

## TOPLUM KAYNAKLI ÜROPATOJENİK *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA ANTİBAKTERİYEL DİRENÇ

Hakan ERDEM\*, Ali AVCI\*\*, Alaaddin PAHSA\*

\* GATA Asker Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

\*\* Mevki Asker Hastanesi, Üroloji Servisi, ANKARA

### ÖZET

*Escherichia coli* klinik mikrobiyoloji laboratuvarında hem en sık izole edilen, hem de hemen her organ ve dokuda infeksiyon oluşturabilen bir bakteridir. Hastane ortamında antibakteriyel direnç oranlarının oldukça iyi ortaya konulmasına karşın, toplum kaynaklı infeksiyonlarda ciddi bir veri eksikliği vardır. Bu çalışmada, Sivas Kızılay Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 2002 yılı içerisinde izole edilen toplum kaynaklı üropatojenik 289 *E.coli* suşunun antibiyotik duyarlılıkları incelenmiştir. Kirby-Bauer disk difüzyon testi ile elde edilen sonuçlarımıza göre ampisiline % 82.4, trimetoprim-sulfametoksazole % 56.3, ampisilin/sulbaktama % 44.8, sefuroksime % 31.3, seftriaksona % 8.9, sefepime % 8.1, gentamisine % 6.9, siprofloksasine % 6.9, ofloksasine % 4.6, amikasin % 3.9 ve netilmisine % 1 direnç saptanırken imipenem direnci görülmemiştir. *E.coli* gibi antibiyotiklere genellikle duyarlı olduğu bilinen bir bakteride elde edilen toplum suşlarına ait bu direnç değerleri, antibakteriyel direncin daha şimdiden hangi boyutlara ulaştığını göstermektedir. Ülkemizde antibakteriyel direncin sınırlandırılmasında derhal önlemler alınması gerekmektedir ve infeksiyon hastalıklarının ana platformu olan toplum kaynaklı infeksiyonlar göz ardı edilmemelidir.

**Anahtar sözcükler:** direnç, toplumdaki edinilmiş *E.coli*

### SUMMARY

#### The Antibacterial Resistance in Community Acquired Uropathogenic *Escherichia coli* Strains

*Escherichia coli*, which may cause infections in all tissues, is the most frequently isolated bacterium in clinical microbiology laboratories. Although the antibacterial resistance has been brought up precisely at the hospital ward, there is an insufficiency of data for the community acquired infections. In our study we investigated the antibiotic susceptibility profiles of community acquired uropathogenic *E.coli* strains (n: 289) isolated in Sivas Kızılay Medical Center in 2002. According to our results detected by Kirby-Bauer disk diffusion test, 82.4 % ampicillin, 56.3 % trimethoprim-sulfamethoxazole, 44.8 % ampicillin/sulbactam, 31.3 % cefuroxime, 8.9 % ceftriaxone, 8.1 % cefepime, 6.9 % gentamicin, 6.9 % ciprofloxacin, 4.6 % ofloxacin, 3.9 % amikacin and 1 % netilmicin resistances were recorded while no imipenem resistance was observed. These values obtained in such a well known and sensitive bacterium like *E.coli* show the dimension of the burden of antimicrobial resistance. Urgent measures are obligatory for the limitation of antibacterial resistance in our country and moreover, the very real field of infectious diseases as the community acquired infections must not be neglected.

**Key words:** community acquired *E.coli*, resistance

---

**Yazışma adresi:** Hakan Erdem, GATA Asker Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Servisi, ANKARA

Tel.:(0532) 784 20 24

e-posta:hakanerdem1969@yahoo.com

Alındığı tarih: 11.11.2003, revizyon kabulü:14.01.2004

## GİRİŞ

*Escherichia coli*, klinik mikrobiyoloji laboratuvarında hem en sık izole edilen, hem de hemen her organ ve dokuda infeksiyon oluşturabilen bir bakteridir<sup>(19)</sup>. Rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında en sık kabul edilen ekim materyali ise idrardır<sup>(4)</sup>. İdrar yolu infeksiyonu (İYİ) hem hastane, hem de hastane dışında en sık karşılaşılan infeksiyonlardan biridir (1, 13, 26). İYİ'de en sık izole edilen mikroorganizmalar, *E. coli* yanı sıra diğer enterik bakteriler ve bazı Gram pozitif suşlardır. Dolayısıyla İYİ etkeni olan *E. coli* suşları ile günlük uygulamalarda oldukça sık karşılaşmaktadır. Hastane ortamında antibakteriyel ilaç kullanımı ile direnç arasındaki ilişkinin oldukça iyi ortaya konulmasına karşın<sup>(3,12, 30, 31, 36)</sup>, toplum kaynaklı infeksiyonlarda ciddi bir veri eksikliği olduğu ve bu konuda yapılan sınırlı çalışmaların genellikle solunum ve idrar yolu infeksiyonlarına odaklandığı, mikroorganizmaların bireysel ele alınmadığı bilinmektedir<sup>(20, 23, 24, 27, 32, 35)</sup>. Ayrıca hastane kaynaklı ve çoklu dirençli izolatlar üzerinde pek çok epidemiyolojik araştırma yapılmasına karşın, toplumda karşılaşılan infeksiyon etkenleri süreyans açısından da gereken ilgiyi görememiştir<sup>(11)</sup>. Gerçi antibiyotik kullanımı ile antimikrobiyal direnç arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir<sup>(29)</sup>. Peki ya, Türkiye gibi antibiyotiklerin hemen tamamen kontrolsüz kullanıldığı bir ülkede durum nasıldır? Çalışmamızda, 2002 yılı içinde Sivas Kızılay Tıp Merkezi'ne başvuran toplum kaynaklı İYİ'li hastalardan izole edilen *E. coli* suşlarında 12 antibiyotiğe karşı saptanan direnç irdelenmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01 Ocak-31 Aralık 2002 döneminde Sivas Kızılay Tıp Merkezi'ne başvuran hastaların idrar kültüründen izole edilen 100,000 koloni/ml ve üzerinde koloni sayısına sahip *E. coli* izolatlarına ait antibiyotik duyarlılıkları irdelenmiştir. Aynı hastadan bir ay içerisinde saptanan birden fazla kültür pozitifliği ve son bir aylık dönemde hastaneye yatma dışlama kriterleridir. Aseptik şartlarda alınan idrar eozin metilen mavisi (EMB) agar ve % 5'lik koyun kanlı agar besiyerine 10 µl'lik standart öze ile ekilmiş ve 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda üreyen bakteri koloni sayısı 100 ile çarpılarak ml'deki bakteri sayısı hesaplanmıştır. Üç ve üçten fazla koloni morfolojisi gösteren ekimler kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. EMB besiyerinde siyah-yeşil metalik refle veren suşlar üç şekerli demir (TSI), indol, metil kırmızısı, sitrat besiyerine ekilmiş ve TSI'da laktoz, indol ve metil kırmızısı reaksiyonları olumlu ve sitrat olumsuz izolatlar *E. coli* olarak tanımlanmıştır. Yüzbin/ml ve üzerinde koloni sayısı veren suşlar İYİ ya da asemptomatik bakteriüri etkeni olarak değerlendirilmiştir.

Kalite kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 ve 35218 suşları kullanılmıştır. Ampisilin, ampisilin/sulbaktam, sefuroksim, sefepim, seftriakson, siprofloksasin, ofloksasin, gentamisin, amikasin, netilmisin, imipenem, trimetoprim-sulfametoksazole (SXT) direnç oranları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarını değerlendirmede 2001 yılı National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS) kriterleri esas alınmıştır<sup>(25)</sup>.

## BULGULAR

Çalışmamızda irdelenen ml'de 100,000 ve üzerinde koloni sayımı olan 289 üropatojenik *E. coli* suşunda ampisiline % 82.4, SXT'e % 56.3, ampisilin/sulbaktama % 44.8, sefuroksime % 31.3, seftriaksona % 8.9, sefepime % 8.1, gentamisine % 6.9, siprofloksasine % 6.9, ofloksasine % 4.6, amikasine % 3.9 ve netilmisine % 1 oranlarında direnç saptanırken imipeneme direnç saptanmamıştır. Verilerimiz tabloda gösterilmiştir.

**Tablo:** Toplum kaynaklı 289 üropatojenik *E. coli* suşunda direnç oranları.

Antibiyotik	Direnç (%)	Antibiyotik	Direnç
İmipenem	0	Sefepim	8.1
Netilmisin	1	Seftriakson	8.9
Amikasin	3.9	Sefuroksim	31.3
Ofloksasin	4.6	Amp/sulbaktam	44.8
Siprofloksasin	6.9	Trimet-sulfamet	56.3
Gentamisin	6.9	Ampisilin	82.4

## TARTIŞMA

İYİ tedavisinde klinik olarak etkinlik göstermesi beklenen antibiyotiklerin idrarda yeterli konsantrasyona erişmesi beklenir. Florokinolonlar, aminoglikozidler, beta-laktamlar ve SXT hem farmakokinetik özellikleri, hem de Gram pozitif ve Gram negatif bakterileri içeren geniş bir spektruma sahip olmaları nedeniyle İYİ tedavisinde tercih edilen antibakteriyel ajanlardır<sup>(7, 10, 21)</sup>. Bu yazıda Sivas bölgesinde toplumdan edinilmiş *E. coli* suşlarının oluşturduğu İYİ'nin sağaltımında karşılaşılabilecek muhtemel sorunlar irdelenmiştir.

Çalışmamızda ampisiline % 82.4 direnç saptanması, bu antibiyotiğin *E. coli* infeksiyonlarında artık yeri olmadığını düşündürmektedir. Enterik bakterilerdeki antimikrobiyal direncinde antibiyotik modifiye edici enzimlerin, özellikle de β-laktamazların geniş bir yer tuttuğu bilinmektedir<sup>(6,17,22)</sup>. Toplum ve hastane kaynaklı üriner infeksiyonlarda üropatojenlerin antimikrobiyal duyarlılık paternlerinde yıllar

içerisinde değişme olduğu bilinmektedir<sup>(14,28)</sup>. Değişen hasta popülasyonu, antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı gibi pek çok etken, patojenlerdeki direnç ivmesine katkıda bulunmaktadır<sup>(5)</sup>. Çalışmamızda ikinci kuşak sefalosporinlerden sefuroksime % 31.3, üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriaksona % 8.9 ve 4.kuşak sefalosporin sefepime ise % 8.1 oranında direnç saptanmıştır. Seftriakson, sefotaksim ve seftizoksimin enterik bakterilere etkinliklerinin benzer olduğu bildirilmektedir<sup>(25)</sup>. Bu durum şu anda % 10'lar civarında direnç görülen geniş spektrumlu sefalosporinlerin de zamanla aminopenisilinlerle aynı sonu paylaşabileceğini düşündürmektedir. Zaten sefamandol ve sefonisid ile benzer etki spektrumuna sahip olduğu bilinen sefuroksim direnci şimdiden % 30'ları aşmıştır ve başka çalışmalarla da benzer sonuçlar almırsa, bölgemizde *E.coli* infeksiyonlarında ikinci kuşak sefalosporinlerin seçiminde dikkatli olmak gerekebilecektir. Çalışmamızda imipenem direnci görülmeşi sevindiricidir. Her ne kadar, *E.coli* diğer enterik bakterilere göre oldukça duyarlı bir mikroorganizma<sup>(1)</sup> olsa da, bölgemizde *E.coli* infeksiyonlarında  $\beta$ -laktam antibiyotiklerin kullanım alanlarının gelecekte daha da sınırlanacağı ortadadır.

Aminoglikozidler, tüm Gram negatif bakteri infeksiyonlarında olduğu gibi, *E.coli* infeksiyonlarında alternatif tercihlerinden biridir. Çalışmamızda gentamisine % 6.9, amikasin % 3.9 ve netilmisine % 1 gibi düşük antibakteriyel direnç oranları saptanmıştır. Bu düşüklüğün sebebi ne olabilir? Belki de, çoğu hekim tarafından yeterince önemsenmeyen gentamisin günlük tıp pratiğinde az kullanıldığından, duyarlı suşların seleksiyona uğrayarak antibiyotik direnç oranlarının düştüğünü ileri süren hipotez<sup>(1)</sup> sorunun cevabı olabilir. Bölgemizde *E.coli* infeksiyonlarında aminoglikozid kullanılması istendiğinde gentamisin ile yetinilerek amikasin ve netilmisinden kaçınılmasının yerinde olacağı söylenebilir. Antibiyotik kullanımının büyük bölümünün hastaneler dışındaki genel tıp pratiğinde olması nedeniyle, nozokomiyal direnç profilinde toplum kaynaklı izolatların ana belirleyici olduğunu savunan görüşlerin varlığı bilinmektedir<sup>(29)</sup>. Bu açıdan bakıldığında, aminoglikozid tercihlerinin gentamisine sınırlanması sonucu % 3.9'luk amikasin ve % 1'lik netilmisin direnci fazla zorlanmayacak ve bu antibiyotikler daha direngen nozokomiyal infeksiyonlar için korunmuş olacaklardır. Bölgemizdeki toplum kaynaklı muhtemel *E.coli* infeksiyonlarının ampirik uygulamalarında renal fonksiyonları sağlam hastalarda gentamisinin ilk tercihlerden biri olduğu söylenebilir.

SXT oral kullanımı ve iyi tolere edilmesi nedeniyle İYİ'de sık tercih edilen antibiyotiklerden biridir. Bulduğumuz % 56.3'lük direnç oranı oldukça yüksek görünmektedir. Bu haliyle SXT'ün neredeyse *E.coli* infeksiyonlarında kullanımdan çıktığı söylenebilir. Florokinolonların artan kullanımı nedeniyle toplumdan edinilmiş *E.coli* izolatlarında

da kinolon direncinde artış olduğu bilinmektedir<sup>(9)</sup>. Özellikle geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz üreten *E.coli* suşlarında kinolonlar güvenli alternatiflerdir<sup>(8)</sup>. Bölgemizde de toplum kaynaklı *E.coli* suşlarında kinolonlar oldukça etkindir. Siprofloksasine % 6.9 ve ofloksasine % 4.6 oranlarında direnç saptanması nedeniyle *E.coli* kaynaklı infeksiyonlarda güven verici görünmektedirler.

Halk sağlığı önlemleri ve bağışıklama ile önlenemeyerek semptomatik hale dönüşen infeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotikler kullanılmakla birlikte, süregelen rastgele antibiyotik tüketim politikaları sonucu antibakteriyel direnci hızla yayılmış ve hatta sorun kontrolden çıkmıştır<sup>(1, 32, 33)</sup>. Kırıkkale'de yapılan bir çalışmada toplum kökenli *E.coli* izolatlarında amoksisilin-klavulanik aside % 21.5, sefuroksime % 4.7, SXT'e % 42.2 ve siprofloksasine % 5.8 antibiyotik direnci gösterilmiştir<sup>(16)</sup>. Yine Çankırı'da SXT için % 48 ve amoksisilin-klavulanik asit için % 27 antibakteriyel direnci saptanmıştır<sup>(15)</sup>. Adana'da siprofloksasin, sefuroksim ve SXT için sırasıyla % 28, % 76, % 45 direnç oranları bildirilmiştir<sup>(18)</sup>. Ankara'da ise 2001 yılında siprofloksasin, amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim ve SXT için % 19.7, % 9.8, % 26, % 61.9 direnç oranları gösterilmiştir<sup>(34)</sup>. Çalışmamız da, ne yazık ki sorunun boyutlarının vurgulandığı bu çalışmalarla uyum içindedir ve alarm verici sinyaller taşımaktadır.

Antibakteriyel direncin halk sağlığına dönük oluşturduğu tehditler üzerinde özellikle gelişmiş ülkelerde ulusal politikalar çoktan oluşturulmuştur<sup>(11)</sup>. *E.coli* gibi sağaltımında sorun yaşanmadığına inanılan bir bakterinin toplum kaynaklı infeksiyonlarından elde edilen suşlarına ait olan verilerimiz, bakteriyel direncin ivmelenmesindeki gerçek neden olan yanlış antibiyotik kullanımının neden olduğu sorunun boyutunu bir kez daha gözler önüne sermekte ve antibiyotik tüketim çılgınlığının ülkemizde de sınırlandırılması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca, çalışmamızda elde edilen sonuçların Orta Anadolu'da erişilen antibiyotik direnç oranları hakkında uyarıcı olabileceğini düşünüyoruz. Bununla birlikte, lokal popülasyon, antimikrobiyal kullanımı ve bölgesel infeksiyon sağaltım politikalarının etiyoloji ve patojenlerin duyarlılık profillerinde kısmen farklılıklara neden olabileceği de bilindiğinden<sup>(2)</sup>, her yerleşim biriminin kendi sürveyans aktivitesini gerçekleştirilmesi gerekmektedir. İnfeksiyonların tedavisinde antibiyotik duyarlılık testlerine dayalı politikaların akılcı seçimler olduğu ve toplum kaynaklı infeksiyonların sürveyans verilerinin hekimlere aktarılmasının bilinçlendirme çabalarının öncüsü olabileceği unutulmamalıdır. Bu açıdan infeksiyon buzdüğünün su altında kalan kesimi olan toplum kaynaklı infeksiyonlar göz ardı edilmemelidir.

**KAYNAKLAR**

1. Aksaray S, Dokuzoğuz B, Güvener E et al: Surveillance of antimicrobial resistance among Gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey, *J Antimicrob Chemother* 2000;45:695.
2. Ana C, Galesa B, Ronald N et al and the SENTRY Study Group of Latin America: Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: Report from the second year of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998), *J Antimicrob Chemother* 2000;45:295.
3. Ballow CH, Schentag JJ: Trends in antibiotic utilisation and bacterial resistance-Report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15(Suppl 2):37.
4. Barretta SP, Savagea MA, Rebeca MP, Guyota A, Andrews N, Shrimpton SB: Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community-acquired urinary tract infection in Britain, *J Antimicrob Chemother* 1999;44:359.
5. Brosnema DA, Adams JR, Pallares R, Wenzel RP: Secular trends in rates and etiology of nosocomial urinary tract infections at a university hospital, *J Urol* 1993;150:414.
6. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure, *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211.
7. Dholakia N, Rolston KV, Ho DH, Leblanc B, Bodey GP: Susceptibilities of bacterial isolates from patients with cancer to levofloxacin and other quinolones, *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:848.
8. Drago L, De Vecchi E, Mombelli B, Nicola L, Valli M, Gismondo MR: Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens, *J Antimicrob Chemother* 2001;48:37.
9. Goettsch W, Van Pelt W, Nagelkerke N et al: Increasing resistance to fluoroquinolones in *E.coli* from urinary tract infections in Netherlands, *J Antimicrob Chemother* 2000;46:223.
10. Goldstein EJC, Citron DM, Hunt GS, Hudspeth M, Merriam CV: Comparative in vitro activities of DU-6859a, levofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin and ciprofloxacin against 387 aerobic and anaerobic bite wound isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1193.
11. Howard AJ, Magee JT, Karen A, Fitzgerald B, Dunstanc FDJ: Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community urinary tract infection in Wales, *J Antimicrob Chemother* 2001;47:305.
12. Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF et al: The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I  $\beta$ -lactamase-producing organisms, *Clin Infect Dis* 1995;21:1107.
13. Johnson JR, Stamm WE: Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment, *Ann Intern Med* 1989;111:906.
14. Jones RN: Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients, *Am J Med* 1996;100 (Suppl 6A): 3.
15. Karapınarlı K, Tulunoğlu Ş, Kaya E: Çocuklarda idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen etkenler ve antibiyotiklere dirençleri, X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program ve Özet kitabı s.322, Adana (2001).
16. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D: Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 2001;15:753.
17. Keskin K: Yeni bir antibiyotik duyarlılık testi: E-Test, 27. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Özet kitabı s.48, Antalya (1996).
18. Kibar F, Yaman A, Dündar İH, Pekmezci DU: Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen bakteriler ve duyarlılıkları, X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program ve Özet kitabı s.321, Adana (2001).
19. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr: *Enterobacteriaceae*, "Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5. baskı" kitabında s.171, J.B Lippincott Company, Philadelphia (1997).
20. Kristinsson KG: Effect of antimicrobial use and other risk factors on antimicrobial resistance in pneumococci, *Microb Drug Resist* 1997; 3:117.
21. Mascellino MT, Farinelli S, Iegri F, Iona E, De Simone C: Antimicrobial activity of fluoroquinolones and other antibiotics on 1116 clinical gram-positive and gram-negative isolates, *Drugs Exp Clin Res* 1998; 24:139.
22. Moland ES, Thompson KS: Extended spectrum beta-lactamases of *Enterobacteriaceae*, *J Antimicrob Chemother* 1994;33:925.
23. Møller JK: Antimicrobial usage and microbial resistance in a university hospital during a seven-year period, *J Antimicrob Chemother* 1989; 24:983.
24. Mølstad S, Eliasson I, Hovelius B, Kamme C, Schälén C: Beta-lactamase production in the upper respiratory tract flora in relation to antibiotic consumption: a study in children attending day nurseries, *Scand J Infect Dis* 1988;20:329.
25. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Zone Diameter Interpretive Standards and Equivalent Minimum Inhibitory Concentration (MIC) Breakpoints for *S.pneumoniae*, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility, 9. Informational Supplement, Table 2G, NCCLS, Wayne (2002).
26. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report: Data summary from October 1986-April 1996, *Am J Infect Control* 1996; 24:380.
27. Nava JM, Bella F, Garau J et al: Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: A population-based study, *Clin Infect Dis* 1994;9:884.
28. Neu HC: Urinary tract infections, *Am J Med* 1999;4:63.
29. Pedersen G, Schönheyder HC, Steffensen FH, Sørensen HT: Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia, *J Antimicrob Chemother* 1999;43:119.
30. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K: Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci, *Clin Infect Dis* 1996; 23:1020.
31. Richard P, Delangle MH, Merrien D et al: Fluoroquinolone use and fluoroquinolone resistance: is there an association? *Clin Infect Dis* 1994;19:54.
32. Seppälä H, Klaukka T, Lehtonen R, Nenonen E, Huovinen P: Outpatient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group

- A streptococci, Clin Infect Dis 1995;21:1378.
33. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J et al: The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, N Engl J Med 1997;337:441.
  34. Şencan İ, Sevinç ME: Toplum kökenli üropatojen E.coli izolatlarında antimikrobiyal direncin izlemi, Klimik Derg 2002;15:85.
  35. Wallace RJ, Steele LC, Brooks DL et al: Ampicillin, tetracycline, and chloramphenicol resistant Haemophilus influenzae in adults with chronic lung disease. Relationship of resistance to prior antimicrobial therapy, Am Rev Resp Dis 1988;137:695.
  36. Zhanel GG, Nicolle LE, Gin AS, Karlowsky J, Kabani A, Hoban DJ: Ciprofloxacin and imipenem usage correlates with resistance in Pseudomonas aeruginosa, Can J Infect Dis 1998;9:382.