5,9,13,21} Amikasin direnci bizde %0,3 gibi oldukça düşük bir değerde bulunmuştur. Türkiyede yapılan değişik araştırmalarda %3,5-%6 arası rakamlar belirtilmiştir.⁴⁻⁶ Yurt dışından ise %0,4-%10 arası oranlar ifade edilmiştir.^{16,19} Bu sonuçlara göre yöremizde amikasin direnci oldukça düşüktür.

Çalışmamızda *E.coli* kökenlerinde seftriakson direnci %13,4 olarak bulunmuştur. Aynı oran Bozkurt ve ark tarafından %17,2, Savaş ve ark tarafından %13, Yuluğkural ve ark tarafından %11, Gül ve ark tarafından ise %19 olarak hesaplanmıştır.^{4,5,8,23} Çalışmamızda elde elden veriler literatürle uyumludur. Ayrıca tabloda görüldüğü gibi karbapenemlerden imipenem ve meropenem'e karşı direnç saptanmamıştır.

Bu çalışmada özellikle TMP/SMX, CIP, sefuroksim, AMC ve SAM'ye karşı tespit ettiğimiz direnç oranları literatüre göre kısmen daha yüksektir. Bu çalışmanın retrospektif olması ve kayıtlardan hastalardaki risk faktörlerinin ve komplike durumların (erken post operatif dönemlerde alınan kültür testleri, sonda kullanımı, diyabet, idrar reflüsü, taş gibi komplike durumlara ait veriler) ayıklanamaması çalışmamızın zayıf yönleridir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre birçok oral antibiyotik, direnç için kritik sınır olan %20 düzeyinin altında değildir. Bu nedenle, bu antibiyotiklerin üriner enfeksiyonların ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmasının uygun olmayacağı düşünülmüştür. Ayrıca bölgemizde antibiyotik direnci ölçülmeli ve tedaviler bu çalışmalardan elde edilen verilerin ışığında şekillenmelidir. Ülke çapında ulusal antibiyotik kullanım stratejisine esas olacak şekilde direnç artırıcı nedenler doğrulanmalı ve direnç sorununa karşı bilinçli antibiyotik kullanım politikaları geliştirilmeli, yeni ilaçlar, faj tedavisi gibi konularda yeni araştırmalar yapılmalıdır.

İLETİŞİM İÇİN: Dr. Aziz Ögütli Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya drogutlu@hotmail.com
GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 13 / 10 / 2009 • **KABUL TARİHİ:** 28 / 04 / 2010

KAYNAKLAR

- Smith's General Urology 16th edition 2004. Tanagho EA, McAninch JW (eds.) Chapter 13. "Bacterial Infections of the Urinary Tract" N guyen, Hiep 2004: 203-227
- Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. Urol Nurs 2008; 28: 333-341.
- Hooton TM. The current management strategies for community acquired urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 2003; 49: 303-332.
- Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Gülmez S, et al. Erişkin Yaş Grubu İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Escherichia Coli Suslarının Antimikrobiallere Duyarlılıkları. Van Tıp Derg 2005; 12: 232-235.
- Savaş L, Güvel S, Turunç T, Savaş N, Arslan H. Toplum Kökenli ve Nozokomial Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkenleri ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Karşılaştırılması. Türk Urol Derg 2003; 29: 95-100.
- Mehnert-Kay SA. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. Am Fam Physician 2005; 72: 451-456.
- Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Ofloxacin. A reappraisal of its use in

the management of genitourinary tract infections. *Drugs* 1998; 56: 895-928.

8. Yuluğkural Z, Mutlu B. İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia Coli* Suşlarının Sık Kullanılan Antibakteriyellere Karşı Duyarlılıkları. *Balkan Med J* 2007; 24: 6-11.
9. Cetin M, Ucar E, Guven Q, Ocak S. Community-acquired urinary tract infections in Southern Turkey: etiology and antimicrobial resistance. *Clinical Nephrology* 2009;71: 30-35.
10. Rosenberg M. Pharmacoeconomics of treating uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 247-251
11. Ansbach RK, Dybus K, Bergeson R. Uncomplicated *E. coli* Urinary Tract Infection in College Women: A Follow-up Study of *E. coli* Sensitivities to Commonly Prescribed Antibiotics. *J Am Coll Health* 2005; 54: 81-84
12. Alo's JI, Serrano MG, Go'mez-Garce's JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect* 2005;11: 199-203
13. Eroğlu M, Koçoğlu E, Karabay Q, Semerciöz A. Toplum kaynaklı erişkin üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen enterobaktericea türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları: geriye dönük çalışma. *Türk Urol Derg* 2007; 33: 100-103.
14. McQuilkin M, Lund A, Palmer W. Antimicrobial resistance of uncomplicated urinary tract infections in northern Utah. *Clin Lab Sci* 2008; 21: 99-101.
15. Bean DC, Krahe D, Wareham DW. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005 – 2006. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 7: 13.
16. El Astal Z. Increasing Ciprofloxacin Resistance Among Prevalent Urinary Tract Bacterial Isolates in Gaza Strip, Palestine. *J Biomed Biotechnol* 2005; 46: 238-241.
17. Raz B, Chazan B, Kennes Y, et al. Empiric Use of Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the Treatment of Women with Uncomplicated Urinary Tract Infections, in a Geographical Area with a High Prevalence of TMP-SMX-Resistant Uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1165-1169.
18. Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, Tempera G. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines. *J Chemother* 2005; 17: 251-257.
19. Kim ME, Ha US, Cho YH. Prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in female outpatients in South Korea: a multicentre study in 2006. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 15-18
20. Lee SJ, Cho YH, Kim BW, et al. A Multicenter Study of Antimicrobial Susceptibility of Uropathogens Causing Acute Uncomplicated Cystitis in Woman. *Korean J Urol* 2003; 44: 697-701.
21. Öztürk Mİ, Koca Q, Kalkan S, Kaya C, Karaman Mİ. Üroloji Kliniklerinde Görülen Patojenlere Karşı Antimikrobiyal Direncin Güncel Durumu. *Türk Urol Derg* 2008; 34: 363-367.
22. Peter NH, Jacomina HK, Ellen S. Trends in antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from urology services in The Netherlands (1998-2005). *J Antimicrob chemother* 2008; 62: 126-132
23. Yurtsever SG, Baran N, Şener AĞ, et al. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Klimik* 2006; 19: 60-62