

İSTANBUL'DA BİR ŞEHİR HASTANESİNDE İZOLE EDİLEN ÜRİNER SİSTEM PATOJENLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*

Betül Naz KALYONCU, M. Esra KOÇOĞLU, Tuncer ÖZEKİNCİ, R. Tuba BIÇER, Gülden AYDIN, Neslihan ÖNDER, Merve ÖZMEN

B. N. Kalyoncu: 0000-0003-0347-1732, M. E. Koçoğlu: 0000-0002-2860-1794, T. Özekinci: 0000-0003-3475-660X, R. T. Biçer: 0000-0002-8497-4405, G. Aydın: 0000-0002-2699-0677, N. Önder: 0000-0001-5286-0908, M. Özmen: 0000-0002-8999-0893

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZ

İdrar yolu enfeksiyonları, dünyada ve ülkemizde tüm yaş gruplarında karşımıza en sık çıkan enfeksiyonlardır. Kültür sonuçlarının çıkması 24 saati geçmesi nedeniyle, komplikasyon riskini azaltmak amacı ile ampirik tedavi tercih edilmektedir. Ampirik tedavi kullanımı antimikrobiyal ilaçların uygunsuz ve sık kullanımına neden olması, bölgenin antimikrobiyal direncinin bilinmesini gerekli kılmaktadır.

Bu çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinin incelenmesi ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının retrospektif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastanemiz laboratuvarına 01 Ocak 2017 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında idrar yolu enfeksiyonu şüphesiyle gönderilen örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Örnekler rutin mikrobiyolojik standartlara göre laboratuvarında işlenmiş, mikroorganizmaların tanımlama ve antibiyotik duyarlılıkları otomatize sistemlerde yapılmıştır.

Çalışma süresince laboratuvara gönderilen 154725 idrar örneğinden 35460'ında (%22.9) üreme olmuş, 21671'i (%14.0) anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bakteri üreyen (n=23324) numunelerin %57.6'sında Escherichia coli üremiştir. İkinci sıklıkla %14.6 ile Klebsiella pneumoniae ve üçüncü sıklıkta %9.4 ile Enterococcus faecalis gözlenmiştir.

İdrar kültürlerinden en sık izole edilen mikroorganizmalar olan E. coli en yüksek oranda poliklinik hastalarında (%61.8), K. pneumoniae yoğun bakım hastalarında (%21.2) ve E. faecalis ise servis hastalarında (%14.2) gözlenmiştir. İki önemli nonfermenter patojen olan Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii ise beklendiği gibi yoğun bakım ünitesi hastalarında (%12.8 ve %7.0) daha sık gözlenmiştir.

E. coli'nin en dirençli olduğu antibiyotik ampisilin (poliklinik için %63.0, servis için %74.3 ve yoğun bakım ünitesi için %76.0), K. pneumoniae'nin en dirençli olduğu antibiyotikler sefazolin(poliklinik için %61.9, servis için %84.0 ve yoğun bakım ünitesi için %90.0) ve sefepim (poliklinik için %45.1, servis için %71.8 ve yoğun bakım ünitesi için %80.4) olarak tespit edilmiştir. P. aeruginosa'nın en dirençli olduğu antibiyotikler sırasıyla poliklinik ve servis hastalarında levofloksasin (%34.3, %28.4), yoğun bakım ünitesi hastalarında piperasilin/tazobaktam (%39.0). A. baumannii suşlarının poliklinik ve servis hastalarında en dirençli olduğu antibiyotik seftazidim (%41.1, %78.0) olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen P. aeruginosa ve A. baumannii izolatlarında sırasıyla imipenem (A. baumannii için %100), piperasilin/tazobaktam (%39.0, %100) ve seftazidime (%19.0, %100) karşı yüksek direnç oranları saptanmıştır.

Ayaktan ve yatan hastaların direnç profillerinin farklı olduğunun saptanması, hastane bazında direnç oranlarının bilinmesi kadar bölüm bazında da direnç oranlarının bilinmesinin önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamız E. coli ve K. pneumoniae'nin idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen en yaygın patojenler olarak yerlerini koruduğunu ve yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere direnç oranlarının yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: ampirik tedavi, antibiyotik direnci, idrar, üriner sistem enfeksiyonları

İletişim adresi: Betül Naz Kalyoncu, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

GSM: (0538) 857 07 58

e-posta: drbnkalyoncu@gmail.com

Received/Geliş: 16.11.2022 Accepted/Kabul: 20.03.2023 Published Online/Online Yayın: 28.04.2023

* 37. ANKEM Akıllı Antibiyotik Kullanımı Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.43 (26-30 Ekim 2022, Antalya)

Atıf/Cite as: Kalyoncu BN, Koçoğlu ME, Özekinci T, Biçer RT, Aydın G, Önder N, Özmen M. İstanbul'da bir şehir hastanesinde izole edilen üriner sistem patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2023;37(1):18-27.

ABSTRACT

Evaluation of Urinary System Pathogens and Their Antibiotic Resistance Profiles Isolated in a City Hospital in Istanbul

Urinary tract infections are the most common infections in all age groups in the world and in our country. Empirical treatment is preferred in order to reduce the risk of complications, since the culture results take more than 24 hours. As the use of empirical treatment causes inappropriate and frequent use of antimicrobial drugs, it is necessary to know the antimicrobial resistance of the region.

In this study, it was aimed to evaluate the urinary tract infection agents isolated in our Microbiology Laboratory, and to determine the antibiotic susceptibility of these agents retrospectively.

Samples sent to our hospital laboratory between January 01st 2017 and December 31st 2021 with suspicion of urinary tract infection were analyzed retrospectively in this study. Samples had been processed in the laboratory according to routine microbiological standards, identification and antibiotic susceptibility had been made in automated systems.

During the study, growth was reported in 35460 (22.9%) of the 154725 urine samples sent to the laboratory and 21671 (14.0%) were evaluated as significant. *Escherichia coli* grew in 57.6% of the bacterial growth (n=23324) samples. *K. pneumoniae* was the second most common pathogen with the rate of 14.6%, and *E. faecalis* was the third most common which was seen in 9.4% of samples.

E. coli, which is the most frequently isolated microorganisms from urine cultures, has the highest rate in outpatient (61.8%), *K. pneumoniae* in intensive care patients (21.2%), and *E. faecalis* in service patients (14.2%).

P. aeruginosa and *A. baumannii* were most frequently isolated from intensive care unit patients (12.8% and 7% respectively), while *E. faecalis* (16.6%) has been most frequently isolated from service patients as expected. Highest resistance was detected against ampicillin (outpatient 63.0%, service 74.3% and intensive care unit 76.0%) in *E. coli*, and against cefazolin (outpatient 61.9%, service 84.0% and intensive care unit 90.0%) and cefepime (outpatient 45.1%, service 71.8% and intensive care unit 80.4%) in *K. pneumoniae*. *P. aeruginosa* was most resistant to levofloxacin (34.3%, 28.4%) in outpatient and service patients, and to piperacillin/tazobactam (%39.0) in intensive care unit patients. Ceftazidime (41.1%, 78.0%) was found to be the most resistant antibiotic of *A. baumannii* strains in outpatient and service patients. High resistance rates against imipenem (100% for *A. baumannii*), piperacillin/tazobactam (39.0%, 100%) and ceftazidime (19.0%, 100%) were detected in *P. aeruginosa* and *A. baumannii* isolates isolated from intensive care unit patients, respectively.

Determining the resistance profiles of outpatients and inpatients differently reveals the importance of knowing the resistance rates on a departmental basis as well as knowing the resistance rates on a hospital basis. Our study revealed that *E. coli* and *K. pneumoniae* are still most commonly pathogenic agents isolated from urinary tract infections, and these agents are still resistant to commonly used antibiotics.

Keywords: antibiotic resistance, empiric therapy, urine, urinary tract infections

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ) ülkemizde ve dünyada yatan ve ayaktan hastalarda en sık rastlanan enfeksiyonların başında gelmekte ve önemli bir morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadırlar⁽²⁴⁾. ABD'de kadınların yüzde 40'ünün hayatının belli bir döneminde üriner sistem enfeksiyonu geçirmesi öngörülmektedir⁽⁴⁾. Her yıl dünyada 150 milyondan fazla kişinin bu hastalığa yakalandığı öngörülmektedir. Üriner sistem enfeksiyonu, piyelonefrit, sepsis, böbrek hasarı, erken doğum ve antibiyotik kullanımına bağlı komplikasyonlar da dahil olmak üzere geniş bir yelpazede neden olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹⁴⁾. Tüm yaş gruplarında ve her iki cinste toplum kökenli ve hastane kökenli ÜSİ'lere en sık neden olan mikroorganizmalar, Gram negatif bakterilerdir. Bunlar arasında en sık (%50-90) izole edilen etken *Escherichia coli* iken *Klebsiella pneumoniae* onu izlemektedir⁽¹³⁾. Üriner sistem enfeksiyonlarında çoğunlukla ampirik tedavi başlanma gereksinimi ve bu antibiyotiklere karşı yükselen oranlarda direnç görülmesi, toplumda sık kullanılan tedavilere karşı antibiyotik duyarlılığının bilinmesini gerekli kılmaktadır. Özellikle nozokomiyal etkenlere bağlı olarak şehirler, hastaneler ve hatta klinikler arasında bile farklı antibiyotik duyarlılık oranları görülebileceği için tedavi için seçilecek antibiyotikğin önemi daha da artmaktadır⁽²⁴⁾. En sık tercih edilen antibiyotikler kinolonlar, aminopenisilinler, beta-laktam/ beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), fosfomisin, nitrofurantoin, aminoglikozidler, ikinci ve üçüncü kuşak oral sefalosporinlerdir⁽¹²⁾. Avrupa Üroloji Birliği (European Urology Association, EUA) kılavuzuna göre belirli oranların üzerinde direnç görülen antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılması doğru değildir⁽³⁾.

Bu çalışmada son beş yıllık dönemde her branştan sağlık hizmetinin sunulduğu, aylık ortalama 146818 poliklinik hastasına hizmet veren, 97 yataklı yoğun bakım ünitesi ve 676 yataklı servis kapasitesiyle hem şehir içi hem de şehir dışından gelen hastaların tercih ettiği referans bir hastanede izole edilen üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik duyarlılıklarının incelenerek ülkemiz verilerine katkı sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 01 Ocak 2017 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında yatan ve ayaktan hastalara ait idrar yolu enfeksiyonu şüphesiyle gönderilen örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Örnekler 0.01 µL'lik standart öze kullanılarak %5 koyun kanlı agara (bioMérieux, Fransa) ve Chrome ID agara (bioMérieux, Fransa) inoküle edilmiştir. Besiyeri plakları etüvde 35°C'de 24-36 saat inkübe edilmiştir. Koloni sayısı 10⁵ CFU/mL ve üzeri olan veya Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneğinin üriner sistem örneklerinin laboratuvar tanısı rehberine göre etken olarak kabul edilen örnekler çalışmaya dahil edilmiştir⁽¹⁸⁾. Kültürde üreyen ve etken olduğu düşünülen bakterilerin identifikasyonu ve antibiyogramları tam otomatize sistemler (VITEK2 Compact, bioMérieux- Fransa ve VITEK MS, bioMérieux, Fransa) kullanılarak yapılmıştır. Karbapenem direnci gradient test (bioMérieux, Fransa) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda doğrulanmıştır. Kolistin duyarlılık testi mikrodilüsyon yöntemi ile özellikle servis, cerrahi klinikler ve yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerden izole edilen çoklu antibiyotik direnci olan suşlarda çalışılmıştır. Kolistin testi ve otomatize sistemle elde edilen sonuçların yorumu 2017 yılının ilk 6 ayında Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), sonraki dönemlerde European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda yapılmıştır. *Acinetobacter baumannii* için sefepim ve seftazidim antibiyotiklerinin direnç durumları tüm yıllarda CLSI önerileri doğrultusunda yorumlanmıştır^(5,6,7,8,9,23).

BULGULAR

Çalışma döneminde laboratuvarımıza gönderilmiş olan idrar örneklerinden (n=154725) toplam 35460'ında (%22.9) üreme olmuş, bu örneklerden 21671'inde (%14.0) üreyen mikroorganizmaların koloni sayısı 10⁵ CFU/mL ve üzerinde bulunmuş ve etken olarak kabul edilmiştir. Bu örneklerde 25463 mikroorganizma saptanmıştır. Üreyen mikroorganizmaların %91.6'sını bakteriler (n=23324), %8.4'ünü ise mayalar (n=2139) oluşturmuştur. Çalışmaya dahil edilen örneklerin %66'sı (n=15394) kadın, %34'ü (n=7930) erkek hastalardan gönderilmiştir.

İzole edilen bakterilerin dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Gram negatif bakterilerin %93.3'ünü oluşturan *Enterobacteriaceae* üyelerinin %70.9'u (n=13427) *E. coli*, %18.0'i (n=3399) *K. pneumoniae*'dan oluşmaktadır. Gram negatif nonfermenter basillerin %76.6'sının (n=1039) *P. aeruginosa* ve %15.6'sının (n=212) *A. baumannii* olduğu görülmüştür. Etken olan Gram pozitif bakterilerin tümünün Gram pozitif kok olduğu gözlenmiş; %71.9'u (n=2185) *Enterococcus faecalis*, %10.7'si (n=326) *Enterococcus faecium* ve %6.6'sı *Staphylococcus aureus* olarak tanımlanmıştır.

Tablo 1. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler.

Bakteri grubu	Bakteri Altgrubu	Bakteri	Sayı	%
Gram negatifler (n=20284)	Enterobacterales (n=18927)	<i>E. coli</i>	13427	57.6
		<i>K. pneumoniae</i>	3399	14.6
		<i>P. mirabilis</i>	604	2.6
		<i>E. cloacae</i>	573	2.5
		<i>K. oxytoca</i>	237	1.0
		<i>C. koseri</i>	197	0.8
		<i>M. morgani</i>	159	0.7
		<i>P. vulgaris</i>	43	0.2
		Diğer Enterobacteriaceae ailesi üyeleri*	288	1.2
		<i>P. aeruginosa</i>	1039	4.5
		<i>A. baumannii</i>	212	0.9
		Diğer non-fermentatif bakteriler**	106	0.5
		<i>E. faecalis</i>	2185	9.4
		Gram pozitifler (n=3040)	Koklar (n=3040)	<i>E. faecium</i>
<i>S. aureus</i>	200			0.9
Diğer Gram pozitif koklar***	329			1.4
Toplam	23334			100.0

* *Providencia* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Hafnia alvei*, *Salmonella* spp., *Proteus* spp.

** *Pseudomonas* spp., *Achromobacter denitrificans*, *Acinetobacter* spp., *Sphingomonas paucimobilis*, *Myroides* spp., *Oligella urethralis*, *Delftia acidovorans*, *Brevundimonas diminuta*, *Shewanella putrefaciens*

*** *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus agalactiae*.

Çalışmaya dahil edilen bakterilerin poliklinik ve servislere göre dağılımı, görülme yüzdeleri ile birlikte, Tablo 2'de verilmiştir. En sık rastlanan üç bakteri poliklinik, servis ve yoğun bakım hastalarında *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *E. faecalis* olmuştur. Bunlardan *E. coli* en yüksek oranda poliklinik hastalarında (%61.8) *K. pneumoniae* yoğun bakım ünitesi hastalarında (%21.2), *E. faecalis* ise servis hastalarında (%14.2) görülmüştür. İki önemli nonfermentatif patojen olan *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* yoğun bakım ünitesi hastalarında (%11.1 ve %4.4) en yüksek görülme oranlarına ulaşmıştır.

Antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında *E. coli*'nin poliklinik hastalarında en duyarlı olduğu antibiyotikler imipenem ve meropenem iken, servis ve yoğun bakım ünitesi izolatlarında kolistin direnci saptanmamıştır. Poliklinik ve servis hastalarından izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler imipenem ve meropenem, yoğun bakım ünitesi izolatlarında en etkili bulunan antibiyotikler fosfomisin ve kolistindir.

E. coli'nin en dirençli olduğu antibiyotik ampisilin (AMP) ve *K. pneumoniae*'nin en dirençli olduğu antibiyotikler sefazolin ve sefepim olarak tespit edilmiştir. *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesi izolatlarında en duyarlı olduğu antibiyotik kolistindir. *P. aeruginosa*'ın en dirençli olduğu antibiyotikler poliklinik ve servis hastalarında levofloksasin, yoğun bakım ünitesi hastalarında piperasilin/tazobaktam olarak saptanmıştır. *A. baumannii* suşlarının poliklinik ve servis hastalarında en dirençli olduğu antibiyotik seftazidim iken yoğun bakım ünitesi hastalarında imipenem, piperasilin/tazobaktam ve seftazidim tüm izolatlarda en yüksek direnç saptanan antibiyotikler olmuştur. İzole edilen suşlarının izole edildiği bölüme göre antibiyotik direnç oranları Tablo 3 ve 4'te verilmiştir. İzole edilen suşların yıllara göre direnç oranları Tablo 5'te verilmiştir. *A. baumannii*'de sefepim özellikle son yıllarda az sayıda çalışıldığı için yıllara göre analiz yapılamamıştır.

Tablo 2. İzole edilen suşların poliklinik ve servislere göre dağılım yüzdesi [(=n) %].

Bakteri grubu	Bakteri Altgrubu	Bakteri	Poliklinik		Servis		YBÜ*	
			n	%	n	%	n	%
Gram negatif	Enterobacterales	<i>Escherichia coli</i>	11938	61.8	1165	39.0	324	31.4
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2671	13.8	509	17.0	219	21.2
		<i>Proteus mirabilis</i>	507	2.6	68	2.3	29	2.8
		<i>Enterobacter cloacae</i>	451	2.3	96	3.2	26	2.5
		<i>Klebsiella oxytoca</i>	192	1.0	39	1.3	6	0.6
		<i>Citrobacter koseri</i>	156	0.8	31	1.0	10	1.0
		<i>Morganella morganii</i>	123	0.6	29	1.0	7	0.7
		<i>Proteus vulgaris</i>	33	0.2	7	0.2	3	0.3
		<i>Diğer Enterobacteriaceae ailesi üyeleri*</i>	217	1.1	58	1.9	13	1.3
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	674	3.5	251	8.4	114	11.1
	Non-fermentatif bakteriler	<i>Acinetobacter baumannii</i>	108	0.6	59	2.0	45	4.4
		<i>Diğer nonfermentatif bakteriler**</i>	56	0.3	28	0.9	22	2.1
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1635	8.5	424	14.2	126	12.2
		<i>Enterococcus faecium</i>	117	0.6	147	4.9	62	6.0
Gram pozitif	Koklar	<i>Staphylococcus aureus</i>	159	0.8	34	1.1	7	0.7
		<i>Diğer Gram pozitif koklar***</i>	266	1.4	45	1.5	18	1.7
		Toplam	19303	100.0	2990	100.0	1031	100.0

*YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 3. İzole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının izole edildiği bölüme göre antibiyotik direnç oranları (%).

Antibiyotik	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	Poliklinik	Servis	YBÜ	Poliklinik	Servis	YBÜ
AMC	38.0	47.3	49.7	36.0	56.4	63.3
AMP	63.0	74.3	76.0	-	-	-
FF	6.4	3.2	6.4	-	-	-
GN	12.8	20.6	16.7	13.8	30.0	42.6
IMP	0.1	0.5	0	3.0	17.0	30.5
CO	0.7	0	0	5.7	17.6	22.8
LEV	30.4	51.4	26.7	35.0	50.0	50.0
ETP	-	-	-	7.0	24.6	44.0
MEM	0.1	0.8	0.3	3.3	18.8	36.5
F	3.3	4.0	1.7	41.0	47.4	58.7
CZ	48.0	74.2	62.5	61.9	84.0	90.0
FEP	30.0	61.5	41.7	45.1	71.8	80.4
CTX	33.3	100	-	50.0	-	-
CRO	33.1	54.6	55.1	41.0	66.5	71.6
CIP	33.1	48.6	48.8	35.4	57.3	61.6
SXT	32.9	43.6	42.6	34.2	56.0	60.7

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, AMP: Ampisilin, FEP: Sefepim, CTX: Sefotaksim, CRO: Seftriakson, CZ: Sefazolin, CIP: Siprofloksasin, ETP: Ertapenem, FF: Fosfomisin, GN: Gentamisin, IMP: İmipenem, CO: Kolistin, LEV: Levofloksasin, MEM: Meropenem, F: Nitrofurantoin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol

Tablo 4. *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının izole edildiği bölüme göre antibiyotik direnç oranları (%).

Antibiyotik	<i>P. aeruginosa</i>			<i>A. baumannii</i>		
	Poliklinik	Servis	YBÜ	Poliklinik	Servis	YBÜ
AK	4.1	11.0	12.1	-	-	-
GN	11.3	16.1	14.6	23.0	56.7	88.6
İMP	12.3	21.7	-	30.0	66.7	100
CO	3.6	4.1	1.8	3.8	1.8	6.7
LEV	34.3	28.4	34.2	35.0	62.5	97.6
MEM	5.8	13.0	26.7	30.6	65.0	97.8
TZP	12.9	26.0	39.0	40.6	69.6	100
FEP	9.4	18.6	17.5	35.8	70.0	97.8
CAZ	10.4	18.2	19.0	41.1	78.0	100
CIP	30.1	23.6	23.3	-	-	-
SXT	-	-	-	25.7	58.3	75.6

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

AK: Amikasin, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, İMP: İmipenem, CO: Kolistin, LEV: Levofloksasin, MEM: Meropenem, TZP: Piperasilin-tazobaktam, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol.

Tablo 5. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranları (%)

Bakteri	Yıl	AMC	F	İMP	COL	LEV	MEM	FEP	CAZ	CRO	CIP	SXT
<i>E. coli</i>	2017	34.3	2.4	0.1	1.9	50.0	0.1	24.5		33.0	35.9	36.7
	2018	34.4	1.9	0.1	0.3	46.1	0.1	25.8		36.1	37.2	35.6
	2019	42.1	1.4	0.0	0.3	52.3	0.0	34.2		37.9	32.1	32.4
	2020	43.3	2.2	0.0	0.6	30.2	0.2	35.2		37.8	34.1	33.7
	2021	37.8	2.4	0.3	3.7	50.0	0.3	19.2		29.6	35.6	31.6
<i>K. pneumoniae</i>	2017	31.2	26.6	4.8	19.6		5.9	67.7		37.2	32.2	34.5
	2018	28.8	28.0	4.4	6.8		5.1	52.8		42.3	36.0	38.0
	2019	44.5	24.5	7.5	8.3		8.8	51.6		48.8	42.4	40.1
	2020	43.2	32.4	6.8	3.5		6.6	45.0		47.6	40.4	37.9
	2021	50.7	35.8	10.6	27.2		11.8	57.9		56.1	50.0	44.5
<i>P. aeruginosa</i>	2017			21.4	2.6	35.7	11.5	8.7	13.7		21.3	
	2018			18.1	3.3	31.5	11.0	8.6	9.0		22.4	
	2019			13.0	5.8	30.3	6.4	12.0	12.6		26.1	
	2020			17.1	3.0	29.1	12.8	18.7	18.5		30.1	
	2021			22.1	1.9	39.4	9.0	13.9	13.4		37.4	
<i>A. baumannii</i>	2017			44.2	1.8	47.0	43.4		47.1		47.1	37.7
	2018			51.7	7.1	62.9	53.5		67.8		50.0	37.7
	2019			59.7	4.7	54.8	59.0		58.2		79.6	41.8
	2020			61.1	3.2	67.7	61.1		66.6		95.8	61.1
	2021			56.6	3.3	53.3	56.6		56.6		53.3	43.3

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, F: Nitrofurantoin, İMP: İmipenem, CO: Kolistin, LEV: Levofloksasin, MEM: Meropenem, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, CIP: Siprofloksasin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonlarının tanısında altın standart kültürdür. Kültürün sonuçlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlanması 24 saati geçebilmektedir⁽²⁰⁾. Bu durum da idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ampirik tedavi kullanmayı gerekli kılmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonlarında özellikle toplum kaynaklı enfeksiyonlarda AMP, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit (AMC), SXT, siprofloksasin, levofloksasin sıklıkla tercih edilen oral ajanlardır. Tüm dünyada ve ülkemizde poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitelerinde üriner sistem enfeksiyonlarına en sık neden olan etkenler Gram negatif bakterilerdir. Bu bakteriler arasında da en sık gözlenen etken *E. coli*'dir^(2,16). Çalışmamıza dahil edilen 23324 örneğin 13427'sinde (%57.6) *E. coli* üremiştir. Bunu %14.6 ile *K. pneumoniae* ve %9.4 ile *E. faecalis* takip etmektedir. *E. coli* poliklinik hastalarından alınan örneklerin %61.8'inde izole edilirken, servis hastalarında (%39.0) ve yoğun bakım hastalarında (%31.4) daha az gözlenmiştir. *K. pneumoniae* yoğun bakım hastalarında %21.2 ile poliklinik (%13.8) ve servis hastalarında (%17.0) daha sık karşımıza çıkmıştır. *E. faecalis* izolasyonu ise en sık servis hastalarında (%14.2) kendini göstermiştir. *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *E. faecium* ise yoğun bakım hastalarında diğer iki gruba göre daha sık rastlanmıştır. Bu konuda yapılan diğer çalışmaları incelediğimizde bizim çalışmamızla da uyumlu olarak *E. coli* poliklinik hastalarında %51.9-%60.4 oranında karşımıza çıkarken servis ve yoğun bakım ünitesi hastalarından %31.1-%46 izole edilmiştir. *Klebsiella spp.*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. faecium* ise servis ve YBÜ hastalarında poliklinik hastalarına göre daha sık izole edilmiştir^(1,11,17).

Verilerimize göre *E. coli*'nin en yüksek oranda dirence sahip olduğu antibiyotik AMP'dir. Poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesinde saptanan direnç oranları sırasıyla %63.0, %74.3 ve %76.0 olarak bulunmuştur. *E. coli*'nin AMC direnç oranları da poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesi sırasıyla %38.0, %47.3, %49.7 olarak bulunmuştur. İdrar kültürleri üzerine yapılan bir çalışmada *E. coli* için AMP direncinin poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesinde %55'in üzerinde olduğu, AMC için de özellikle yoğun bakım hastalarında direnç oranının %60'a yaklaştığı, en yüksek direncin yoğun bakım ünitesinde ve en düşük direncin poliklinikten izole edilen örneklerde olduğu bildirilmiştir⁽¹³⁾. *K. pneumoniae*'de AMC için direnç oranları ise bir çalışmada %63.9 olarak bildirilirken başka bir çalışmada benzer bir şekilde % 64.7 bildirilmiştir^(11,13). Bizim çalışmamızda poliklinik hastalarında *K. pneumoniae* AMC direnç oranı %36 iken, servis hastaları ve YBÜ'nde yatan hastalardan izole edilenlerde % 56.4 ve %63.4 bulunmuştur. Çilburunoğlu ve ark.⁽¹¹⁾ çalışmalarında *E. coli* için AMC direncini %55.7 ve AMP için %75.8 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin AMP ve AMC antibiyotiklerine karşı direnç oranları bu çalışmalara oranla daha düşük bulunmuş olmasına rağmen özellikle yoğun bakım hastalarında görülen yüksek direnç dikkat çekmektedir. En sık izole edilen bakterinin *E. coli* ve *K. pneumoniae* olması nedeniyle bu iki antibiyotiğin profilaksi için verilmesinin doğru olmadığını düşündürmektedir.

YBÜ hastalarından izole edilen *P. aeruginosa*'da en fazla piperasilin/tazobaktama karşı (%39.0) direnç görülmüştür. Yapılan çalışmalarda yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının piperasilin/tazobaktam direncinin %23 olduğu raporlanmıştır⁽¹⁰⁾. Başka bir çalışmada piperasilin/tazobaktam, direnci %26.3 olarak bulunmuştur⁽¹¹⁾.

Ülkemizde son dönemde yayınlanan çalışmalar incelendiğinde, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye ait seftriakson için direnç oranlarının bir çalışmada %49.2 ve %61.2 olarak raporlandığı; bir diğer çalışmada ise yatan hastalardan izole edilen tüm enterobakterilerin seftriakson direncinin %49.2 olarak raporlandığı görülmektedir^(1,11). Duran ve ark.⁽¹³⁾ ise klinik ayrımı yapmadan, izole ettikleri *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının seftriakson direnç oranını sırasıyla %38.5 ve %57.2 olarak raporlamışlardır. Bu çalışmada YBÜ'nden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının seftriakson direnç oranları sırasıyla %55.1 ve %71.6 olarak bulunurken, poliklinik hastalarında sırasıyla % 33.1 ve %41 olarak bulunmuştur. Görülmektedir ki sıklıkla tercih edilen beta-laktam grubu antibiyotikler, enterik bakterilerin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının yarısının ya da daha fazlasının tedavisi için yetersiz kalmaktadır. Antipsödomonal bir sefalosporin olan seftazidim direnç oranlarına baktığımızda *P. aeruginosa* için YBÜ ve servis hastalarında direnç oranlarının sırasıyla %18.2 ve %19 olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada yatan hastalarda seftazidim direnç oranının %24 olduğu raporlanmıştır⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda *A. baumannii* suşlarının YBÜ hastalarında seftazidime karşı direnç oranının %100 olduğu, servis hastalarında bu oranın %78.0'e düştüğü görülmüştür. *A. baumannii* için direnç oranlarının raporlandığı çalışmalarda seftazidim direnç oranları %50 ile %100 arasında raporlanmıştır^(1,11). Bu çalışmaların bazılarında ayaktan yatan hasta ayrımı yapılmadığından direnç oranlarının daha düşük çıktığı görülmüştür.

Oral kullanım kolaylığı olmasından dolayı ampirik tedavide akla gelen antibiyotiklerden biri olan SXT de artan direnç oranları nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Çalışmamızda SXT direnci *E.coli* için poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesinde sırasıyla %32.8, %43.6 ve %42.6 olarak, *K. pneumoniae* için sırasıyla %34.2, %56.0, %60.7 bulunmuştur. Terek ve ark.'nın⁽²²⁾ yaptığı çalışmada *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin SXT duyarlılık oranı %51 ve %76 olarak raporlanmıştır. Duran ve ark.⁽¹³⁾ ile Denk ve ark.'nın⁽¹²⁾ çalışmasında da benzer sonuçlar raporlanmıştır.

Kinolonlar grubu antibiyotikler komplike ve non-komplike üriner sistem enfeksiyonları için iyi bir seçenek olarak görülsede ABD'de yapılan bir çalışmada kinolon kullanımının artması ile direnç oranlarının arttığına dikkat çekilmektedir.⁽²⁵⁾ Çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin siprofloksasin direncinin sırasıyla poliklinik hastaları için %33.0 ve %35.4 olduğu, servis ve yoğun bakım hastalarında ise çok daha yüksek (%48.8-61.6) olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin siprofloksasin direnç oranları %42.9 ve %58.5 olarak, bir başkasında %37.6 ve %40.3 olarak raporlanmıştır^(11,13). Çalışmamızdaki siprofloksasin direnç oranları Meksika'da yapılp 2018 yılında yayınlanan ve birçok farklı ülkeyi değerlendiren çalışmayla ve aynı zamanda ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalarla da uyumlu saptanmıştır⁽²¹⁾. *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında özellikle yoğun bakım hastalarında levofloksasine karşı yüksek oranda (%34.2; %94.6) direnç görülmüştür.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre tüm kliniklerde *E.coli* için en düşük direnç kolistin, imipenem ve meropenem karşı saptanmıştır. *K. pneumoniae*'de ise bu antibiyotiklerde *E. coli* örneklerine oranla daha yüksek direnç saptanmıştır. Yoğun bakım *E. coli* izolatlarında kolistin direnci saptanmazken *K. pneumoniae*'de oran % 22.8 olarak bulunmuştur. *E. coli* yoğun bakım izolatlarında imipenem (%0) ve meropenem (%0.3) direnç oranları ile *K. pneumoniae* direnç oranları (imipenem için %30, meropenem için ise %36) arasında ciddi bir fark bulunmaktadır. Karamanlioğlu ve ark.⁽¹⁶⁾ yaptığı çalışmada *E. coli* için meropenem duyarlılığı hem ayaktan hem de yatan hastalarda %90 üzerinde gözlenirken, *Klebsiella* spp. için yatan hastalarda bu oranın %60'ların altına düştüğü gözlenmiştir. Meropenem karşı *P. aeruginosa* suşlarında poliklinik, servis ve yoğun bakım hastalarında sırasıyla %5.8, %13, %26.7 direnç görülmüştür. Hazirolan ve ark.⁽¹⁵⁾ poliklinik, servis ve yoğun bakım hastası olmasına göre direnç oranlarını ayırt etmedikleri bir çalışmada *P. aeruginosa*'nın meropenem direncini %13.1 olarak bildirmişlerdir. YBÜ hastalarındaki *A. baumannii* suşlarının imipenem direncinin %100, meropenem direncinin de %97.8 olduğu görülmüştür. *A. baumannii* için direnç oranlarının raporlandığı çalışmalarda karbapenem direnç oranları %77 ile %100 raporlanmıştır^(1,11).

Çalışmamızda fosfomisin direnç oranları incelendiğinde *E.coli* için poliklinik hastalarında %6.4; servis hastalarında %3.2; yoğun bakım hastalarında ise %6.4 olduğu görülmüştür. Literatürde *E. coli* fosfomisin direnç oranı %0.3-4.2 arasında raporlanmıştır^(2,11,16). Üriner sistem enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunu *E. coli* enfeksiyonlarının oluşturduğu düşünülürken, fosfomisin kullanım kolaylığını da göz önüne alırsak ampirik tedavide hala iyi bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

Kolistin hastanemizdeki idrar yolu enfeksiyonu örneklerinden izole edilen bakteriler için en etkili antibiyotiklerden biri olarak öne çıkmıştır. Poliklinikten izole edilen *E. coli* suşlarında %0.7 oranında direnç bulunurken, servis ve yoğun bakım ünitesi izolatlarında direnç saptanmamıştır. *K. pneumoniae* için kolistin direnci %5.7, %17.6, %22.8 olarak, *P. aeruginosa* için %3.6, %4.1, %1.8 ve *A. baumannii* için %3.8, %1.8, %6.7 bulunmuştur. Ülkemizde bir çocuk hastanesinde yapılan çalışmada *P. aeruginosa* örneklerinde kolistin direnci poliklinik hastalarında %3.1, servis hastalarında ise %4.3 olarak bulunmuş olup çalışmamızla uyumlu olduğu görülmüştür⁽¹⁹⁾. Terek ve ark.'nın⁽²²⁾ yaptıkları çalışmada *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* örneklerinde kolistin direncine rastlanmamıştır. Fakat 2020 yılındaki başka bir çalışmada ise *P. aeruginosa* örneklerinde %8.9 oranında direnç gözlenmiştir⁽¹⁵⁾. Ülkemizde yapılan fakat hastaları poliklinik ve servis olarak ayırt etmeyen başka bir çalışmada *E. coli* için kolistin antibiyotiğine karşı direnç oranı %0.8 ve *K. pneumoniae* için %3.1 bulunmuştur⁽¹¹⁾.

Çalışmamızda 2017- 2021 yılları arasında en sık izole edilen bakterilerin yıllara göre değişimi incelendiğinde, genel olarak tüm bakterilerde antibiyotik direncinin artma eğiliminde olduğu, özellikle *K. pneumoniae* suşlarında artan direncin dikkat çektiği saptanmıştır (Tablo 5). Değişen antibiyotik direnç oranlarının, belirtilen yıllarda hastanemizde görev alan uzmanların değişmesi ve uygulanan tedavi protokollerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Retrospektif olarak planlandığı için, otomatize sistemlerden elde edilen bazı duyarlılık sonuçlarının doğrulanıp doğrulanmadığı ile ilgili veri sağlanamamıştır. LBYS üzerinden alınan sonuçlar kullanılmıştır. Aynı şekilde bir grup mikroorganizma tür düzeyinde tanımlanamamıştır. Bu durum çalışmanın kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak, merkezimizde üriner sistem enfeksiyonlarında *E. coli* ve *K. pneumoniae* birinci ve ikinci en sık saptanan bakterilerdir. Üçüncü sıklıkla saptanan bakteri ise *E. faecalis*'tir. Özellikle poliklinik hastalarından izole edilen *E. coli* izolatları için nitrofurantoin ve fosfomisine karşı saptanan düşük direnç oranları, bu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılabilceğini göstermektedir. AMP ve AMC'ye karşı görülen direnç ise bu antibiyotiklerin ampirik tedaviden çıkartılması gerektiğini düşündürmektedir. Direnç profillerinin bölgeye ve döneme göre farklılık göstermesi, her merkezin düzenli olarak sürveyans yapması gerektiğini ve hasta yönetimini de bu veriler ışığında yapmasının tedavi başarısını artırmada katkı sağlayacağı kanaatini oluşturmaktadır.

Etik Kurul Onayı: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 2021-0624, Karar tarihi: 08.12.2021).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Compliance approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital (Decision no: 2021-0624, Decision date: 08.12.2021).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Avcıkuçuk H, Altın N. Evaluation of the distribution and antibiotic resistance profile of strains isolated from urine specimens. *Klimik Derg.* 2022;35(2):95-102. <https://doi.org/10.36519/kd.2022.3974>
2. Avcıoğlu F, Behçet M. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2020;50(3):172-7. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.172>
3. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, ve ark. EAU Guidelines on Urological Infections 2022. [<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>] (erişim tarihi: 07.11.2022).
4. Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC. Urinary Tract Infection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470195/>].(erişim tarihi: 07.11.2022)
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 27th Ed. CLSI, Wayne, PA (2017).
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 28th Ed. CLSI, Wayne, PA (2018).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 29th Ed. CLSI, Wayne, PA (2019).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Ed. CLSI, Wayne, PA (2020).
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31th Ed. CLSI, Wayne, PA (2021).
10. Çakmaklıoğulları KE, Kuru C. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları: Farklı örnek türlerinde değerlendirme. *ANKEM Derg.* 2019;33(2):37-42. <https://doi.org/10.5222/ankem.2019.197>
11. Çilburunoğlu M, Kirişçi Ö, Yerlikaya H, Uğurlu H, Aral M, Muratdağı G. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi. *Sakarya Tıp Derg.* 2020;10(4):677-83. <https://doi.org/10.31832/smj.802643>

12. Denk A, Tartar AS. İdrar kültürlerinden izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg.* 2015;29(2):51-5.
13. Duran H, Çeken N, Atık TK. İdrar kültüründen izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz. *ANKEM Derg.* 2020;34(2):41-7. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.041>
14. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
15. Hazırolan GÇ, Demir M. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılım özelliklerinin ve antibiyotik direncinin analizi. *ANKEM Derg.* 2020;34(2):48-56. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.048>
16. Karamanlıoğlu D, Yıldız PA, Kaya M, Sarı N. İdrar kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerde genişlemiş spektrumlu β -laktamaz oluşturma sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Derg.* 2019;32(3):233-9. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.68>
17. Keskin BH, Çalışkan E, Kaya S, Köse E, Şahin İ. Üriner sistem enfeksiyonlarında etken bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2021;51(3):254-6. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.82787>
18. KLİMUD Rehberleri: Üriner Sistem Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi. KLİMUD-ÜRİ.REH.09/20.Ver02. 2. Baskı, KLİMUD Kaynak No: 7, Ankara (2020). ISBN: 978-605-84108-2-4. [https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/%C3%9Cüriner%20Sistem%20%C3%96rneklelerini%20Laboratuvar%20Tan%C4%B1s%C4%B1%20\(Ver2.1-2020\).pdf](https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/%C3%9Cüriner%20Sistem%20%C3%96rneklelerini%20Laboratuvar%20Tan%C4%B1s%C4%B1%20(Ver2.1-2020).pdf) (erişim tarihi: 09.03.2023)
19. Kömürlüoğlu A, Aykaç K, Özsürekcı Y, Başaranoğlu ST, Bıçakçıgil A, Liste Ü ve ark. Gram negatif idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik direnç dağılımı: Tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2018;12(1):10-7. <https://doi.org/10.12956/tjpd.2017.279>
20. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Med Clin North Am.* 2013;97(4):737-57. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.03.006>
21. Sierra-Diaz E., Hernandez-Rios C., Bravo-Cuellar A. Antibiotic resistance: Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. *Cirugia y cirujanos.* 2019;87(2):176-82.
22. Terek EG, Başoğlu TM. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi. *Ege Tıp Derg.* 2013;52(3):136-40.
23. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 7.0 July 2017–Version 11.0 December 2021. <https://www.eucast.org> (Erişim tarihi 07.11.2022)
24. Tosun Aİ, Demirci M, Yılmaz M, Şen H, Sirekbasan L, Şaylan EG, Şengil AZ. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal direnç oranları. *ANKEM Derg.* 2016;30(1):1-6. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.041>
25. Waller TA, Pantin SL, Yenior AL, Pujalte GAG. Urinary tract infection antibiotic resistance in the United States. *Prim Care.* 2018;45(3):455-66. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.005>