

Erişkin hastalarda toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllara göre değişimi (2010-2014)

The antibiotic susceptibility changes of the *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in adults according to the years (2010-2014)

Özlem AYTAÇ¹, İpek MUMCUOĞLU¹, Feyza ÇETİN¹, Altan AKSOY¹, Neriman AKSU¹

ÖZET

Amaç: Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), toplumda en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. ÜSE'nin etkenleri arasında Gram negatif çomaklar ve özellikle de %70-80 görülme sıklığı ile *Escherichia coli* ilk sırada yer almaktadır. Üriner sistem enfeksiyonları için çoğu zaman kültür ve antimikrobiyal duyarlılık testleri beklenmeden ampirik tedaviye başlanmaktadır. Çalışmamızda, hastanemize üriner sistem enfeksiyonu şikayeti ile başvuran hastalara ait idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının ampirik tedavide sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıklarındaki değişim incelenmiştir.

Yöntemler: Hastanemiz laboratuvarına 1 Ocak 2010 - 30 Aralık 2014 tarihleri arasında çeşitli polikliniklerden gönderilen idrar örneklerine ait sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir. ÜSE ön tanısı konulan hastalardan uygun şartlarda alınan orta akım idrar örnekleri 0,4 mm çaplı kalibre öze ile %5 koyun kanlı agar ve EMB agara ekilerek aerop koşullarda 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. *E. coli* suşlarının identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle yapılmış ve antibiyotik duyarlılıkları ve fenotipik genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) doğrulaması disk difüzyon yöntemi

ABSTRACT

Objective: Urinary tract infections (UTI) are one of the most common infectious diseases in the community. Gram-negative bacilli and especially with the prevalence of %70-80, *Escherichia coli* are in the first place among the effects of UTI. Most of the time for urinary tract infections empirical treatment is started without waiting the culture and antimicrobial susceptibility tests. In our study the susceptibility changes of the *E. coli* strains isolated from urine samples of the patients who applied to our hospital with the complaints of urinary tract infections to the antibiotics which are frequently used in empirical treatment were examined for the last five years period.

Methods: The results of urine samples sent to the laboratory of our hospital from various clinics between 1 January 2010 - 30 December 2014 were analyzed retrospectively. Medium current urine samples which were taken from UTI prediagnosed patients at appropriate conditions, were inoculated on 5% sheep blood agar and EMB agar with 0.4 mm diameter calibrated loop and were incubated in aerobic conditions at 37°C for 24-48 hours. The identification of *E. coli* strains were made by conventional methods and their antibiotic sensitivity and phenotypic extended

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Özlem AYTAÇ

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA

Tel : +90 506 388 93 45

E-posta / E-mail : ozlemozlem5@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.06.2015

Kabul Tarihi / Accepted : 18.08.2015

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2015.82642

Aytaç Ö, Mumcuoğlu İ, Çetin F, Aksoy A, Aksu N. Erişkin hastalarda toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllara göre değişimi (2010-2014). Turk Hij Den Biyol Derg, 2015; 72(4): 273-80.

ile güncel Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) standartlarına göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 99.997 örneğin 17.857 (%17,8)'sinde üreme saptanmış ve bunların 11.594 (64,9)'si *E. coli* olarak tanımlanmıştır. İdrar kültürü örneklerinden *E. coli* üremesi saptanan hastaların %72,5 (8401)'i kadın, %27,5 (3193)'i erkektir. *E. coli* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler fosfomisin (%99,6), nitrofurantoin (%96,7) ve norfloksasin (%80,6) olarak tespit edilmiştir. Amoksisilin/klavulanik asit, ampisilin/sulbaktam, ampisilin ve sefuroksimin direncinde yıllar içinde azalma olduğu gözlenmiştir. Siprofloksasin, levofloksasin, norfloksasin, nitrofurantoin, sefazolinin direncinde ve GSBL oranlarında ise yıllar içinde artış olduğu görülmüştür.

Sonuç: Sonuç olarak hastanemizde izole edilen toplum kökenli üropatojen *E. coli* suşları için nitrofurantoin (%3,3) ve fosfomisin (%0,4) düşük direnç oranları ile ÜSE tedavisinde en etkili antibiyotikler olduğu izlenmiştir

Anahtar Kelimeler: *E. coli*, fosfomisin, üriner sistem enfeksiyonları

spectrum beta -lactamase (ESBL) confirmation was evaluated by the disk diffusion method according to the current Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standards.

Results: Reproduction has been detected in 17.857 (17,8%) from the total of 99.997 examples and 11.594 (64,9%) of them have been identified as *E. coli*. The 72.5% of patients having *E. coli* reproduction from urine culture samples (8401) were female and 27.5% (3193) were male. The antibiotics that the *E. coli* strains were mostly sensitive were detected as fosfomycin (99.6%), nitrofurantoin (96.7%) and norfloxacin (80.6%). It was observed that there was a decrease in the resistance of amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin/sulbactam, ampicillin and cefuroxime over the years. On the hand it was seen that there was an increase in the resistance of ciprofloxacin, levofloxacin, norfloxacin, nitrofurantoin, cefazolin and ESBL rates within the years.

Conclusion: As a result, for the *E. coli* strains isolated in our hospital from community-acquired urinary, nitrofurantoin (3.3%) and the fosfomycin (0.4%) with urinary pathogen low rate of resistance were observed to be the most effective antibiotics in the treatment of UTI.

Key Words: *E. coli*, fosfomycin, urinary tract infections

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), toplumda en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. ÜSE'nin etkenleri arasında Gram negatif çomaklar; %70-80 görülme sıklığı ile *Escherichia coli* (*E. coli*) ilk sırada yer almaktadır (1-3). Gelişmiş ülkelerde ÜSE tedavisinde kullanılan antibiyotikler toplamda reçete edilen antibiyotiklerin yaklaşık %15'ni oluşturmaktadır (4). Son zamanlarda toplum kaynaklı enfeksiyonlarda yükselen direnç önemli bir sorun haline gelmiştir (5). Tedavide birinci seçenek olarak düşünülen antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, *E. coli* izolatlarında antibiyotik direncinin

artmasına ve tedavide başarısızlığa yol açmıştır (6). Toplum kaynaklı ÜSE'lerde, beta-laktam grubu antibiyotiklerin ve geniş spektrumlu sefalosporinlerin uygunsuz kullanımının artması nedeniyle genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten *E. coli* suşları sadece hastane kaynaklı değil, son on yılda toplum kaynaklı ÜSE'lerde de önemli etkenler arasında yer almaya başlamıştır (7). Çalışmamızda beş yıllık süreçte hastanemiz polikliniklerine başvuran hastalara ait idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının ampirik tedavide sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıklarındaki değişim araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz laboratuvarına 1 Ocak 2010 - 30 Haziran 2014 tarihleri arasında çeşitli polikliniklerden gönderilen idrar örneklerine ait sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir. ÜSE ön tanısı konulan hastalardan uygun şartlarda alınan orta akım idrar örnekleri 0,4 mm çaplı kalibre öze ile %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agara ekilerek aerop koşullarda 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Anlamlı üreme olarak kabul edilen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. *E. coli* suşlarının fenotipik GSBL doğrulaması kombine disk sinerji yöntemiyle, antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile güncel Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kriterlerine göre uygulanmış ve değerlendirilmiştir.

Antibiyotik duyarlılık testlerinde siprofloksasin (5 µg), levofloksasin (5 µg), ampisilin (10 µg), amoksisilin-klavulanat (30 µg), ampisilin-sulbaktam (20 µg), trimetoprim-sülfametoksazol (25 µg), norfloksasin (20 µg), nitrofurantoin (300 µg), fosfomisin (200 µg), sefazolin (30 µg), sefuroksim (30 µg), seftriakson (30 µg), gentamisin (120 µg), sefepim (30 µg), (Oxoid, İngiltere) antibiyotik diskleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda toplam 99.997 örneğinin 17.857 (%17,8)'inde üreme saptanmış ve bunların 11.594 (%64,9)'ü *E. coli* olarak tanımlanmıştır. İdrar kültürü örneklerinden *E. coli* üremesi saptanan hastaların %72,5 (8.401)'i kadın, %27,5 (3.193)'i erkektir. *E. coli* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler fosfomisin (%99,6), nitrofurantoin (%96,7) ve norfloksasin (%80,6) olarak tespit edilmiştir. Amoksisilin/klavulanik asit, ampisilin/sulbaktam, trimetoprim/sulfametoksazol, ampisilin

ve sefuroksimin direncinde yıllar içinde azalma olduğu gözlenmiştir. Siprofloksasin, levofloksasin, norfloksasin, nitrofurantoin, sefazolinin direncinde ve GSBL oranlarında ise yıllar içinde artış olduğu görülmüştür. *E. coli* suşlarının antibiyotik dirençlerinin ve GSBL oranlarının yıllara göre değişimi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *E. coli* suşlarının antibiyotik dirençlerinin ve GSBL oranlarının yıllara göre değişimi

Yıllar	2010	2011	2012	2013	2014 (6 aylık)
Test sayısı (n)	1958	2335	2722	3003	1576
Siprofloksasin	%14,9	%28,9	%21,4	%29,7	%28,3
Levofloksasin	%17,1	%16,3	%22,6	%30,3	%26,0
Ampisilin	%69,2	%60,2	%59,6	%61,1	%58,9
Amoksisilin-klavulanat	%34,4	%37,1	%29,1	%29,9	%18,5
Ampisilin-sulbaktam	%35,5	%34,7	%31,3	%28,7	%25,1
Trimetoprim-sülfametoksazol	%41,9	%47,8	%43,2	%45	%40,3
Norfloksasin	%13,0	%15,1	%19,5	%21,4	%27,9
Nitrofurantoin	%2,2	%3,0	%3,3	%2,4	%5,4
Fosfomisin	%0	%0	%0,3	%0,9	%1,0
Sefazolin	%33,4	%29,3	%34,5	%30,9	%34,2
Sefuroksim	%25,7	%21,3	%24,0	%24,8	%24,2
Seftriakson	%8,1	%16,4	%16	%15,3	%22,5
Gentamisin	%12,8	%16,7	%14,3	%15,1	%16,8
Sefepim	%2,2	%11,3	%9,9	%8,9	%12,1
GSBL Oranı	%6,1	%6,9	%7,3	%9,0	%12,8

TARTIŞMA

Ülkemizde üriner sistem enfeksiyonu şikayeti ile sağlık kuruluşlarına başvuran hastalara çoğunlukla idrar kültürü yapılmadan ampirik tedavi uygulanmaktadır. İdrar kültürü istenmiş olsa dahi hastayı rahatlatmak amacıyla sonuç beklenmeden ampirik tedavi düzenlenmektedir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından 1999 yılında yayınlanan rehberde göre trimetoprim - sülfametoksazol, florokinolonlar, nitrofurantoin ve fosfomisin ampirik tedavide önerilen antibiyotiklerdir (8, 9). Bir sağlık kuruluşuna ilk başvuran hastaya üriner enfeksiyon tanısı konarak ampirik tedaviye başlanabilmesi için yazılacak ilaca karşı direnç oranının %10-20'yi aşmaması önerilmektedir (10). IDSA, her bölgede ÜSE etkenlerinin ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi gerektiğini bildirmektedir (11). Hastanemizde özellikle ÜSE'nin ampirik tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklerin yıllık duyarlılık değerlendirmeleri yapıp ilgili kliniklerle paylaşılmaktadır.

Ülkemizde ve hastanemizde, toplum kaynaklı ÜSE'lerin birinci ve ikinci basamak tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin başında kinolonlar gelmektedir. Bunun sonucu olarak son yıllarda bu grup antibiyotiklere karşı hızlı bir direnç artışı olmuştur (12). Zengin ve ark. yaptıkları çalışmada 2009-2012 yıllarında siprofloksasin direnç oranını %33, Sağlam ve ark. %32,8, Aktaş ve ark. %37 olarak bildirmişlerdir (13-15). Aykan ve ark. yaptıkları meta-analiz çalışmasında siprofloksasin direncinin 1996-2001 yılları arasında %12 iken 2008-2012 yılları arasında %31 oranına yükseldiğini belirtmişlerdir (16). Bizim çalışmamızda Ocak 2010-Haziran 2014 tarihleri arasında siprofloksasin ve levofloksasin direncinde bir artış olduğu görülmüş ve siprofloksasin direnci %24,6, levofloksasin direnci ise %22,5 olarak tespit edilmiştir.

Üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde sık kullanılan bir diğer antibiyotik olan trimetoprim-sülfametoksazole karşı ülkemizde %12-59 arasında direnç oranları bildirilmiştir (17-19). ABD enfeksiyon hastalıkları derneği ÜSE ampirik tedavisinde bölgesel direnç oranı %20'nin altında ise trimetoprim-sülfametoksazolü birinci basamak tedavi olarak önermektedir (19). Sağlam ve ark. trimetoprim - sülfametoksazol direncini %34,9, Duman ve ark. %36 olarak bildirmişlerdir (12, 14). Bizim çalışmamızda trimetoprim-sülfametoksazol direnci %43,6 olarak tespit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda *E. coli* suşlarında amoksisilin-klavulanat direncinin %13-45, ampisilin direncinin ise %61-100 arasında değiştiği bildirilmiştir (20-22). Şahin ve ark. amoksisilin-klavulanat ve ampisilin için kliniklerde yatan hastalardan gönderilen idrar örneklerinin *E. coli* suşlarında direnç oranlarını sırasıyla %44 ve %77 olarak tespit etmişlerdir (23). Temiz ve ark. yaptıkları çalışmalarda *E. coli* suşlarındaki amoksisilin-klavulanat direncini %65,7, Tekin ve ark. %77,8 olarak saptamışlardır (24, 25). Çetin ve ark. *E. coli* suşlarında ampisilin direncini %27, Zengin ve ark. %55 olarak tespit etmişlerdir (13, 26). Bizim çalışmamızda ise amoksisilin-klavulanat ve ampisilin direnci sırasıyla %22,5 ve %61,8 olarak tespit edilmiş ve amoksisilin-klavulanat ve ampisilin direncinde bir azalma olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda amoksisilin - klavulanat, ampisilin direnç oranlarının yıllar içinde azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. Ampirik tedavide bu antibiyotiklerin giderek daha az tercihiliyor olmalarından kaynaklandığı düşünülmüştür.

E. coli suşlarında ilk olarak 1987'de GSBL varlığı bildirilmiştir (27). 2009-2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada poliklinik hastalarından

gönderilen ve *E. coli* üreyen örneklerde GSBL pozitiflik oranı %10 olarak saptamıştır (28). Uğur ve ark. %26, Uyanık ve ark. %26, Göker ve ark. %21 tespit etmişlerdir (29-31). Bizim çalışmamızda GSBL oranı %8,36 olarak tespit edilmiştir.

Fosfomisin oral yoldan tek doz verilmesi, idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi ve düşük direnç oranları nedeniyle *E. coli*'nin neden olduğu ÜSE tedavisinde önemli bir yer tutmaya başlamıştır (32). Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) fosfomisin trometamolün sadece komplike olmayan sistitlerin tedavisinde kullanılmasının uygun olduğunu bildirmektedir (33). ABD enfeksiyon hastalıkları derneği ÜSE ampirik tedavisinde bölgesel direnç oranı %20'nin altında ise trimetoprim-sülfametoksazol üstünde ise kinolonlar, fosfomisin trometanol veya nitrofurantoin'i birinci basamak tedavi olarak önermektedir (19).

Coşkun ve ark. ÜSE'lerden elde edilen *E. coli* suşlarında fosfomisin direncini %1, Arslan ve ark. %0,3, Hoşbul ve ark. %0,4 tespit etmişlerdir (2, 34, 35). Bizim çalışmamızda da yapılan bu çalışmalarla uyumlu olarak *E. coli* izolatlarında fosfomisin direnci %0,2 saptanmıştır.

Nitrofurantoin %90 oranlarında böbreklerden atılır ve idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Birçok gram pozitif ve gram negatif üriner sistem patojenine antimikrobiyal etkinlik gösterir (36). Ayrıca nitrofurantoin önemli bir üriner antiseptiktir (37). Pullukcu ve ark. yaptıkları çalışmada *E. coli* için poliklinik hastalarında nitrofurantoin direncini %8,4 olarak bildirmişlerdir (38). Kurt ve ark. %5, Eroğlu ve ark. %2 tespit etmişlerdir (19, 39). Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak nitrofurantoin direncini %3,26 olarak elde edilmiştir.

Sonuç olarak üriner sistem enfeksiyonları için çoğu zaman kültür ve antimikrobiyal duyarlılık testleri beklenmeden ampirik tedavi başlanmaktadır. Ampirik tedavide uygunsuz ve fazla antibiyotik kullanımı özellikle sık kullanılan siprofloksasin, levofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol gibi antibiyotiklerde artan direnç oranlarına neden olmuştur. Hastanemizde ÜSE'nin en sık etkeni olan *E. coli* suşlarının, en duyarlı olduğu antibiyotikler fosfomisin ve nitrofurantoin olarak belirlenmiş ve ampirik tedavide bu iki antibiyotiğin uygun seçenekler oldukları düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Auer S, Wojna A, Hell M. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agent Chemother*, 2010; 54(9): 4006-8.

2. Coşkun Ö, Erdem H, Avcı A. Management of community-acquired acute bacterial cystitis in Turkey. *Turk J Med Sci*, 2011; 41(1): 149-57.

3. Pullukcu H, Aydemir S, Tasbakan MI, Çilli F, Tünger A, Ulusoy S. Susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urine isolates to fosfomicin, ciprofloxacin, amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Türk J Med Sci*, 2008; 38(2): 175-80.
4. Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2014. İnternet adresi: http://www.uroweb.org/gls/pdf/19%20Urological%20infections_LR.pdf. Erişim tarihi: 29.05.2014
5. Şener B. Antibiotic resistance in community - acquired infections: Epidemiology. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics*, 2011; 4(1): 50-5.
6. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamas producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*, 2010; 23(4): 320-6.
7. Arman D, Ağalar C, Dizbay M, Güzel Tunçcan Ö, Tozlu Keten D, Aygün G. Community acquired lower urinary tract infections in primary care: causative agents and antimicrobial susceptibility. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*, 2012; 1(10): 1-8.
8. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: A proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis*, 2004; 39(1): 75-80.
9. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis*, 1999; 29(4): 745-58.
10. Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. *Urol Nurs*, 2008; 28: 333-41.
11. 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.
12. Duman Y, Bozkurt1 İ, Tekerekođlu MS. Investigation of Antibiotic Resistance and ESBL-Presence of Community-Acquired *Escherichia coli* Strains, Isolated from UTI in Afşın StateHospital. *Med Sci*, 2014; 3(3): 1408-18.
13. Zengin K, Tanık S, Albayrak S, Kaba M, Pirinççi N. Van Bölgesi'ndeki üriner sistem enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Bozok Tıp Derg*, 2014; 4(1); 1-5.
14. Sağlam H.S, Öđütü A, Demiray V, Karabey O. Üriner enfeksiyonlarda toplum kökenli *Escherichia coli*'nin yeri ve gelişen antibiyotik direnci. *Nobel Medicus*, 2012; 8(1): 67-8.
15. Aktaş S.Ç, Gençer S, Batırel A, Haciseyitođlu D, Özer S. CLSI ve EUCAST Önerilerine Göre Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Escherichia coli* İdrar İzolatlarında Fosfomisin Duyarlılığı. *Mikrobiyol Bul*, 2014; 48(4): 545-55.
16. Aykan ŞB, Çiftci İH. Türkiye'de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: bir meta-analiz. *Mikrobiyol Bul*, 2013; 47(4): 603-8.
17. Savaş L, Güvel S, Turunç T, Savaş N, Arslan H. Toplum Kökenli ve Nozokomiyal Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkenleri ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Karşılaştırılması. *Türk Urol Derg*, 2003; 29: 95-100.
18. Cetin M, Ucar E, Guven O, Ocak S. Community-acquired urinary tract infections in Southern Turkey: etiology and antimicrobial resistance. *Clinic Nephrol*, 2009; 71: 30-5.
19. Eroğlu M, Koçođlu E, Karabay O, Semerciöz A. Toplum kaynaklı erişkin üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen enterobaktericea türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları: geriye dönük çalışma. *Türk Urol Derg*, 2007; 33(1): 100-3.

20. Baykan M, Kaya M, Arslan U, Baysal B: İdrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının antimikrobiklere duyarlılıklarının değerlendirilmesi. İnönü Univ Tıp Fak Derg, 2001; 8: 15.
21. Ozenci VM, Kırdar S, Yüce A, Yuluğ N: Üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen *Escherichia coli* suşlarının sulbaktam-ampisilin ile klavulanik asit-amoksisilin duyarlılıklarının karşılaştırılması. İnfeks Derg, 1999; 13: 71.
22. Arslanturk A, Yousefi Rad A, Namlıkaya M: idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının bazı antibiyotiklere direnc durumları. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı, 1999; s: 213.
23. Sahin İ, Sencan İ, Kaya D, Gülcan A, Öksüz S. Hastane enfeksiyonu etkeni üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. Ankem Derg 2004; 18: 193-195.
24. Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuvarımızda idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. Dicle Tıp Dergisi, 2008; 35(4): 234-9.
25. Tekin A, Devenci Ö, Dal T, Tekin R, Özekinci T, Dayan S: Üropatojen *Escherichia coli* izolatlarına fosfomisin ve bazı antibiyotiklerin in vitro etkinliği. ANKEM Derg, 2012; 26(2): 61-8.
26. Çetin M, Ocak S, Görür S, Avunduk G. Semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarında üropatojenler ve izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Derg, 2006; 20(3): 169-72.
27. Bauernfeind A, Horl G. Novel R-factor-borne β -laktamase conferring resistance to cephalosporins. Infection, 1987; 15(4): 257-9.
28. Ağca H. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları. DEÜ Tıp Fak Derg, 2011; 25(3): 169-73.
29. Uğur A.R, Türk Dağı H, Tuncer İ, Fındık D, Arslan U. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranı. ANKEM Derg, 2013; 27(1): 13-8.
30. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. ANKEM Derg, 2009; 23(4): 172-6.
31. Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N. Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve enterokok cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması, ANKEM Derg, 2007; 21(4): 219-22.
32. Baylan O. Fosfomisin: dünü, bugünü ve geleceği. Mikrobiyol Bult, 2010; 44(2): 311-21.
33. Greenwood D. Fosfomycin and fosmidomycin. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, eds, Antibiotic and Chemotherapy. 8th ed. Toronto: Churchill Livingstone, 2003; 294-6.
34. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from communityacquired urinary tract infections in Turkey. J Antimicrob Chemother, 2005; 56(5): 914-8.
35. Hoşbul T, Ozyurt M, Baylan O, et al. *Escherichia coli* nedenli komplike olmamış üriner sistem enfeksiyonlarında fosfomisin trometamolün in vitro etkinliği. Mikrobiyol Bul, 2009; 43(4): 645-9.
36. Eckentdorf HK, Castringius RG, Spingler HK. Comparative pharmacodynamics, urinary excretion, and half-life determinations of nitrofurantoin sodium, Antimicrob Agents Chemother, 1962; 2: 531-37.

37. Reese RE, Betts RF. Urinary antiseptics. In: Reese RE, Betts RF. Gummustop B (eds) Handbook of Antibiotics 3rd ed. Philadelphia Lippincott Williams Wilkins, 2000: 564-73.
38. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan Işıkgöz M, Sipahi O.R, Çilli F, Ulusoy S. Nitrofurantoinin idrar kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına in vitro etkinliği. İnfeksiyon Derg, 2007; 21(4): 197-200.
39. Kurt Ö, Güneş H, Gümüş A, Mutlu R, Topkaya A.E. Toplumsal kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin, nitrofurantoin ve siprofloksasinin in-vitro etkinliği. ANKEM Derg, 2014; 28(2): 58-62.