

## İdrar Örneklerinden İzole Edilen Toplum ve Hastane Kaynaklı *Escherichia coli* Suşlarında Antibiyotik Direnci

Dr. Füsün Zeynep AKÇAM, Dr. Onur KAYA, Dr. İbak GÖNEN,  
Dr. Güler YAYLI,

SDÜ Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,  
ISPARTA

- ✓ Gerek toplum kaynaklı gerekse hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında en sık izole edilen etken *Escherichia coli*'dir. Bu çalışma, bölgemizdeki *Escherichia coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumlarının belirlenmesi ve ampirik tedavi seçeneklerinde yol gösterici olması amacıyla yapılmıştır. 129 toplum kökenli, 120 hastane kökenli suşun, "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" önerilerine uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıkları belirlenmiştir. Hastane kökenli suşlar tüm antibiyotiklere daha dirençli olup, her iki epidemiyolojik grupta da en dirençli görülen antibiyotiğin ampisilin (%48.8 - %83.3), en az dirençli görülen antibiyotiğin ise amikasin (%0.8 - %4.2) olduğu saptanmıştır. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) direnci, toplum ve hastane kaynaklı *Escherichia coli* suşlarında sırasıyla, %39.5 ve %65.0, siprofloksasin direnci ise, %16.3 ve %38.3 olarak bulunmuştur. Bölgemizdeki toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının da ampirik tedavisinde TMP-SMX'in tercih edilmemesi gerektiği görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Üriner sistem infeksiyonları, *Escherichia coli*, antibiyotik direnci

- ✓ **The Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* Strains Isolated From Urine Specimens From Hospital and community Originated Urinary Tract Infections**

The most frequently isolated agent both from community and hospital originated urinary system infections is *Escherichia coli*. The aim of this study was to determine the resistance states of *Escherichia coli* species to various antibiotics and to direct empirical treatment choices in our city. The antibiotic sensitivities were determined in 129 community originated and in 120 hospital-originated species by Kirby-Bauer disc diffusion method, which was relevant with National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). The hospital-originated species were found to be more resistant to all antibiotics. The antibiotic with the most frequent resistance was ampicillin (48.8%-83.3%) and with the least frequent resistance was amikacin (0.8%-4.2%) in both epidemiologic groups. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) resistance was found in 39.5% and 65.0% of species originated from community and hospital, respectively. Ciprofloxacin resistance were found 16.3% and 38.3% of species originated from community and hospital, respectively.

In conclusion, we considered that the use of TMP-SMX shouldn't be recommended in empirical treatment of urinary tract infections originated from community.

**Key words:** Urinary system infection, *Escherichia coli*, antibiotic resistance

### GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları her yaş grubunda ve daha çok kadınlarda görülmektedir. Ayrıca erişkin yaşta en sık görülen bakteriyel infeksiyonlardır<sup>(1)</sup>. National Center for Health

Statistics verilerine göre yaklaşık, yılda yedi milyon üriner sistem infeksiyonu olan hasta poliklinikte, bir milyon hasta acil serviste görülmekte olup yılda yüz bin hasta da hastanelerde yatırılarak takip ve tedavi edilmektedir<sup>(2)</sup>.

Ülkemizde de her yıl yaklaşık beş milyon kadın üriner sistem infeksiyonu geçirmektedir<sup>(3)</sup>. Gerek toplum gerekse hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında en sık karşılaşılan etken *Escherichia coli*'dir<sup>(4)</sup>. *E.coli*, *Escherichia* ailesi içerisinde en önemli tür olup önemli bir fırsatçı patojendir. Kalın barsak florasında, en yaygın bulunan fakültatif anaerob bakteridir<sup>(5)</sup>. Normal flora üyesi olarak barsaklarda patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu önlerken aynı zamanda çoğu bakteriyel infeksiyondan sorumludur. Bunların başında üriner sistem infeksiyonları gelmektedir. Hastane dışında gelişen üriner sistem infeksiyonları ile nozokomial üriner sistem infeksiyonları etkenleri karşılaştırıldığında, nozokomial üriner sistem infeksiyonları etkenlerinin daha dirençli oldukları saptanmıştır. Bununla birlikte toplum kaynaklı infeksiyonlarda da, yaygın ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı sonucu özellikle enterik bakterilerde direnç oranları artan sıklıklarda rapor edilmektedir<sup>(6)</sup>. İnfeksiyonlarda, doğru antibiyotik seçimi ancak etkenlerin antibiyotik duyarlılık sonuçlarının bilinmesi ile mümkün olabilmektedir<sup>(7)</sup>. Bu çalışmada, bölgemizdeki üriner sistem infeksiyonu etkeni *E. coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılık paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarına 2001 ve 2002 yıllarında, idrar yolu infeksiyonu tanısı ile gönderilen idrar örneklerinden izole edilen 129 toplum kökenli, 120 hastane kökenli *E.coli* suşunun antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. İzolatların nozokomial infeksiyon etkeni oldukları hastanemiz infeksiyon kontrol komitesi tarafından Centers for Diseases Control (CDC) kriterleri dikkate alınarak belirlenmiştir. İlk izolasyonlarında rutin biyokimyasal testler ile tanımlanarak saklanan bakterilerin 24-48 saatlik subkültürleri çalışılmıştır. Ampisilin (AMP), ampisilin sulbaktam (SAM), amoksisilin klavulanik asit (AMC), sefuroksim sodyum (CXM), seftriakson (CRO), seftizoksim (ZOX), gentami-

sin (CN), amikasin (AK), siprofloksasin (CİP) ve trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)'e karşı duyarlılık testleri, NCCLS önerileri doğrultusunda, Mueller-Hinton agar kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile uygulanmıştır<sup>(8)</sup>. Standart suş olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanılmıştır. Her iki epidemiyolojik gruptan izole edilen *E. coli*'lerin antibiyotik dirençlerini karşılaştırmada ki-kare testinden yararlanılmıştır.

### BULGULAR

Hastane kökenli suşlar, tüm antibiyotiklere daha dirençli olup, amikasin dışındaki antibiyotikler için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Her iki epidemiyolojik grupta da en dirençli görülen antibiyotığın ampisilin (%48.8 ile %83.3), en az dirençli görülen antibiyotığın ise amikasin (%0.7 ile %4.1) olduğu saptanmıştır. Hastanemizde ampirik tedavilerde sık kullanılan siprofloksasine, hastane kaynaklı kökenler arasında %38.3, toplum kaynaklılarda %16.3 oranlarında direnç bulunmuştur. Üriner sistem infeksiyonlarının birinci basamak tedavisinde sıklıkla tercih edilen TMP-SMX ise her iki epidemiyolojik grupta da ampisilinden sonra en fazla direncin görüldüğü ikinci antibiyotiktir. Hastane kökenli olanlar arasında 21 (%17.5), toplum kökenli olanlar arasında ise 4 (%3.1) suşta, hem TMP-SMX hem de siprofloksasin direnci birlikte bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Toplum ve hastane kökenli *E.coli* suşlarının, çalışılan antibiyotikler için duyarlılık sonuçları Tablo'da sunulmuştur.

### TARTIŞMA

Üriner sistem infeksiyonları yaygın olarak karşılaşılan bir hastalık grubu olup, birçok antibiyotik bu infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu grup infeksiyonların en önemli sorunlarından biri, patojenlerin yaygın olarak kullanılan antimikrobiallere karşı geliştirdikleri dirence bağlı karşılaşılan tedavi başarısızlığıdır<sup>(9)</sup>. Tedaviler, çalışılan bölgenin, hastanenin genel direnç oranları göz önüne alınarak planlanmalıdır.

**Tablo:** Antibiyotik duyarlılık sonuçları.

Antibiyotikler	Duyarlılık sonuçları								χ <sup>2</sup>
	Toplum kökenli				Hastane kökenli				
	S		R		S		R		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
AMP	66	(%51.7)	63	(%48.8)	20	(%16.7)	100	(%83.3)	31,213 <sup>a</sup>
SAM/AMC	110	(%85.3)	19	(%14.7)	65	(%54.2)	55	(%45.8)	27,327 <sup>a</sup>
CXM	122	(%94.6)	7	(%5.4)	93	(%77.5)	27	(%22.5)	13,957 <sup>a</sup>
CRO	127	(%98.5)	2	(%1.6)	97	(%80.8)	23	(%19.2)	19,455 <sup>a</sup>
ZOX	127	(%98.5)	2	(%1.6)	107	(%89.2)	13	(%10.8)	7,894 <sup>a</sup>
CN	125	(%96.9)	4	(%3.1)	103	(%85.8)	17	(%14.2)	8,477 <sup>a</sup>
AK	128	(%99.2)	1	(%0.8)	115	(%95.8)	5	(%4.2)	1,774 <sup>b</sup>
CiP	108	(%83.7)	21	(%16.3)	74	(%61.7)	46	(%38.3)	14,274 <sup>a</sup>
TMP-SMX	78	(%60.5)	51	(%39.5)	42	(%35.0)	78	(%65.0)	15,143 <sup>a</sup>

(a) p&lt;0,001 (b) p&lt;0,1834

Bu çalışmada, %48.8 oranı ile toplum kaynaklı, %83.3 oranı ile de hastane kaynaklı idrar yolu infeksiyonu etkeni *E.coli*'lerin en fazla dirençli oldukları antibiyotik ampisilin olduğu görülmüştür. Hastane kaynaklı üropatojen *E.coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumunun incelendiği bir çalışmada, en fazla direncin %77.4 oranı ile ampisiline karşı geliştiği gösterilmiştir<sup>(10)</sup>. Epidemiyolojik orjinleri tanımlanmadan ve çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E.coli*'lerdeki antibiyotik duyarlılıklarının test edildiği başka bir çalışmada benzer şekilde en fazla dirençli bulunan antibiyotik %81.1 ile ampisilin olduğu rapor edilmiştir<sup>(11)</sup>. *E. coli*'lerde ampisilin direncinden TEM-1 beta-laktamaz enzimi sorumludur. Hem hastane hem de toplum kökenli izolatlarda bulunan ve ampisiline afinitesi olan bu enzimin etkisi ile her iki epidemiyolojik grupta da ampisiline karşı yüksek oranlarda direnç görülmektedir<sup>(12)</sup>. Ampisilinden sonra en fazla görülen ampisilin-sulbaktam amoksisilin-klavulanik asit direnci muhtemelen TEM-1 enziminin aşırı üretimine bağlı olabilir<sup>(13)</sup>. Hastane kökenlilerde (%45.8), toplum kökenlilere göre (%14.7) daha yüksek oranda SAM/AMC direncinin ol-

ması, klavulonat ve sulfonlara duyarlılığın azalmasıyla sonuçlanan TEM mutasyonlarının hastane ortamında daha fazla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Kinolonlar üriner sistem infeksiyonları tedavisinde iyi bir seçenek olmakla beraber gidecek artan direnç sorunu nedeni ile antibiyogram yapılarak kullanılmalıdır. Bir çalışmada hastane kökenli suşlarda siprofloksasin direnci, toplum kökenli suşlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (%33.7/%18.3). Aynı çalışmada toplum kökenli suşlarda trimetoprim-sulfometoksazol direnci % 56.6, hastane kökenli suşlarda ise % 67.5 olarak saptanmıştır. Son yıllarda trimetoprim-sulfometoksazol ve siprofloksasine karşı dirençlerde artış olduğuna dikkat çekilmiştir<sup>(14)</sup>. Bu çalışmada da siprofloksasin direnci toplum kökenli suşlarda %16.3, hastane kaynaklı suşlarda %38.3 olarak saptanmıştır. Trimetoprim-sulfometoksazol direncinin ise, toplum kökenli suşlarda %39.5, hastane kaynaklı suşlarda %65.0 olduğu görülmüştür.

Antibiyotik kullanımı ile antibiyotik direnci yakından ilişkilidir. Antibiyotik kullanımı sonucu duyarlı suşların ortadan kalkması ve di-

rençli olanların seleksiyona uğraması direnç gelişiminin altındaki temel mekanizma olarak açıklanmaktadır<sup>(12)</sup>. Hastanemizdeki siprofloksasin direnci, çeşitli kliniklerde, ampirik tedavide bu antibiyotiğin sık tercih edilmesine bağlanmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL)'lar, gram negatif çomaklarda bulunan, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençten sorumlu olan enzimlerdir<sup>(15)</sup>. GSBL'ler en çok Klebsiella türleri ve *E.coli* lerde bulunmakla birlikte diğer patojen bakteriler arasında da hızla yaygınlaşmaktadır<sup>(16)</sup>. Son yıllarda gerek ulusal gerek yurtdışından yapılan çalışmalarda *E.coli*'lerde GSBL üretimindeki artış dikkati çekmektedir<sup>(17-20)</sup>. *E.coli*'lerde siprofloksasin direnci ile birlikte GSBL enzimi varlığına dikkat çeken çalışmalar vardır<sup>(21)</sup>. Hastanemizde daha önce yapılan bir çalışmada *E.coli* suşlarında %7.2 GSBL yapımı gösterilmiştir<sup>(22)</sup>. Bu suşlar içerisinde siprofloksasin direnci % 33.3 oranında bulunmaktadır.

Üriner sistem infeksiyonlarında antibiyotik seçimi ve tedavi süreleri meydana gelen klinik tabloya göre planlanmalıdır. Akut nonkomplike sistit olgularında oral sefalosporinler, akut nonkomplike pyelonefrit tedavisinde ise, üçüncü kuşak sefalosporinler önerilmektedir<sup>(3)</sup>. Urbarlı ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *E.coli* suşlarında sefotaksim ve seftazidim duyarlılığı %99.0 olarak bulunmuştur<sup>(23)</sup>. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada seftriaksona karşı %5.0 oranında direnç olduğu bildirilmiştir<sup>(24)</sup>. Her iki çalışmada da izolatların epidemiyolojik orjini ayırdedilmemiştir. Bu çalışmada seftriakson direnci, toplum kökenli olanlarda %1.5, hastane kökenli olanlarda %19.2 olarak bulunmuştur. Sefuroksim direnci ise toplum kökenlilerde ve hastane kökenlilerde sırasıyla %5.4, %22.5'tir. Hastane infeksiyonlarının genel olarak toplum kaynaklı olanlara kıyasla daha dirençli mikroorganizmalarla geliştiği bilinmektedir. *E. coli*'de 2. ve 3. kuşak sefalosporinlere dirençten sorumlu olan, GSBL enzimleridir. Özellikle nozokomial suşlarda saptanmaktadır<sup>(4,12)</sup> Halen bu suşların çoğu beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlarla tedavi edilebilmektedir. Ancak

bu kombinasyonlarla tedavi edilemeyen suşların sayısı da giderek artmaktadır<sup>(25)</sup>. Ayrıca GSBL üreten suşların, değişik mekanizmalarla diğer antibiyotik sınıflarına da gittikçe artan oranda direnç geliştirdiği bildirilmektedir<sup>(26)</sup>.

Gelişmiş ülkelerde antimikrobial direnci gelişmekte olan ülkelere kıyasla daha az oranlarda görülmekle birlikte yıllar içerisinde artış gözlenmektedir. Londra Hastanesinde 1971-1992 yılları arasında *E. coli*'lerde trimetoprim-sulfometoksazol direnci, hastane kaynaklı suşlarda %3'den %19'a, toplum kökenli suşlarda %0.8'den %18.4'e yükselmiştir<sup>(27)</sup>.

Bu çalışmanın sonucunda, birinci basamak hekimlikte sık kullanılan trimetoprim-sulfometoksazol, bölgemizdeki toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında da ampirik tedavide tercih edilemeyecek kadar yüksek oranda dirençli bulunmuştur. Toplum kaynaklı ve ayaktan tedavi edilebilecek olgularda kinolon grubu antibiyotikler ve oral sefalosporinler, hastane kaynaklı veya parenteral tedavi tercih edilenlerde ise hastanın klinik özellikleri dikkate alınarak karar verilmek üzere aminoglikozitler ve 3. kuşak sefalosporinler uygun ampirik seçenekler olarak görülmektedir.

Geliş Tarihi : 01.09.2004

Yayına kabul tarihi : 26.01.2005

Yazışma adresi:

Dr. F. Zeynep AKÇAM

Çelebiler Mahallesi 137. Cadde

Hubanlar Apt. No: 10 Kat: 1

ISPARTA

## KAYNAKLAR

1. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.(ed). Principles and Practice of Infectious Diseases (5th ed ). Philadelphia, Churchill Livingstone., 2000; 773-805.
2. Betsy F. Epidemiology of Urinary Tract Infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 2002; 113(Supl.1): 5-13.
3. Özsüt H, Çalangu S. İdrar yolu infeksiyonları. Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M. (ed) İnfeksiyon Hastalıkları'dan, (1. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri., 1996; 921-926.

4. Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 483-487.
5. Erdem B. Enterobacteriaceae. Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö (ed). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*'de, (1. baskı). Ankara, Güneş Kitabevi., 1999; 471-515.
6. Akalın E, Akan ÖA, Gür D, et al. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri. (1. baskı). Ankara, Hacettepe Üniversitesi Basımevi, 1994; 9-14.
7. Cormican M, Feeney MD, Feeney GC, et al. Extended spectrum beta-lactamase production and fluoroquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 317-319.
8. Akalın E, Akan ÖA, Gür D, et al. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri. (1. baskı). Ankara, Hacettepe Üniversitesi Basımevi, 1994; 45-54.
9. Yaylı G, Oltan N, Ak Ö, et al. Üriner infeksiyon etkeni *Escherichia coli* suşlarında kotrimoksazol direnci. *Klinik Dergisi*. 2000; 13: 86-87.
10. Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, et al. Hastane kaynaklı üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. 2003; s. 352
11. Tezer Y, Bozkurt G, Altınsoy A, et al. Klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. 2003; s. 352
12. Leblebicioğlu H. Yeni patojenlerin gündeme gelmesinde antibiyotik kullanımının rolü. Ulusoy S (ed) *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar: Genel Bakış*' dan, (1. baskı). Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi 2003; 9-17
13. Livermore DM.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Reviews* 1995; 8: 557-584.
14. Özden M, Kalkan A, Demirdağ K, et al. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında siprofloksasin ve kotrimoksazol direnci. *ANKEM Dergisi* 2003; 17: 51-55.
15. Steward CD, Rasheed JK, Hubert SK, et al. Characterization of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from 19 laboratories using the National committee for clinical laboratory standards extended-spectrum  $\beta$ -lactamase detection methods. *JCM* 2001; 39: 2864-2872.
16. Sanders CC, Sanders WE. Beta-lactam resistance in gram negative bacteria; Global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 824-830
17. Demirdağ K, Kizirgil A, Özden M, et al. Hastane ve toplum kökenli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının araştırılması. *ANKEM Derg* 2001; 15: 748-752.
18. Vatopoulos A, Philippon A, Tzoubelekis LS, et al. Prevalance of a transferable SHV-5 type beta-lactamase in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Greece. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 635-648.
19. Leblebicioğlu H, Nas Y, Eroglu C, et al. Detection of extended spectrum beta-lactamase in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Chemother* 1999; 11: 103-106.
20. Xiong Z, Zhu D, Zhang Y, et al. Extended-spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82: 1476-1479
21. Üstün C, Karademir A, Çelikkbilek N, et al. *E.coli* izolatlarında geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) varlığı ile birlikte siprofloksasin direnci. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. 2003; s. 352
22. Akçam Z, Gönen İ, Kaya O, et al. Çeşitli klinik izolatlardan elde edilen *Klebsiella spp.* ve *Escherichia coli*'lerde beta laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL yapımının araştırılması. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı. 2002; s. 345.
23. Urbarlı A, Arı A, Erdenizmenli M, et al. İdrar örneklerinden soyutlanan gram olumsuz bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. *İnfeksiyon Dergisi* 2001; 15: 249-253.
24. Özkütük A, Esen N, Yapar N, et al. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 15: 41-43.
25. Korten V. Hastane infeksiyonları. Toçu Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. (ed). *İnfeksiyon Hastalıkları*' dan, (1. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi., 1996; 281-291.
26. Rice L. Extended spectrum  $\beta$ -lactamase: Evolution and clinical importance. *CHEST* 2001; 119: 391-396.
27. Gruneberg RN. Changes in urinary pathogens and their antibiotic sensitivities, 1971-92. *J Antimicrob Chemother*. 1994; 33(suppl A): 1-8.