

İdrar Örneklerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Kökenlerinin Antibiyotik Duyarlılığı

Gonca YÜKSEK ¹, Nagihan MEMİŞ ¹, Şükrü ÖKSÜZ ¹

ÖZ

Amaç: Üriner sistem enfeksiyonları insanlarda en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Komplike ve nonkomplike üriner sistem enfeksiyonlarının en sık nedeni *Escherichia coli*'dir. *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı oluşan direnç, dünyada ve ülkemizde artmaktadır. Bu direnç artışının önüne geçmek için tedavide uygun antibiyotik seçimi önemlidir. Bu çalışmada, idrar yolu enfeksiyonu ön tanısı ile mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen orta akım idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatlarının, antibiyotik duyarlılığı yönünden incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda 1 Ocak 2016 – 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 1594 orta akım idrar örneğinden izole edilen *E. coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir. 18 farklı antimikrobiyal ajana karşı duyarlılık oranları The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Servis ve polikliniklerden gelen örneklerin duyarlılıkları ayrı ayrı belirlenmiştir. Veriler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada izole edilen *E. coli* izolatlarında en yüksek duyarlılık sırasıyla imipenem, amikasin ve nitrofurantoine, en az duyarlılık ise sırasıyla ampisilin, piperasilin ve amoksisilin-klavulanik aside karşı bulunmuştur. Antibakteriyel duyarlılık açısından poliklinik ve servis hastalarında benzer bulgular saptanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak bulgularımız *E. coli* kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde uygun antibiyotik seçiminde, gereksiz veya yanlış antibiyotik kullanımının önlenmesinde bölgesel yaklaşım için yol gösterici olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci; *Escherichia coli*; üriner sistem enfeksiyonları.

Antibiotic Susceptibility of *Escherichia coli* Strains Isolated from Urine Samples

ABSTRACT

Aim: Urinary tract infections are the most common bacterial infections in humans. *Escherichia coli* is the most common cause of complicated and noncomplicated urinary tract infections. The resistance against antibiotics used in the treatment of infections caused by *E. coli* has increased in the world and in our country in recent years. In this study, it was aimed to determine the antibiotic susceptibility in *Escherichia coli* isolates isolated from midstream urine samples sent to microbiology laboratory with a prediagnose of urinary tract infection.

Material and Methods: In our study, antibiotic susceptibilities of *E. coli* strains isolated from 1594 urine samples sent to Duzce University Medical Faculty Medical Microbiology Laboratory between 1 January 2016 and 31 December 2016 were analyzed retrospectively. Sensitivity rates against 18 different antimicrobial agents were evaluated in line with the recommendations of The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). The sensitivities of the samples coming from the service and polyclinics were determined separately. Data was shown as numbers and percentages.

Results: In *E. coli* isolates isolated in this study, the highest sensitivity was found to imipenem, amikacin and nitrofurantoin and the least sensitivity was found to ampicillin, piperacillin and amoxicillin-clavulanic acid, respectively. Similar findings were found in outpatient and service patients in terms of antibacterial susceptibility.

1 Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nagihan MEMİŞ, e-mail: nagihantelis@hotmail.com
Geliş Tarihi / Received: 25.08.2020, Kabul Tarihi / Accepted: 08.12.2020

Conclusion: In conclusion, our findings have guided the regional approach in the empiric treatment of *E. coli*-associated urinary tract infections, appropriate antibiotic selection and prevention of unnecessary antibiotic use.

Keywords: Antibiotic resistance; *Escherichia coli*; urinary tract infections.

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu sayısının; dünyada 150 milyon/yıl (1), Amerika Birleşik Devletleri'nde 7 milyon/yıl olduğu tahmin edilirken, ülkemizde ise her yıl ortalama 5 milyon sistit atağı görüldüğü bildirilmektedir (2). *Escherichia coli* toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonlarının %80'den fazlasının ve hastane kökenli idrar yolu enfeksiyonlarının çoğunun etkenidir (3). *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı oluşan dirençte, son yıllarda dünyada ve ülkemizde artış gözlenmektedir. Bu nedenle akılcı antimikrobiyal ilaç kullanımını desteklemek amacı ile çeşitli enfeksiyon etkenlerinin yerel olarak değişen direnç özelliklerini takip etmek vazgeçilmez bir zorunluluk halini almıştır (4).

Çalışmamızın amacı bölgemizde, servis ve poliklinik hastalarında görülen üriner sistem enfeksiyonu etkeni *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek ve ampirik tedavilere katkı sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya başlamadan önce Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları etik kurulundan 2018/85 numaralı sayı ile etik kurul izni alınmıştır.

Çalışmamızda, 1 Ocak 2016- 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli servis ve polikliniklerden, komplike ve nonkomplike üriner sistem enfeksiyonu ön tanısı ile gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* kökenleri retrospektif olarak incelenmiştir. İzolatların identifiye edilmesi ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemlerle ve VITEK 2 Compact otomatize sistem (Biomerieux, Fransa) ile yapılmıştır. Kökenlerin çeşitli antibiyotik duyarlılıkları The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve VITEK 2 (Biomerieux, Fransa) otomatize sistem ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Araştırmamızda çalışmaya dahil edilen hastaların %73,71'inin kadın %26,29'unun erkek olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Cinsiyete göre *Escherichia coli* kökenlerinin dağılımı

Cinsiyet	Sayı	%
Kadın	1175	73,71
Erkek	419	26,29
Toplam	1594	100

İncelenen toplam 1594 adet idrar örneğinin 1330 tanesi polikliniklerden, 264 tanesi servislerden gönderilmiştir. İncelenen idrar örneklerin servis ve polikliniklere göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. *Escherichia coli* kökenlerinin servis ve polikliniklere göre dağılımı

	Servis/ Poliklinik	Sayı	%
POLİKLİNİK	Acil Servis Polikliniği	469	29
	Üroloji Polikliniği	380	23,8
	Çocuk Poliklinikleri	121	7,6
	Nefroloji Polikliniği	108	6,8
	Enfeksiyon Hastalıkları Pol.	55	3,5
	Dahiliye Polikliniği	49	3
	Diğer Poliklinikler	148	9,3
SERVİS	Dahiliye Servisi	100	6,3
	Dahili Yoğun Bakım Servis	34	2,13
	Nöroloji-Enfeksiyon Servisi	28	1,8
	Ürolo/Dermato/Plast. Servis	15	0,94
	Diğer Servisler*	87	5,5

*Göğüs hastalıkları, genel cerrahi, kulak burun boğaz, kalp damar cerrahisi, fizik tedavi rehabilitasyon, göz hastalıkları, ortopedi servisleri

İzole edilen *E. coli* kökenlerinin toplam 18 farklı antibiyotige karşı duyarlılığı araştırılmıştır. Ancak duyarlılık çalışılırken malzeme yetersizliğine bağlı 1584 örneğin bir kısmında daha az sayıda antibiyotige karşı duyarlılık bakılmıştır. Çalışma esnasında bu teknik kısıtlılıktan dolayı, duyarlılık çalışılan izolat sayısı 1300'den az olan antibiyotikler değerlendirilme dışı tutulmuştur (Tablo 3).

Çalışmada izole edilen *E. coli* kökenlerinin servis ve polikliniklere göre dağılımı incelenmiş, antibiyotikler ve çalışılan köken sayısına göre duyarlılık ve direnç oranları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışılan izolatların antibiyotiklere göre duyarlılık durumu

Antibiyotik	Çalışılan köken sayısı	Duyarlı köken sayısı	Dirençli köken sayısı	Duyarlılık yüzdesi (%)
İmipenem (1519)	1519	1516	3	99,80
Amikasin	1579	1553	26	98,35
Nitrofurantoin	1492	1465	27	98,19
Fosfomisin	1482	1444	38	97,43
Ertapenem	1554	1460	94	93,95
Sefoksitin	1551	1417	134	91,36
Piperasilin/Tazobaktam	1524	1376	148	90,28
Gentamisin	1584	1312	272	82,82
Tobramisin	1360	1077	283	79,19
Sefepim	1417	1044	373	73,67
Levofloksasin	1367	941	426	68,83
Siprofloksasin	1570	1070	500	68,15
Sefotaksim	1354	915	439	67,57
Sefuroksim	1554	1002	552	64,47
Trimetoprim/Sulfametoksazol	1578	964	614	61,08
Amoksisilin/Klavulanik Asit	1538	874	664	56,82
Piperasilin	1366	595	771	43,55
Ampisilin	1550	448	1102	28,90

Tablo 4. Antibiyotik duyarlılıklarının servis ve polikliniğe göre dağılım yüzdesi

Antibiyotik	Poliklinik		Servis		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İmipenem	1294	99,76	225	100	1519	99,80
Amikasin	1315	98,63	264	96,96	1579	98,35
Nitrofurantoin	1281	98,36	211	97,15	1492	98,19
Fosfomisin	1271	97,56	211	96,68	1482	97,43
Ertapenem	1299	94,38	255	91,76	1554	93,95
Sefoksitin	1295	91,66	256	89,84	1551	91,36
Piperasilin/Tazobaktam	1271	90,95	253	86,95	1524	90,28
Gentamisin	1319	83,92	265	77,35	1584	82,82
Tobramisin	1166	80,53	194	71,13	1360	79,19
Sefepim	1184	75,76	233	63,09	1417	73,67
Levofloksasin	1170	70,85	197	56,85	1367	68,83
Siprofloksasin	1309	71,27	261	52,49	1570	68,15
Sefotaksim	1165	69,78	189	53,96	1354	67,57
Sefuroksim	1299	67,82	255	47,45	1554	64,47
Trimetoprim/Sulfametoksazol	1314	63,92	264	46,96	1578	61,08
Amoksisilin/Klavulanik Asit	1290	59,22	248	44,35	1538	56,82
Piperasilin	1173	44,92	193	35,23	1366	43,55
Ampisilin	1293	30,70	257	18,84	1550	28,90

n: Çalışılan köken sayısı %: Antibiyotik duyarlılık yüzdesi

TARTIŞMA

Hastaneden ve toplumdan kazanılmış üriner sistem enfeksiyonlarına en sık sebep olan mikroorganizma *E. coli*'dir (2,3 5). Ampirik antimikrobiyal ilaç kullanımının sıklıkla uygulandığı idrar yolu enfeksiyonlarında, tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen bölgesel direnç oranlarının saptanması ve takip edilmesi gereklidir (7,8). Bir antibiyotiğe karşı antimikrobiyal direncin %20'yi aştığı durumlarda söz konusu antimikrobiyal ilacın ampirik tedavide kullanılmamasının daha uygun olacağı bildirilmiştir (9,10). Çalışmamızda 1584 idrar örneğinden izole edilen *E. coli* kökenlerinde imipenem, nitrofurantoin, fosfomisin, ertapenem, amikasin, sefoksitin ve gentamisine direnç oranları %20'den düşük bulunmuştur.

İncelenen 1584 adet idrar örneğinin, 1228 adedi polikliniklerde, 366 adedi servislerde tedavi gören hastalardan gönderilmiştir. Çalışmamızda servislerden gönderilmiş örneklerden izole edilen *E. coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları, Uyanık ve arkadaşları (11) ile Canton ve arkadaşlarının (12) çalışmalarına benzer şekilde poliklinik hastalarından daha yüksek olduğu görülmüştür. Her iki hasta grubunda da antibiyotiklere en yüksek duyarlılık oranları sırasıyla imipenem, amikasin, nitrofurantoin, fosfomisin, ertapenem, sefoksitin, piperasilin/tazobaktam olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda imipenem duyarlılığı %99,8 olarak bulunmuştur. Bölgemizde yapılan daha önceki çalışmalarda Geçit ve arkadaşları (13) ile Şahin ve arkadaşları (14) imipenem duyarlılığını sırasıyla %100 ve %98 olarak bulmuşlardır. Avcioğlu ve Behçet ise Bolu'da yaptıkları çalışmada bu oranı %98 olarak bulmuşlardır (15). Bir başka çalışmada İstanbul'da ayakta üriner sistem enfeksiyonu olan hastalardan izole edilen *E. coli* kökenlerinde imipenem direnci saptanmamıştır (16).

Bölgemizde daha önce yapılan iki farklı çalışmada trimetoprim/sulfametoksazole duyarlılık oranları %56 ve %57 olarak saptanmıştır (13,14). Bizim çalışmamızda ise bu oran %61,08 bulunmuştur. Çalışmamızdaki daha yüksek duyarlılık sebebinin, bu dönemde antibiyotiklerin daha dikkatli kullanılması olduğu düşünülebilir.

Florokinolonlar sık tercih edilmeleri ve bilinçsiz kullanımları nedeniyle direnç oranının arttığı antibiyotiklerdir (9,17). Çalışmamızda levofloksasin ve siprofloksasin duyarlılıkları %68,83 ve %68,15 olarak bulunmuştur. Bryce ve arkadaşları (18) yaptıkları küresel bir çalışmada OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) ülkeleri ve OECD ülkeleri olmayan iki grupta siprofloksasine %97,9 ve duyarlılık %73,2 olarak saptamıştır. Yaptıkları çalışmalarda, Uzun ve arkadaşları (19) levofloksasin duyarlılığını %81,8, Şahin ve arkadaşları (14) ise siprofloksasin duyarlılığı %83 bulmuştur. Ülkemizde üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarının florokinolon duyarlılığı üzerine yapılan çalışmalarda, bahsi geçen iki çalışma dışında antibiyotik duyarlılık oranları %80'in altındadır. Bu iki çalışmada da duyarlılık oranları ampirik antibiyotik tedavisi için bildirilen duyarlılık sınırına yakın olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda nitrofurantoin duyarlılık %96,2 oranında saptanmıştır. Türkiye'de farklı merkezlerde yapılan çeşitli çalışmalarda *E. coli*'nin nitrofurantoin duyarlılık oranları %61,1 ile %97 arasında bildirilmiştir (11,12,14).

Finlandiya, Almanya, Litvanya, Polonya, Rusya ve İsveç'te yürütülen çok merkezli bir çalışmada üriner sistem enfeksiyonu etkeni *E. coli* izolatlarında nitrofurantoin %98,8 duyarlılık bildirilmiştir (20). Çalışmamızda *E. coli* kökenlerinde saptadığımız duyarlılık oranları bu çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Penisilinler beta laktamazlara dayanıksız olduklarından, günümüzde sıklıkla beta laktamaz inhibitörleriyle kombine edilerek duyarlılıkları artırılmıştır. Çalışmamızda piperasilin; beta laktamaz inhibitörü olmadan duyarlılığı %43,55 iken, beta laktamaz inhibitörü tazobaktamla kombinasyonunda duyarlılığı %90,28 olarak saptanmıştır. Gülcan ve arkadaşları (21) Kütahya'da yaptıkları çalışmada piperasilin/tazobaktam duyarlılığını %86,4 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda amoksisilin-klavulanik aside duyarlılık %56,8 olarak saptanmıştır. Gülcan ve arkadaşları (21) ile Sağlam ve arkadaşları (22) aynı oranı sırasıyla %54,1 ve %65,1 olarak bulmuşlardır.

Sefalosporinler bakterisid etkilidir ve toksisiteyi düşük ilaçlardır. Üriner sistem enfeksiyonları için 2. ve 3. kuşak sefalosporinler önerilmektedir (23). Çalışmamızda ikinci kuşak sefalosporinlerden sefuroksime %64,47, sefotaksime %67,57 ve sefepime ise %73,67 oranında duyarlılık saptanmıştır. Ağca'nın (24) iki yıllık bir çalışmasında sefuroksime %75, sefepime %84 duyarlılık bildirilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada sefotaksime %1,13, sefepime %4,14 duyarlılık bildirilmiştir (25). Japonya'da yapılan bir çalışmada sefotaksim duyarlılığı %97,4 bulunmuştur (26). Bulgularımızla ülkemizdeki diğer çalışmalar arasında farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda aminoglikozidlerden amikasin %98,3 gentamisine %82,8 ve tobramisine %79,1 duyarlılık saptanmıştır. Uzun ve arkadaşları (19) amikasine %88,3, gentamisine %84,7, Altıparlak ve arkadaşları (27) ise amikasine %94,7, gentamisine %71,8 ve tobramisine %70 duyarlılık bildirmişlerdir. Bulgularımız aminoglikozid grubu antibakteriyellerden amikasin ve gentamisin ampirik tedavide bir seçenek olarak kullanılabilirliğini düşündürmüştür.

SONUÇ

Sonuç olarak; mikroorganizmaların antimikrobiyallere direnç geliştirmesinde ve direnç oranlarının artışında, özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımının başlıca neden olabileceği öne sürülmektedir (26,27). Ayaktan ve yatan hastalarda ampirik tedavi için kullanılan antibiyotiklere direnç oranları bölgeden bölgeye ve şehirden şehire değişiklik gösterdiğinden ampirik tedavide bölgesel direncin takibi büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmanın sonucunda elde edilen verilerle *E. coli* kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarına bölgesel yaklaşım için katkı sağlanmıştır. Çalışma verilerinin uygun antibiyotik seçiminde, tedavide başarı sağlanmasında, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesinde klinisyenlere yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: G.Y., Ş.Ö.; Tasarım: G.Y., Ş.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme: G.Y., Ş.Ö., N.M.; Analiz ve/veya Yorum: G.Y.; Literatür Taraması: G.Y., Ş.Ö., N.M.; Makale Yazımı: G.Y., N.M.; Eleştirel İnceleme: G.Y., Ş.Ö.

KAYNAKLAR

1. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemoter.* 2005; 56(5): 914-8.
2. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. *ANKEM Derg.* 2008; 22(1): 23-7.
3. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg.* 2001; 15(4): 753-9.
4. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Tıbbi Mikrobiyoloji.* 6. Baskı. Ankara: Atlas kitapçılık; 2015.
5. Perfetto EM, Keating K, Merchant S, Nichols BR. Acute uncomplicated urinary tract infection and *E.coli* resistance: Implications for first-line empirical antibiotic therapy. *Journal of Managed Care Pharmacy.* 2004; 10(1): 17-25.
6. Öztürk CE, Kaya AD, Göçmen F, Arslan E. Toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisin ile idrar yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi.* 2008; 22(2): 81-4.
7. Rosenberg M. Pharmacoeconomics of treating uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 1999; 11(3-4): 247-51.
8. Alos JI, Serrano MG, Gomez-Garces 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(3): 199-203.
9. Ironmonger D, Edeghere O, Gossain S, Hawkey P.M. Use of antimicrobial resistance information prescribing guidance for management of urinary tract infections: Survey of general practitioners in the West Midlands. *BMC Infectious Diseases.* 2016; 16: 226. doi: 10.1186/s12879-016-1559-2
10. Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. *Urol Nurs.* 2008; 28(5): 333-41.
11. 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.
12. Canton R, Loza E, Anzar J, Castillo FJ, Cercenado E, Ribot PA. Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). *Rew Esp Quimioter.* 2019; 32(2): 145-55.
13. Geçit İ, Yücel M, Kebeci F, Özaydın Ç, Öksüz Ş, Yavuz T. Düzce Atatürk Devlet Hastanesi üroloji polikliniğine başvuran hastaların İdrar kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik dirençleri. *Konuralp Tıp Dergisi* 2013; 5(3): 34-7.
14. Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Gülcan A, Öksüz Ş. Hastane enfeksiyonu etkeni üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM Derg.* 2004; 18(4): 193-5.
15. Avcıoğlu F, Behçet M. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2020; 50(3): 172-7.
16. Gözüküçük R, Çakıroğlu B, Nas Y. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu etkeni olarak saptanan *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Journal of Academic Research in Medicine.* 2012; 2:101-3.
17. Lecomte F, Allaert FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2048 patients. *Giorn It Ost Gin.* 1997; 19: 399-404.
18. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thomson HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 352. doi: 10.1136/bmj.i939.
19. Uzun A, Gülen D, Tanrıverdi Y, Kaya AD. Fosfomisin ve bazı antimikrobiyal ajanların üriner *Escherichia coli* izolatlarına in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi.* 2012; 25(2): 77-80.
20. Ny S, Edquist P, Dumpis U, Yli-Hannuksela KG, Hermes J, Kling AM. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2019; 17: 25-34. doi: 10.1016/j.jgar.2018.11.004.
21. Gülcan A, Aslantürk A, Gülcan E. İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılık durumları. *Abant Medical Journal.* 2012; 1(3): 129-35.
22. Sağlam AG, Otlı S, Çoşkun MR, Çelik E, Büyük F, Şahin M. İneklerde subklinik mastitis prevalansı, etken izolasyonu ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *Eurasian J Vet Sci.* 2018; 34 (2): 92-8.
23. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(5): 103-20.
24. Ağca H. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *The Medical Journal of Kocatepe.* 2011; 12(2): 95-100.
25. Zhang H, Johnson A, Zhang G, Yang Y, Zhang J, Li D, et al. Susceptibilities of Gram-negative bacilli from hospital- and community-acquired intra-abdominal and urinary tract infections: a 2016–2017 update of the Chinese SMART study. *Infect Drug Resist.* 2019; 12: 905-14. doi: 10.2147/IDR.S203572.
26. Kitagawa K, Yamamichi F, Alimsardjono L, Rahardjo D, Kuntaman K; International comparison of causative bacteria and antimicrobial susceptibilities of urinary tract infections between Kobe, Japan, and Surabaya, Indonesia. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2018; 71(1): 8-13.

27. Altoparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2002; 32(3-4): 167-73.