



Investigation of Antibiotic Resistance and ESBL-Presence of Community-Acquired Escherichia Coli Strains, Isolated from UTI in Afşin State Hospital

[Afşin Devlet Hastanesinde, İdrar Örneklerinden İzole Edilen Toplum Kaynaklı Escherichia Coli Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Durumu ve GSBL Varlığının Araştırılması]

Yücel Duman¹, İlkay Bozkurt¹, Mehmet Sait Tekerekoğlu²

¹ Afşin Devlet Hastanesi, Kahramanmaraş, Türkiye

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Malatya, Türkiye

Abstract

Escherichia coli is the most common microorganisms isolated from community-acquired urinary tract infections (UTIs). Furthermore increasing frequency of extended spectrum β -lactamase (ESBL) positive *E. coli* strains in community-acquired UTIs has led to increasing rates of resistance to antibiotics that used in empirical treatment. The aim of this study was to determine the antimicrobial resistance patterns and epidemiological characteristics of community-acquired *E.coli* strains in our geographical region. The 3887 (2146 women and 1741 men) urine culture samples examined between September 2011 - September 2013 which were sent to microbiology laboratory from outpatient clinics of our hospital with a preliminary diagnosis of UTIs. 697 (18%) of urine culture samples were find positive; 423 (61%) were female, 274 (39%) were male. By using conventional methods, 352(51%) of the isolated strains were identified as *E.coli*. Antimicrobial susceptibilities of *E.coli* strains determined by Clinical Laboratory Standards Institute criteria. Extended spectrum β -lactamase was investigated by double-disk synergy test. The 352 isolated strains of *E.coli* belong to 47% of urology, 28% of internal medicine and 25% of pediatric patients urine cultures. The highest resistance ratio was observed against to ampicillin according to 68% treatments. There was no resistance found against imipenem and amikacin and 2% of resistance determined to fosfomycin trometamol. The 53 (15%) of isolated strains had extended spectrum β -lactamase. Determination of the antimicrobial resistance rates and selection of the empirical treatment according to these results will prevent the ESBL production and development of resistance to antimicrobials in our region. Also, we hope this study will help to determine the differences between similar geographical regional studies and comparing the results.

Key Words: E.coli, ESBL, community-acquired UTI, antimicrobial resistance

(Rec.Date: Jan 17, 2014)

Accept Date: Feb 24, 2014)

Corresponding Author: Yücel Duman, Afşin Devlet Hastanesi, Kahramanmaraş, Turkey

E-mail: yucelduman244@mynet.com Phone: +90 535 5596696 +90 344 5115305/1114



Investigation of Antibiotic Resistance and ESBL-Presence of Community-Acquired Escherichia Coli Strains, Isolated from UTI in Afşin State Hospital

[Afşin Devlet Hastanesinde, İdrar Örneklerinden İzole Edilen Toplum Kaynaklı Escherichia Coli Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Durumu ve GSBL Varlığının Araştırılması]

Yücel Duman¹, İlkay Bozkurt¹, Mehmet Sait Tekerekoğlu²

¹ Afşin Devlet Hastanesi, Kahramanmaraş, Türkiye

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Malatya, Türkiye

Özet

Escherichia coli toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından (ÜSE) etken olarak en sık izole edilen mikroorganizmadır. Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) pozitif *E.coli* suşlarının toplum kaynaklı ÜSE'lerde sıklığının artması ile beraber ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı toplum kaynaklı ÜSE etkenlerinden olan *E.coli* suşlarının antimikrobiyal paternleri belirlenerek, bölgemizdeki direnç oranlarının ve epidemiyolojik özelliklerinin araştırılmasıdır. Eylül 2011-Eylül 2013 tarihleri arasında hastanemiz polikliniklerinden toplum kökenli ÜSE ön tanısıyla mikrobiyoloji laboratuvarımıza gönderilen 3887(2146 kadın, 1741 erkek) idrar kültür örneği incelendi. İdrar kültür örneklerinin 697'sinde(%18) üreme oldu. İdrar kültür örneklerinde üreme saptanan hastaların 423'ü(%61) bayan, 274'ü(%39) erkekti. İzole edilen bakterilerin 352'si(%51) konvansiyonel yöntemlerle *E.coli* olarak tanımlandı. Tanımlanan *E.coli* suşlarının antimikrobiyal direnç durumu Clinical Laboratory Standards Institute kriterleri ile belirlendi. GSBL oranları ise çift disk sinerji testi ile araştırıldı. İzole edilen 352 *E.coli* suşu'nun, %47'si üroloji, %28'i dahiliye ve %25'i pediatri polikliniklerine ayaktan başvuran hastaların idrar kültür örneklerine aitti. *E.coli* suşlarında %62 ile en yüksek direnç oranı ampisiline karşı görüldü. İmipenem ve amikasinine karşı ise direnç saptanmazken fosfomisin trometamole %2 oranında direnç belirlendi. İzole edilen suşların 53'ünde(%15) GSBL varlığı saptandı. Bölgemizdeki antimikrobiyal direnç oranlarının belirlenmesi, ampirik tedavide akılcı ilaç kullanımına katkıda bulunarak, GSBL üretimi ve direnç gelişimini önleyecek, antibiyotiklerin etkin kullanılmasına katkıda bulunacağı inancındayız. Ayrıca çalışmamızın benzer bölgesel çalışmalara ışık tutarak farklılıkların gösterilebilmesi ve sonuçların karşılaştırılabilmesi açısından yararlı olacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: *E.coli*, GSBL, toplum kaynaklı üriner enfeksiyon, antimikrobiyal direnç

(Rec.Date: Jan 17, 2014)

Accept Date: Feb 24, 2014)

Corresponding Author: Yücel Duman, Afşin Devlet Hastanesi, Kahramanmaraş, Turkey

E-mail: yucelduman244@mynet.com Phone: +90 535 5596696 +90 344 5115305/1114

Giriş

Birinci basamak sağlık kuruluşları ve hastanelere en sık başvuru nedenlerinden biri olan üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE); toplum kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Dünyada toplum kaynaklı ÜSE incelendiğinde; yılda yaklaşık olarak 150 milyon kişinin sağlık kurumlarına ÜSE şikâyetleri ile başvurduğu tahmin edilmektedir [1]. ÜSE tedavisi genellikle; birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında, hastanın şikâyetleri ve basit biyokimyasal veriler doğrultusunda, idrar kültürü istenmeden ampirik olarak planlanmaktadır. Ampirik ÜSE tedavisinde sıklıkla trimetoprim/sülfametoksazol, ampisilin, amoksisilin-klavulanat, kinolonlar, nitrofurantoin, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporin grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda; son yıllarda kinolonların ampirik tedavide ilk tercih edilen ve en sık kullanılan grup olduğu bildirilmektedir [2].

İnsan barsak florasının bir üyesi olan *Escherichia coli* üriner sistem enfeksiyonlarından (%75–90) en sık izole edilen bakteridir. Obstrüktif üropati veya nörojenik mesane gibi üriner sistem anomalilerin varlığında *E.coli* yanı sıra *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* türleri ile enterokok ve stafilokok sıklığı artmaktadır [3].

Toplum kaynaklı ÜSE’lerde, özellikle birinci ve ikinci basamak sağlık kurumlarında beta-laktam grubu antibiyotiklerin ve geniş spektrumlu sefalosporinlerin artan uygunsuz kullanımı nedeni ile genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten *E.coli* suşları sadece hastane kaynaklı ÜSE’lerin değil, son on yılda toplum kaynaklı ÜSE’lerin de önemli etkenleri arasında yer almaya başlamıştır. GSBL pozitif *E.coli* suşlarının toplum kaynaklı ÜSE’lerinde sıklığının artması ile beraber ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oranlarının hızla artmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla oral tedavi seçenekleri sınırlanmakta, uygun olmayan antibiyotik tedavileriyle maliyeti artırılmaktadır [2].

Toplum kaynaklı ÜSE’ye neden olan üropatojenlerin antibiyotiklere direnç oranları bölgeden bölgeye değişebilmektedir. Çalışmamızda, hastanemiz poliklinik hastalarından laboratuvarımıza gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antimikrobiyal paternleri belirlenerek, bölgemizdeki direnç oranlarının ve epidemiyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Eylül 2011- Eylül 2013 tarihleri arasında Kahramanmaraş Afşin Devlet Hastanesi polikliniklerine ayaktan ÜSE ön tanısıyla başvuran hastaların idrar kültürlerinden; konvansiyonel metodlar ile E.coli olarak tanımlanan suşlar çalışmaya dahil edildi. İdrar kültürü için hastalardan burgu kapaklı steril idrar kaplarına ön temizlik sonrası, orta akım idrar örneği alındı. İzole edilen E.coli suşlarının in-vitro antimikrobiyal duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı [4]. GSBL varlığını belirlemek amacı ile çift disk sinerji testi kullanıldı.

Çift Disk Sinerji Testi

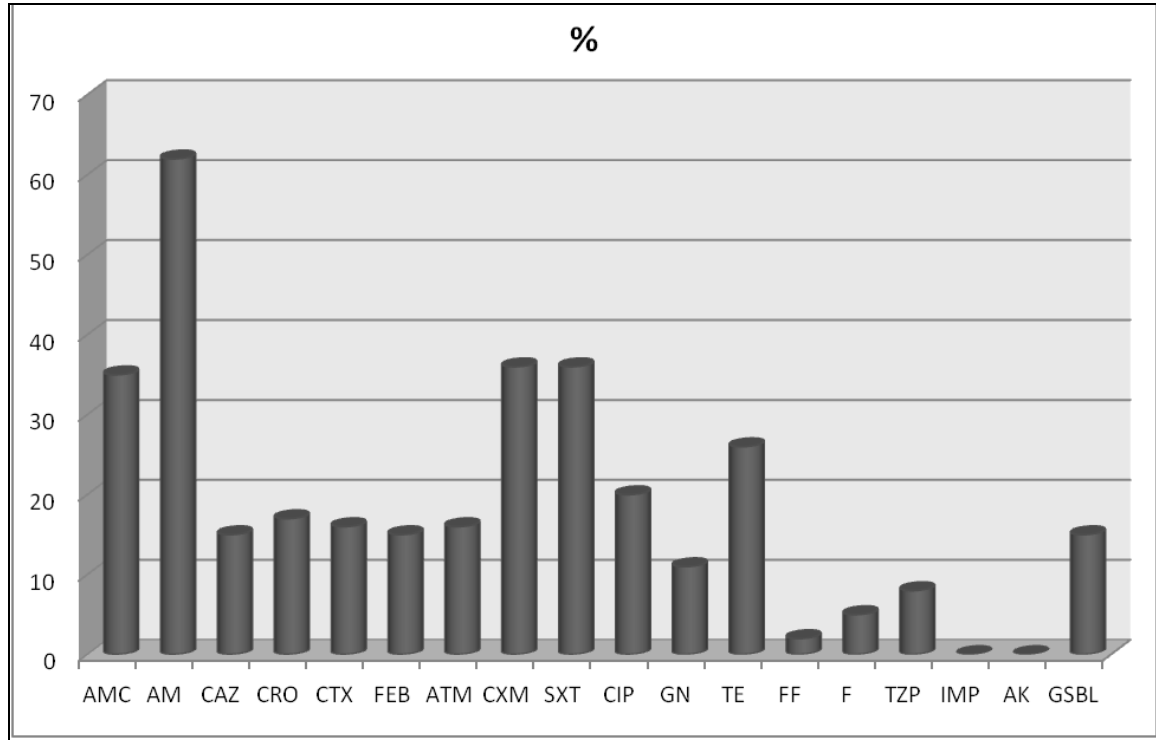
Bakteri süspansiyonları 0.5 McFarland bulanıklılığına eşdeğer yoğunlukta hazırlandı. Süspansiyonlar Mueller-Hinton besiyerinin yüzeyine yayıldı. Besiyerinin orta kısmına amoksisilin-klavulanik asit (AMC,20/10µg) diski, AMC diski çevresine ise uzaklıkları 25 mm olacak şekilde sefotaksim (CTX,30µg), seftazidim (CAZ,30 µg), seftriakson (CRO,30µg) ve aztreonam (ATM,30µg) diskleri yerleştirildi. Sonuçlar hazırlanan besiyerinin 37°C'de 18-24 saat inkübasyonu sonrasında değerlendirildi. CAZ, CRO, CTX ve ATM diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun AMC dis-kine doğru ≥ 5 mm genişlemesi ve/veya iki inhibisyon zonu arasında bakteri üreyen alanlarda üreme olmayan bir bölgenin bulunması GSBL pozitifliği olarak kabul edildi [5].

Bulgular

Çalışmamızda laboratuvarımıza iki yıllık sürede gönderilen 3887 (2146 kadın, 1741 erkek) idrar kültür örneği incelendi. İdrar kültür örneklerinin 697'sinde (%18) üreme oldu. İdrar kültürler örneklerinde üreme saptanan hastaların 423'ü (%61) bayan, 274'ü (%39) erkekti. İzole edilen bakterilerin 352'si(%51) *E.coli* olarak tanımlandı. *E.coli* olarak tanımlanan suşlarının 167'si (%47) üroloji, 97'si (%28) dahiliye ve 88'i (%25) pediatri polikliniklerine ayaktan başvuran hastaların idrar kültür örneklerine aitti. *E.coli* suşlarının antimikrobiyal direnç profili değerlendirildiğinde; imipenem ve amikasinine karşı direnç saptanmazken; en yüksek direnç %62 ile ampisiline karşı saptandı. Sefuroksim aksetil ve trimetoprim/sülfametoksazole %36, amoksisilin-klavulanata %35,

tetrasikline %26, siprofloksasine %20, seftriaksona %18, aztreonama ve sefotaksime %17, seftazidime ve sefepime %16, gentamisine %11, piperasilin-tazobaktama %8, nitrofurantoine %5 ve fosfomisin trometamole %2 oranında direnç gözlemlendi. İzole edilen 352 suştan 53'ünde (%15) GSBL varlığı belirlendi. İzolatların değişik antimikrobiyallere karşı direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İzole edilen *E.Coli* suşlarının antimikrobiyallere karşı direnç ve Gsbl oranları



Tartışma

Dünyada ve ülkemizde toplum kaynaklı ÜSE tedavisinde genellikle ampisilin, amoksisilin, trimetoprim/sülfametoksazol, siprofloksasin, nitrofurantoin, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılmaktadır. Ancak antibiyotiklerin irrasyonel kullanımının artması, yasal olarak sınırlama olmaması, direnç oranlarının ve izole edilen suşlarda GSBL gelişiminin her geçen gün artırmasına neden olmaktadır [2]. Araştırmacılar; sağlık kuruluşlarında üriner enfeksiyon tanısı alan hastalara ampirik olarak; direnç oranının %20'nin altında olan antibiyotik gruplarının reçete edilmesini tavsiye etmektedir. Dolayısıyla ampirik tedavi seçiminin yerel epidemiyolojik veriler doğrultusunda planlanması gerektiği bildirilmektedir [6]. Yaptığımız çalışmanın yerel epidemiyolojik

verilere dayanarak idrar kültür örneklerinde saptanan E.coli suşlarının antibiyotiklere karşı göstermiş oldukları direnci irdelemesi, bölgemizde ampirik tedavide akılcı ilaç kullanımına katkıda bulunacağı inancındayız.

1980’li yıllarda ülkemizde toplum kaynaklı ÜSE tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerden biri olan trimetoprim/sülfametoksazole karşı artan direnç nedeni ile günümüzde kullanımı çok azalmıştır [7]. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda trimetoprim/sülfametoksazol direnci %43–61 arasında değişmektedir [8]. ABD Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, ÜSE ampirik tedavisinde bölgesel direnç oranı %20’nin altında ise trimetoprim/sülfametoksazolu üstünde ise fluorokinolonları, fosfomisin trometamol veya nitrofurantoini birinci basamak tedavi olarak önermektedir(9). Çalışmamızda, trimetoprim/sülfametoksazol direnç oranı %36 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda; Sağlam ve ark. [10] %35, Bozkurt ve ark.[11] %46, Küçükbayrak ve ark. [12] %55, Kalem ve ark. [8] %56 oranlarında trimetoprim/sülfametoksazole karşı direnç bildirmişlerdir. Rifaioğlu ve ark. [13] ise yaptıkları 4 yıllık çalışmada; sefalosporinler ve aztreonama karşı direnç oranlarında artış, amoksisilin/klavulonat ve trimetoprim/sülfametoksazole karşı istatistiksel olarak her yıl anlamlı azalış gözlemlemişlerdir. Bu durum saptadığımız direnç oranını açıklamaktadır.

Toplum kaynaklı ÜSE’lerin son iki dekatta birinci ve ikinci basamak tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerin başında kinolonlar gelmektedir. Buna bağlı olarak direnç oranlarında hızlı bir artış söz konusudur. Ülkemizde yıllara göre yapılan çalışmalarda toplum kaynaklı ÜSE olgularında siprofloksasine direnç oranlarını; Köksal [14] %0.7 (1988), Dökmetaş ve ark. [15] %6 (1995), Küçükbayrak ve ark. [12] %23 (2006), Kalem ve ark. [8] %30 (2008), Sağlam ve ark. [10] %33 (2012) olarak bildirmişlerdir. Aykan ve ark. [16] yaptıkları meta-analiz çalışmasında 1996–2001 yılları arasında %12 olan siprofloksasin direncinin 2008–2012 yılları arasında %31 oranına yükseldiğini belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmada siprofloksasin ile birlikte sefepim direncinde ve GSBL oranlarında artma, nitrofurantoin ve piperasiline karşı ise dirençte azalma gözlemlemişlerdir. Dolayısıyla yapılan çalışmalar direnç oranlarındaki artan olumsuz değişimi göstermektedir. Yaptığımız çalışmada ise siprofloksasine %20 oranında direnç saptanmıştır. Bu sonuç siprofloksasine karşı bölgemizdeki direnç oranının diğer çalışmalara ve bölgelere oranla daha az olduğunu ortaya koymaktadır.

Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda ampisilin ve amoksisilin/klavulunata karşı yüksek oranda direnç bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda ampisiline karşı %62–70, amoksisilin-klavulunata karşı ise %28–41 arasında direnç oranları söz konusudur [2,10,12,17,18]. Çalışmamızda ampisiline karşı %62 Amoksisilin-klavulunata karşı ise %35 oranında direnç saptanmıştır.

Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı sonucu artan direnç, tedavide başarısızlıklara neden olmaktadır. Günümüzde artan direnç oranları nedeni ile ampirik ÜSE tedavisinde fosfomisin trometamol gibi yeni tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Ancak “Food and Drug Administration (FDA)”, fosfomisin trometamol’ün sadece komplike olmayan sistitlerin tedavisinde kullanılmasının uygun olduğunu bildirmektedir [19]. “ECO-SENS Projesi” kapsamında Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmada, komplike olmamış ÜSE’lerden izole edilen E.coli suşlarında fosfomisin trometamol direnci %0.7 olarak tespit edilmiştir [20]. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda; Tekin ve ark. [21] %2, Yaşar ve ark. [22] %5, Hoşbul ve ark. [23] %1, Coşkun ve ark. [24] %1 fosfomisin trometamol direnci bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada ülkemizde bulunan oranlara benzer şekilde %2 oranında fosfomisin trometamole direnç belirlenmiştir.

Aminoglikozidler beta-laktam antibiyotikler ile sinerjik etkili antibiyotiklerdir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda gentamisin ve amikasinine karşı direnç oranlarını sırasıyla; Gözüküçük ve ark. [17] %10 ve %1, Küçükbayrak ve ark. [12] %18 ve %2, Sağlam ve ark. [10] %19 ve %0.3 olarak bildirmişlerdir. Gündem ve ark. [25] yaptıkları çalışmada GSBL pozitif suşlarda direnç oranını %41 ve %8 olduğunu bildirirken, GSBL negatif suşlarda ise %4 ve %0.4 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise amikasinine direnç saptanmamıştır. Gentamisine karşı %11 oranında direnç belirlenmiştir. Aminoglikozidler E.coli’nin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında önemli bir tedavi seçeneği olarak konumunu halen korumaktadır.

Karbapenemler geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler olmakla birlikte, penisilinaz, ampC ve GSBL’lara karşı dirençli, metallobetalaktamazlara ve karbapenemazlara karşı dayanıksız antibiyotiklerdir [26]. Çalışmamızda karbapenem grubu antibiyotiklerden imipeneme karşı direnç gözlenmemiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Küçükbayrak ve ark, Kalem ve ark, Gözüküçük ve ark, Sağlam ve ark imipeneme karşı direnç

bildirmemişlerdir [8,12,10,17]. Karbapenemlerin direnç oranlarının düşük bulunmasının, reçete edilebilmelerinin antibiyotik kullanım politikaları ile sınırlandırılmış olduğundan kaynaklandığı kanısındayız. Beta-laktam grubu antibiyotiklerden sefalosporinler ÜSE tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda sefuroksim aksetil, seftriakson, sefotaksim, seftazidim ve sefepime karşı; %36, %18, %17, %16, %16 oranında direnç saptanmıştır. Aztreonam %17 ve piperasilin-tazobaktam ise %8 oranında direnç belirlenmiştir.

Beta-laktamaz üretimi beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı mikroorganizmaların direnç geliştirmesinde en önemli mekanizmadır. GSBL'lar penisilinleri, sefalosporinleri, monobaktamları (aztreonam) hidroliz ederek dirence neden olurlar [26]. GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisinin zor, mortalite riskinin ise yüksek olduğu bildirilmektedir. E.coli suşlarında ilk olarak 1987'de GSBL varlığı bildirilmiştir [27]. GSBL özellikle geniş spektrumlu sefalosporinlerin çok sık kullanıldığı hastanelerde; Klebsiella spp. ve E.coli suşlarında gözlenmektedir. GSBL'ler diğer mikroorganizmalara klonal yayılım veya konjugatif plazmid transferi ile aktarabilmektedirler [26]. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ni içeren geniş kapsamlı bir çalışmada E.coli suşlarında GSBL pozitifliği %13 olarak saptanmıştır [28]. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de GSBL ve antibiyotik direnç oranlarındaki hızlı artış dikkati çekmektedir. Aykan ve ark. [16] meta-analiz çalışmalarında 1996–2001 yılları arasında %8 olan GSBL pozitifliğinin, 2002–2007 yılları arasında %11'e 2008–2012 yılları arasında ise %28'e çıktığını bildirmektedir. 2010 yılında Malatya'da yaptığımız çalışmada ayaktan tedavi gören hastalarda GSBL pozitifliğini %14 olarak saptadık [29]. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda ise Gözüküçük ve ark. [17] %15, Gündem ve ark. [25] %20, Arman ve ark. [2] %14 olarak bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada ise diğer çalışmalara benzer şekilde %15 oranında GSBL pozitifliği saptandı.

Sonuç olarak; E.coli toplum kaynaklı ÜSE'lerden etken olarak en sık izole edilen mikroorganizmadır. E.coli kazanmış olduğu direnci kolaylıkla diğer mikroorganizmalara aktarabilmektedir. Bu ise; önemli komplikasyonlara, morbidite ve mortalitesi yüksek, tedavisi zor ve maliyetli enfeksiyonlara neden olmaktadır. Ülkemizde her bölgenin kendi epidemiyolojik verilerine sahip olması, antibiyotik direnç oranlarını bilmesi, ampirik tedavinin planlanmasında ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından

önemlidir. Her bölgenin kendi antibiyotik kullanım politikasını geliştirerek, etkene yönelik tedavide; antimikrobiyal duyarlılığa göre antibiyotik seçiminin yapılmasının GSBL üretimi ve direnç gelişimini önleyeceği düşüncesindeyiz. Bu bağlamda çalışmamızın benzer yerel epidemiyolojik çalışmalara ışık tutarak farklılıkların gösterilebilmesi ve sonuçların karşılaştırılabilmesi açısından yararlı olacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Topçu A. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı, 1. cilt, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2008,266–1489.
2. Arman D, Ağalar C, Dizbay M, Güzel Tunçcan Ö, Tozlu Keten D, Aygün G, Tünger Ö, Demirtürk N, Inan D, Özakin C, Bayindir Y, Akbulut A, Bakir M, Köksal İ, Özinel MA, Öztoprak N, Aktaş E, Alpay Y. Birinci basamak sağlık merkezlerinde toplum kökenli alt üriner sistem enfeksiyonları: etkenler ve antimikrobiyal duyarlılıkları [Community acquired lower urinary tract infections in primary care: causative agents and antimicrobial susceptibility]. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2012;1(10):1-8.
3. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. *Am J Med*. 2002;113(1):14-9.
4. Clinical Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 19th ed. Supplement M100-S19: Clinical Laboratory Standards Institute, 2009.
5. Manhas A, Aggarwal P, Bala M, Gupte S. ESBL detection: Prevalence & comparison with new criteria. *JEMDS*. 2012;1(3):209-14.
6. Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. *Urol Nurs*. 2008;28(5):333-41.
7. Karaca Y, Coplu N, Gözalan A, Öncül Ö, Cital BE, Esen B. Co-trimoxazole and quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections over the last 10 years. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(1):75-7.
8. Kalem F, Gündem N.S, Arslan U, Tuncer İ. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılığı. *Ankem Derg*. 2008;22(4):193-7.
9. Eroğlu M, Koçoğlu E, Karabay O, Semerciöz A. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Ürol Derg*. 2007;33(1):100-3.
10. Sağlam HS, Öğütlü A, Demiray V, Karabay O. Üriner enfeksiyonlarda toplum kökenli *escherichia coli*'nin yeri ve gelişen antibiyotik direnci. *Nobel Med*. 2012;8(1):67-71.

11. Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Gülmez S, Aygül K, İzci H, Berktaş M. Erişkin yaş grubu idrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıkları. Van Tıp Derg. 2005;12(4):232-5.
12. Küçükbayrak A, Behçet M, Güler S, Özdemir D. Üriner semptomu olan poliklinik hastalarının idrarında üreyen E.coli suşlarının antibiyotik duyarlılığı. Tıp Araştırma Derg. 2006;4(1):18-21.
13. Rifaioğlu MM, Yıldırım A, Başok EK, Keskin SK, Özgüneş N, Tokuç R. Son dört yıl içerisinde idrar kültürlerinden izole edilen bakterilere karşı gelişen antibiyotik direncindeki değişim. Türk Ürol Derg. 2009;35(3):201-9.
14. Köksal I. İdrar kültürlerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumları. Ankem Derg. 1988;2(4):300-7.
15. Dökmetaş I, Bakır M, Yalçın AN, Gürün A, Bakıcı MZ. Hastanede gelişen üriner sistem infeksiyonlarında predispozan faktörler kliniklere göre dağılım, etkenler ve bazı antibiyotiklere duyarlılık durumu. Ankem Derg. 1995;9(1):38-42.
16. Aykan ŞB, Çiftçi İH. Türkiye’de idrar kültürlerinden izole edilen escherichia coli suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: bir meta-analiz. Mikrobiyol Bul. 2013;47(4):603-8.
17. Gözüküçük R, Çakıroğlu B, Nas Y. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu etkeni olarak saptanan escherichia coli izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. JAREM. 2012;2(3):101-3.
18. Ağca H. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Kocatepe Tıp Derg. 2011;12(2):95-100.
19. 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
20. Kahlmeter G. The ECOSENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. J Antimicrob Chemother. 2000;46(1):15-22.
21. Tekin A, Deveci 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.
22. Yaşar KK, Pehlivanoğlu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif Escherichia coli suşlarına etkinliği, ANKEM Derg. 2011;25(1):12-6.
23. Hoşbul T, Özyurt M, Baylan O, Bektöre B, Ardiç N, Ceylan S, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Escherichia coli nedenli komplike olmamış üriner sistem infeksiyonlarında fosfomisin trometamolün in vitro etkinliği, Mikrobiyol Bul. 2009;43(4):645-9.
24. Coşkun Ö, Erdem H, Avcı A. Management of community-acquired acute bacterial cystitis in Turkey. Turk J Med Sci. 2011;41(1):149-57.

25. Gündem NS, Çıkman A, Gülhan B. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve antibiyotik direnci. *J Clin Exp Invest*. 2013;4(1):56-62.
26. Perez F, Endimiani A, Hujer KM, Bonomo RA. The continuing challenge of ESBLs. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(5):459-69.
27. Bauernfeind A, Horl G. Novel R-factor-borne β -laktamase conferring resistance to cephalosporins. *Infection*. 1987;15(4):257-9.
28. Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman JM. Impact of empiric use on development of infections caused by extended-spectrum β -laktamase bacteria in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):314-8.
29. Duman Y, Güçlüer N, Serindağ A, Tekerekoğlu MS. *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık ve genişlemiş spektrumlu- β laktamaz (GSBL) varlığı. *Fırat Tıp Derg*. 2010;15(4):197-200.