

İDRAR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIĞI

Fatma KALEM, N.Seval GÜNDEM, Uğur ARSLAN, İnci TUNCER

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Escherichia coli idrar yolu infeksiyonlarında en çok izole edilen patojendir. Çalışmamızda idrardan izole edilen 178 *E.coli* suşunun CLSI kriterleri temel alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile ampisilin, trimetoprim/sülfametoksazol, ampisilin/sulbaktam, sefuroksim, siprofloksasin, nitrofurantoin, amikasin, gentamisin ve imipeneme duyarlılıkları araştırılmıştır. İmipeneme 178 (% 100), amikasine 157 (% 88.2), nitrofurantoin 151 (% 84.8), gentamisine 129 (% 72.5), sefuroksime 124 (% 69.7), siprofloksasine 111 (% 62.4), ampisilin/sulbaktama 92 (% 51.7), trimetoprim/sülfametoksazole 79 (% 44.4) ve ampisiline 39 (% 21.9) suş duyarlı bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: antimikrobiyal direnç, *Escherichia coli*, üriner infeksiyon

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibility of *Escherichia coli* Strains Isolated from Urinary Tract Infections

Escherichia coli is the most common bacterium isolated from urinary tract infections. In this study the antibiotic susceptibility of 178 uropathogenic *E.coli* strains was determined by Kirby-Bauer disk diffusion test. The antimicrobial susceptibility rates were for as follow: imipenem 100 %, amikacin 88.2 %, nitrofurantoin 84.8 %, gentamicin 72.5 %, sefuroxime 69.7 %, ciprofloxacin 62.4 %, ampicillin/sulbactam 51.7 %, trimethoprim/sulfamethoxazole 44.4 % and ampicillin 21.9 %.

Keywords: antimicrobial resistance, *Escherichia coli*, urinary tract infection

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ), en sık görülen klinik infeksiyonlardan biridir. Bu nedenle ÜSİ'nin epidemiyolojisi, etiyolojik ajanların belirlenmesi ve etkenlerin antibiyotik duyarlılık profilinin belirlenmesi önemlidir.^(8,20,22) Bu infeksiyon; piyüri ve klinik semptomlar eşliğinde üriner sistemde inflamasyonun varlığı olarak tanımlanabilir⁽²⁾. Üriner sistem infeksiyonlarının % 75-90'ından *Enterobacteriaceae* ailesindeki bakteriler sorumludur. *Escherichia coli* ise en sık izole edilen patojendir^(10,19). Bu patojenin üriner epitelde kolonizasyonunu ve persistansını kolaylaştıracak virülans faktörleri vardır⁽¹²⁾. Özellikle kadınların % 50'den fazlası hayatlarında en az bir defa bu infeksiyonu geçirirler. Kadınlarda üretra-

nın kısalığı ve rektuma yakın olması ÜSİ gelişimini kolaylaştırmaktadır^(14,19,25).

Toplum kaynaklı veya hastaneden kazanılmış olsun, bu kadar sık görülen infeksiyonların doğru ve etkin tedavi edilebilmesi önemlidir⁽¹⁶⁾. Ancak patojenin kültürde üretilmesi ve antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi belli bir süre aldığı için genellikle ampirik tedaviye başlanmaktadır^(3,6). Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında trimetoprim/sülfametoksazol başta olmak üzere siprofloksasin, sefalosporinler, yarı-sentetik penisilinler, nitrofurantoin ve fosfomisin kullanılmaktadır. Ancak birçok antimikrobiyal ilaçta olduğu gibi bu ilaçlara karşı giderek artan direnç gelişmektedir. Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği ÜSİ'lerin ampirik tedavisinde, direnç oranının % 20'den az olduğu bölgelerde

Yazışma adresi: İnci Tuncer, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

Tel.: (0332) 223 67 80, (0532) 683 00 28

e-posta: incituncer@yahoo.com

Alındığı tarih: 26.06.2008, revizyon kabulü: 28.10.2008

trimetoprim/sülfametoksazolü, fazla olduğu bölgelerde ise florokinolonları önermektedir⁽¹⁰⁾. Ancak yine de her bölgede patojen mikroorganizmaların duyarlılık profillerinin belirlenmesi önemlidir.

Bu çalışmada, laboratuvarımıza ÜSİ ön tanısı ile gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antimikrobiyallere in-vitro duyarlılıklarının retrospektif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarımıza 1 Ocak-30 Haziran 2007 tarihleri arasında çeşitli poliklinik ve kliniklerden gönderilen idrar örneklerinden üreyen 178 *E.coli* suşu çalışmaya alınmıştır. İdrar örneklerinin orta akım idrar olarak alınmasına dikkat edilmiştir. İdrar örnekleri % 5 kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara standart öze ile ekilmiş ve 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Kültürde > 10⁵ cfu/ml üreme olan örneklerden konvansiyonel metotlarla ve otomatize sistemle (Phoenix Becton Dickinson ID) tip tayini yapılmış ve *E.coli* olarak identifiye edilen suşlar çalışmaya alınmıştır. İzole edilen suşların ampisilin, trimetoprim/sülfametoksazol, ampisilin/sulbaktam, sefuroksim, siprofloksasin, nitrofurantoin, amikasin, gentamisin ve imipenem in-vitro duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri temel alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi (Becton-Dickinson, Sparki Md, USA) ile belirlenmiştir⁽⁵⁾.

BULGULAR

İzole edilen 178 *E.coli* suşunda kullanılan antibiyotiklere duyarlı bulunan suş sayıları ve oranları tabloda gösterilmiştir.

Tablo. İzole edilen 178 *E.coli* suşunda antibiyotiklere duyarlılık.

Antibiyotik	Duyarlı suş	Duyarlılık (%)
İmipenem	178	100
Amikasin	157	88.2
Nitrofurantoin	151	84.8
Gentamisin	129	72.5
Sefuroksim	124	69.7
Siprofloksasin	111	62.4
Ampisilin/sulbaktam	92	51.7
Trimetoprim/sülfametoksazol	79	44.4
Ampisilin	39	21.9

TARTIŞMA

Üriner sistem infeksiyonları toplumda en fazla görülen infeksiyonlardır⁽²⁵⁾. Milyonlarca insanın bu infeksiyon sebebiyle hastanelere başvurduğu ve önemli tedavi maliyetlerine sebep olduğu bilinmektedir. Günümüzde antimikrobiyal kullanımının artışı ve bu konuda herhangi bir sınırlama olmaması sebebiyle özellikle ampirik tedavide öncelikle tercih edilen ampisilin, amoksisilin, sülfonamidler, trimetoprim/sülfametoksazol, florokinolonlara direnç gittikçe artmaktadır. Özellikle kinolonlar yeni sayılabilecek bir ilaç grubu olmasına rağmen yaygın ve yanlış kullanımı direncin hızlı bir şekilde artmasına sebep olmuştur⁽²⁵⁾. İlaçların bilinçsiz kullanımı sonucu farklı mekanizmalarla antimikrobiyallere direnç gelişmektedir⁽⁶⁾. Aynı zamanda; antimikrobiyallerin yoğun kullanımı nedeniyle çoklu dirençli suşlar hızla yayılma eğilimindedir⁽²⁴⁾. İnvaziv girişimler ÜSİ için predispozan faktördür⁽¹¹⁾. Bazı enzimatik mekanizmalarla dirençli hale gelen suşlar, in-vitro olarak duyarlı olsalar da klinik olarak dirençlidir⁽¹⁴⁾. Dolayısıyla doğru antimikrobiyal seçimi, ilacın yeterli süre ve dozda kullanımı önemlidir. Bu çalışmada tedavide ilk sırada seçilen antimikrobiyallerin duyarlılıkları araştırılmıştır.

Ampisilin farklı endikasyonlarda çok tercih edilen bir antimikrobiyaldir. Yapılan bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarında ampisilin duyarlılığı % 50.8 olarak bulunmuştur⁽²⁾. İran'da akut sistitli hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarında ampisilin direnci ise % 76 olarak bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Eroğlu ve ark.⁽¹⁰⁾ ve Yüksel ve ark.⁽²⁶⁾ ise *E.coli* suşlarında ampisilin direncini sırasıyla % 40.9 ve % 73.3 olarak saptamışlardır. Manisa'da yapılan bir çalışmada ise direnç oranı % 80 olarak bulunmuştur⁽¹⁵⁾. Bu çalışmada ise ampisilin duyarlılığı % 21.9, direnci % 78.1 olarak bulunmuştur. Türkiye'nin farklı bölgelerinden bildirilen bu sonuçlar ampisilin artık ampirik olarak üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilemez olduğunu göstermektedir.

Trimetoprim/sülfametoksazol iyi tolere edilebilen bir ilaçtır ve bu sebeple yıllar içinde sık kullanılır olmuştur. Amerika'da ve diğer pek çok ülkede olduğu gibi kadınlarda komple

olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde ampirik kullanılan trimetoprim/sülfametoksazol direnci de gittikçe artmaktadır⁽¹³⁾. Türkiye’de yapılan farklı çalışmalarda üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında trimetoprim/sülfametoksazol direnci % 43-60.6 olarak bildirilmiştir^(2,6,9,10). Bu çalışmada trimetoprim/sülfametoksazol duyarlılığı % 44.4 olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle trimetoprim/sülfametoksazol de ampirik tedavide kullanıldığı takdirde tedavi başarısızlığına yol açma ihtimali yüksek olan bir ilaç haline gelmiştir.

Ampisilin direncinin çok arttığı günümüzde 1. basamak sağlık kuruluşlarında dahi kontrolsüz bir şekilde ampisilin/amoksisilin+beta laktamaz inhibitörü kullanılmaktadır. Johansen ve ark.⁽¹⁷⁾ Avrupa-Asya genelini kapsayan çok merkezli prevalans çalışmasında en sık izole edilen üropatojenin *E.coli* olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma dahilinde Türkiye’den ampisilin/amoksisilin+beta-laktamaz inhibitörü için bildirilen direnç oranı % 73’tür ve bu oran çalışma dahilindeki diğer ülkelerden bildirilen oranlardan belirgin olarak yüksektir. Erdem ve ark.⁽⁹⁾ ampisilin/sulbaktam % 44.8, Çetin ve ark.⁽⁶⁾ % 57 oranında direnç bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise amoksisilin/klavulanik aside % 69.6 oranında direnç saptanmıştır⁽²⁾. Gündüz ve Mumcuoğlu⁽¹⁵⁾ ve Bozkurt ve ark.⁽⁴⁾ ise amoksisilin klavulanik asite sırasıyla % 43.2 ve % 39.2 oranında direnç saptamışlardır. Çalışmamızda ampisilin/sulbaktam duyarlılığı % 51.7 olarak tespit edilmiştir. Bu kadar yüksek direnç oranları bilinçsiz ve çok yoğun antimikrobiyal kullanımının bir göstergesidir.

Sefalosporinler; üst ve alt solunum yolu ve üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde sık tercih edilen bir ilaç grubudur. İspanya’da 2001 yılında yapılan çalışmada sefuroksim duyarlılığı % 87 olarak bildirilmiştir⁽⁷⁾. Yapılan diğer çalışmalarda ise sefuroksim direnci % 25-30.7 arasında bildirilmektedir^(6,9,15). Bu çalışmada sefuroksim duyarlılığı % 69.7 olarak bulunmuştur.

Aminoglikozidler üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan diğer bir gruptur. Pires ve ark.⁽²⁰⁾ Brezilya’da *E.coli* suşları için amikasinini % 98.6 oran ile en etkili antimikrobi-

yal olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada gentamisin duyarlılığı % 96.2 olarak bulunmuştur. İspanya’da 2001 yılında amikasin tüm *E.coli* suşları için duyarlı bulunmuştur⁽⁷⁾. Aynı çalışmada gentamisin duyarlılığı % 90 olarak bildirilmiştir. Erdem ve ark.⁽⁹⁾ gentamisine % 6.9, amikasinine % 3.9 direnç saptamışlardır. Gündüz ve Mumcuoğlu⁽¹⁵⁾ ise gentamisine % 31.9 ve amikasinine % 7.4 direnç oranları bildirmiştir. Van’da yapılan bir çalışmada % 5.2 direnç oranı ile amikasin *E.coli* suşları için en etkili ilaç olarak bildirilmiştir⁽⁴⁾. Çalışmamızda gentamisin için % 72.5 ve amikasin için % 88.2 duyarlılık oranı saptanmıştır. Gentamisine duyarlılığın daha düşük olmasının sebebi toplum kaynaklı infeksiyonlarda daha sık kullanılıyor olması olabilir. Gentamisinin toksik etkilerinden dolayı ampisilin ve trimetoprim/sülfametoksazol kadar tercih edilmemesi sebebiyle bu ilaçlara göre daha duyarlı bulunmuştur.

Nitrofurantoin genelde ilk seçenek olarak düşünülmeyen bir ilaçtır. Brezilya’da bu ilaca duyarlılık oranı % 96.3 olarak bulunmuştur⁽²⁰⁾. İran’dan⁽¹⁸⁾ ve Almanya’dan⁽²³⁾ direnç oranları sırasıyla % 1.14 ve % 4-9 olarak bildirilmiştir. Kanada ve Amerika Birleşik Devletlerinin dahil olduğu bir çalışmada ise nitrofurantoin duyarlılık oranı % 97.3 olarak bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Çalışmamızda nitrofurantoin duyarlılığı % 84.8 olarak saptanmıştır. Yüksek düzeyde bulunan bu duyarlılık oranı nitrofurantoini üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir bir seçenek haline getirmektedir. Bu antibiyotikğin idrarla atılımının çok iyi olmasına rağmen renal parankimde yeterli doku konsantrasyonlarına ulaşamaması sebebiyle alt üriner sistem infeksiyonlarında kullanılabilirken, üst üriner sistem infeksiyonlarında kullanılmaması önerilmektedir⁽²⁶⁾.

Siprofloksasin bir çok infeksiyon hastalığının tedavisinde kullanılmakta olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir⁽²⁾. Son yıllarda yetişkinlerde üriner sistem infeksiyonların ampirik tedavisinde sık kullanılan bu ilaç için de azalan duyarlılık oranları bildirilmektedir^(3,25). Brezilya⁽²⁰⁾, Amerika-Kanada⁽²⁷⁾ ve İspanya’dan⁽⁷⁾ siprofloksasin için sırasıyla % 90.9, % 94.4, % 78 duyarlılık oranları bildirilmiştir. Almanya’da yapılan bir çalışmada 1994 ve 2000 yılları arasında idrar

yolu infeksiyonlarından izole edilen tüm izolatların antibiyotik duyarlılıkları belirlenmiş ve *E.coli* suşlarının ampirik tedavisinde oral olarak kullanılabilecek en iyi ilacın siprofloksasin olduğu bildirilmiştir⁽²³⁾. Türkiye’de 2006 yılında yapılan iki çalışmada, üriner sistem infeksiyonlarından izole ettikleri *E.coli* suşlarında, Çetin ve ark.⁽⁶⁾ siprofloksasin duyarlılığını % 66, Akay ve ark.⁽²⁾ % 91.8 olarak bulmuşlardır. Bir başka çalışmada ise bu antimikrobiyale direnç oranı % 18.3 olarak bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. 2002 yılında Ankara’da yapılan bir çalışmadan siprofloksasin için % 33.1 direnç oranı bildirilmiştir⁽¹⁾. Çalışmamızda ise siprofloksasin duyarlılığı % 62.4 olarak saptanmıştır.

Gram negatif bakteriler için en son seçenek olması gereken ilaç imipenemdir. Yetkin ve ark.⁽²⁴⁾, Erdem ve ark.⁽⁹⁾ ve Prelog ve ark.⁽²¹⁾ çalışmalarındaki tüm suşları imipeneme duyarlı olarak bildirmişlerdir. Manisa’da yapılan bir çalışmada da imipenem tüm suşlar için duyarlı bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Başka bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarında imipenem direnci % 3 olarak saptanmıştır⁽⁶⁾. Çalışmamızda tüm suşlar imipeneme duyarlı bulunmuştur.

Üriner sistem infeksiyonları için tedavi planlanırken kültür ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçları beklenmemekte, ampirik olarak tedaviye başlanmaktadır. Bu çalışmada görüldüğü gibi ampirik olarak kullanılan antimikrobiyallere direnç oranları yüksektir. Bu nedenle ampirik tedavi planlanırken o bölgede sık izole edilen üropatojenlerin antimikrobiyal duyarlılık profilinin bilinmesi uygun ilacın seçilebilmesi için oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Akan ÖA: İbn-İ Sina Hastanesinde poliklinik idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* izolatlarının ilk seçenek antibiyotiklere direnç durumu, Ankara Üniv Tıp Fak Mecm 2003;56(3):147-50.
2. Akay H, Duranay M, Akay A: Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik duyarlılığı, İst Tıp Fak Derg 2006;69(1):1-4.
3. Ay S, İşeri L, Duman B: İdrar örneklerinden izole edilen Gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları, İnönü Üniv Tıp Fak

- Derg 2003;10(2):59-62.
4. Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Gülmez S ve ark: Erişkin yaş grubu idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıkları, Van Tıp Derg 2005;12(4):232-5.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Eighteenth informational supplement, Approved Standard M100-S18, CLSI, Wayne, PA (2008).
6. Çetin M, Ocak S, Görür O ve ark: Semptomatik üriner sistem infeksiyonlarında üropatojenler ve izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı, ANKEM Derg 2006;20(3):169-72.
7. Daza R, Gutiérrez J, Piédrola G: Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections, Int J Antimicrob Agents 2001;18(3):211-5.
8. Erb A, Stürmer T, Marre R, Brenner H: Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26(2):83-90.
9. Erdem H, Avcı A, Pahsa A: Toplum kaynaklı üropatojenik *Escherichia coli* suşlarında antibakteriyel direnç, ANKEM Derg 2004;18(1):40-4.
10. Eroğlu Mİ, Koçoğlu E, Karabay O ve ark: Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen Enterobacteriaceae türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Üroloji Derg 2007;33(1):100-3.
11. Ferrières L, Hancock V, Klemm P: Specific selection for virulent urinary tract infectious *Escherichia coli* strains during catheter-associated biofilm formation, FEMS, Immunol Med Microbiol 2007;51(1):212-9.
12. Fidan I, Yüksel S, Sipahi B ve ark: Üriner sistem infeksiyonlarından etken olarak izole edilen *Escherichia coli* suşlarında hemaglutinasyon ve hemolizin üretimi, ANKEM Derg 2006;20(1):22-5.
13. Gupta K, Hooton T, Stamm WE: Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections, Ann Intern Med 2001;135(1):41-50.
14. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H ve ark: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2007;21(3):155-60.
15. Gündüz T, Mumcuoğlu İ: İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(3):157-61.

16. Hickerson AD, Culley C: The treatment of urinary tract infections and use of ciprofloxacin extended release, *Expert Opin Invest Drug* 2006;15(5):519-32.
17. Johansen TEB, Çek M, Naber KG, Stratchounski L, Svendsen VM, Tekne P: Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies, *Int J Antimicrobial Agents* 2006;28(Suppl 1):91-107.
18. Katouli M, Brauner A, Haghighi LK, Kaijser B, Muratov V, Mollby R: Virulence characteristics of *Escherichia coli* strains causing acute cystitis in young adults in Iran, *J Infection* 2005;50(4):312-21.
19. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS: Urinary tract infections: new insights into a common problem, *Postgraduate Med J* 2005;81(952):83-6.
20. Pires MC, Frota S, Martins O et al: Prevalence and bacterial susceptibility of community acquired urinary tract infection in University Hospital of Brasília, 2001 to 2005, *Rev Soc Bras Med Trop* 2007;40(6):643-7.
21. Prelog M, Schiefecker D, Fille M, Wurzner R, Brunner A, Zimmerhackl LB: Febrile urinary tract infection in children: ampicillin and trimethoprim insufficient as empirical mono-therapy, *Pediatr Nephrol* 2008;23(4):597-602.
22. Susan A, Mehnert-Kay MD: Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections, *Am Fam Physicians* 2005;72(3):451-6.
23. Wagenlehner FME, Niemetz A, Dalhoff A, Naber KG: Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalized patients with urinary tract infections: 1994-2000, *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(6):557-64.
24. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A: İdrarda üreyen *Escherichia coli*'lerin geniş spektrumlu beta-laktamaz yönünden irdelenmesi, *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2006;13(4):249-52.
25. Yılmaz F, Ermertcan Ş: İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* kökenlerinde florokinolon direncinin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(4):429-33.
26. Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A et al: Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(5):413-6.
27. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM et al: Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA), *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(6):468-75.