

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Üropatojenlerde Antibiyotiklere Direnç Durumu: Sık Kullandığımız Ajanlar Etkili mi?

Aslı KARADENİZ, Aziz Ahmad HAMİDİ

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ) klinik pratikte en sık karşılaşılan enfeksiyonlardandır. Bu çalışmada, ÜSİ etkenlerinin ve antimikrobiyal duyarlılıklarının incelenmesi ve ampirik tedavide sıkça kullandığımız antibiyotikeri gözden geçirmek amaçlanmıştır. Ocak 2018-Aralık 2019 tarihlerinde, hastanemiz klinik mikrobiyoloji laboratuvarına ÜSİ ön tanısı ile gönderilen idrarlar incelendi. Üropatojenlerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları tam otomatize sistemle belirlendi. ÜSİ tanısı olan hastalardan izolen edilen 537 (%68,5 ayaktan ve %31,5 yatan hastalardan elde edilen) üropatojen arasında *E.coli* (%66,5) en sık etkendi. Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-aktamaz (GSBL) üretimi %14,9 oranında saptandı. Antibiyotiklere duyarlılıkları incelendiğinde; siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol için %40, sefuroksim için %50, gentamisin için %17, nitrofurantoin için %15 ve fosfomisin için %6 civarında direnç saptandı. Direnç oranları, yatarak tedavi gören hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Üropatojenlerde direnç artışı tedavide önemli bir sorundur. Bölgesel antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi, akılcı antibiyotik kullanımı için önem arz eder. Tedavide kinolon kullanımından kaçınılmalıdır. Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında nitrofurantion ve fosfomisin kullanımı güvenli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu. Antibiyotik. Direnç.

Antibiotic Resistance in Uropathogens: Are the Most Frequently Used Agents Effective?

ABSTRACT

Urinary system infection (UTI) is one of the most common infections in clinical practice. In this study, we aimed to examine the UTI agents and their antimicrobial susceptibility and to evaluate the antibiotics we use frequently in empirical treatment. The urine samples obtained from patients diagnosed with UTI were analyzed at the clinical microbiology laboratory of our hospital (from January 2018 to December 2019). A fully automated system was used to identify uropathogens and determine antibiotic susceptibilities. Among 537 (68.5% outpatients and 31.5% inpatients) isolates were evaluated. *E.coli* (66.5%) was the most common uropathogen. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production was found in 14.9% of Gram-negative bacteria. The analysis of the antibiotic susceptibility test results indicated that resistance to ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole was 40%, cefuroxime was 50%, gentamicin was 17%, nitrofurantoin was 15% and fosfomycin was 6%, approximately. Resistance rates were found to be significantly higher in inpatients. Increased resistance rates in uropathogens is a serious problem for UTI treatment. It is important to know the local antibiotic resistance patterns for rational antibiotic use. The use of quinolone should be avoided for empiric treatment. Nitrofurantoin and fosfomycin use will be safe in uncomplicated urinary tract infections.

Key Words: Antibiotic. Resistance. Urinary tract infection.

Geliş Tarihi: 05.Ocak.2021

Kabul Tarihi: 22.Şubat.2021

Dr. Aslı KARADENİZ
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Fezullah Cad. No: 39,
İstanbul.
Tel: 0532 424 29 37
E-posta: asli.karadeniz@maltepe.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Aslı KARADENİZ: 0000-0003-3799-1090

Aziz Ahmad HAMİDİ: 0000-0003-4108-0847

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ) klinikte toplum kaynaklı ve nozokomiyal en sık karşılaştığımız enfeksiyonlardan biridir. Bu enfeksiyonlardan çoğunlukla Gram-negatif bakteriler sorumludur; *Esherichia coli* dünya genelinde en sık saptanan etkidir. Üropatojenlerde antibiyotik duyarlılıkları çeşitli faktörlere bağlı olarak bölgesel farklar göstermektedir. Ampirik tedavi seçiminde bölgesel direnç durumunu bilmek akılcı antibiyotik kullanımı ve antibiyotik direncini azaltmaya katkı sağlar¹⁻⁴.

Gereç ve Yöntem

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında, Ocak 2018- Aralık 2019

tarihleri boyunca ÜSİ ön tanısı ile ayaktan ve yatan hastalardan gönderilen idrar kültürleri retrospektif olarak değerlendirildi. Steril şekilde alınan orta akım idrarı örnekleri, %5 koyun kanlı agar ve “Eosin Metylene blue” (EMB) agar besiyerlerine ekilerek, 37°C’de 18-24 saat aerob koşullarda inkübasyon sonrası 100.000 koloni/ml tek tip üreme olan idrarlar çalışmaya dahil edildi. İzole edilen suşların idenfikasyonu ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde tam otomatize sistem (VITEK 2, bioMerieux-Fransa) kullanıldı. Antibiyotik duyarlılıkları “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) standartlarına uygun olarak yorumlandı. Üropatojen olmayan etkenler çalışmadan çıkarıldı. Birden fazla örneği olan hastanın, ilk üreyen örneği çalışmaya alınarak sonraki kültür sonuçları çalışmadan çıkarıldı. Üropatojenlerin antibiyotik duyarlılıkları incelenerek, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, karbapenem, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), gentamisin, fosfomisin, sefuroksim ve nitrofurantoin duyarlılıkları değerlendirildi. Ayaktan ve yatan hastalardaki dağılımı karşılaştırıldı.

Veriler yüzde ve sayı olarak ifade edildi. Verilerin istatistiksel analizi için, SPSS Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, ABD) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma, kategorik değişkenlerin oranların arasındaki farklılığın anlamlılığının değerlendirilmesi için Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 kabul edildi.

Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (23.09.2020 tarih 461 no).

Bulgular

Çalışmamızda, 2 yıllık süreçte laboratuvarımıza gönderilen 2324 idrar örneği incelendi. ÜSİ tanısı olan

hastalardan izole edilen 537 (%23,1) etken çalışmaya alındı. Bu etkenlerin %68,5’i (368 etken) ayaktan ve %31,5’i (169 etken) klinikte yatan hastalardan elde edildi. Ayaktan olan olgularda, 344 hastadan Gram-negatif çomak, 20 hastadan *Enterococcus* spp. ve dört olgudan *Pseudomonas aeruginosa* izole edildi. Yatan hastalarda, 121 olguda Gram-negatif çomak, 26 olguda *Enterococcus* spp. ve 12 hastada non-fermentatif Gram-negatif çomak üredi. *E.coli*, ÜSİ’de en sık (%66,5) etken olarak saptandı. Her iki grupta *E. coli* en sık saptanan etken olmakla birlikte; *Klebsiella* spp., *E. faecium*, ve *P.aeruginosa* suşlarının yatan hastalarda sıklığı artmış bulundu. Etkenlerin ayaktan ve yatan hasta gruplarındaki dağılımı Tablo I’de özetlenmiştir. Gram-negatif üropatojenlerde direnç; siprofloksasinde %40,7, TMP-SMX’de %38, gentamisinde %17, sefuroksimde % 50,3, nitrofurantoinde %15,5 ve fosfomisinde % 6,1 olarak saptandı. GSBL oranı tüm etkenlerde %14,9 ve *E.coli* suşlarında %14 olarak saptandı. *E.fecalis* suşlarında penisiline direnç saptanmazken *E. faecium* suşlarında bu direnç ayaktan olan hastalarda %40, yatan hastalarda %93,3 bulundu. GSBL pozitifliği ve direnç oranları Tablo II ve III’te sunulmuştur. Yatan ve ayaktan hastalar karşılaştırıldığında, yatan hastalardaki etkenlerde antibiyotik direnç oranları istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo IV).

Tablo I. Etkenlerin dağılımı

Etkenler (%)	Ayaktan	Yatan	p
<i>E.coli</i>	74.4	48.5	<0.001
<i>Klebsiella</i> spp.	13.3	21.3	0.019
<i>E. fecalis</i>	4.1	6.5	0.223
<i>E. faecium</i>	1.3	7.9	<0.001
<i>Proteus</i> spp.	2.7	5.3	0.129
<i>P. aeruginosa</i>	1.1	4.7	0.008
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	2.4	-
Diğer Gram negatifler	2.7	2.4	0.813

Tablo II. Ayaktan gelen hastalardan izole edilen etkenlerin direnç oranları

Etkenler (n=368)	n (%)	GSBL (%)	Penisilin direnci (%)	Meropenem direnci (%)	CiP direnci (%)	TMP-SMX direnci (%)	Genta direnci (%)	F direnci (%)	CXM direnci (%)	NF (%)
<i>E.coli</i>	275(74.7)	34 (12.4)	-	1 (0.4)	100 (36.4)	100 (36.4)	34 (12.4)	2 (0.7)	134 (48.7)	12(4.4)
<i>Klebsiella</i> spp.	49 (13.3)	1(2.0)	-	0(0)	4 (8.2)	7 (14.3)	1 (2.0)	10 (20.4)	10 (20.4)	18 (36.7)
<i>E. fecalis</i>	15 (4.1)	-	0 (0)	-	9 (60.0)	9 (60.0)	-	-	-	-
<i>E. faecium</i>	5 (1.3)	-	2 (40.0)	-	5 (100)	2 (40.0)	-	-	-	-
<i>Proteus</i> spp.	10 (2.7)	2 (20.0)	-	0 (0)	1 (10.0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	2 (20)	10 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (1.1)	-	-	0(0)	1 (25.0)	-	0(0)	-	-	-
Diğer Gram-negatif bakteriler	10 (2.7)	7 (70.0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (60)	3 (30)
Toplam	368 (100)	*44 (12.9)	**2 (10)	*1 (0.3)	120 (32.6)	120 (33.0)	*36 (10.3)	13 (3.8)	152 (44.4)	43 (12.3)

*: Gram negatif bakterilerdeki oran, **: Enterokoklardaki penisilin direnci oranı
CiP: Siprofloksasin TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoksazol Genta:gentamisin F: fosfomisin CXM:sefuroksim NF:nitrofurantoin

Üropatojenlerde Antibiyotik Direnci

Tablo III. Yatan hastalardan izole edilen etkenlerin direnç oranları

Etkenler (n=169)	n (%)	GSBL (%)	Penisilin direnci (%)	Meropenem direnci (%)	CİP direnci (%)	TMP-SMX direnci (%)	Genta direnci (%)	F direnci (%)	CXM direnci (%)	NF direnci (%)
<i>E.coli</i>	82 (48.5)	16 (19.5)	-	4 (4.8)	53 (64.6)	50 (60.9)	27 (32.9)	4 (4.9)	58 (70.7)	3 (3.6)
<i>Klebsiella spp.</i>	36 (21.3)	11 (30.5)	-	10 (27.8)	30 (83.3)	20 (55.5)	12 (33.3)	10 (27.8)	30 (83.3)	21 (58.3)
<i>E. fecalis</i>	11 (6.5)	-	0 (0)	-	8 (72.7)	9 (81.8)	-	-	-	-
<i>E. faecium</i>	15 (8.9)	-	14 (93.3)	-	14 (93.3)	12 (80.0)	-	-	-	-
<i>Proteus spp.</i>	9 (5.3)	0 (0)	-	0 (0)	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)	8 (88.8)
<i>P. aeruginosa</i>	8 (4.7)	-	-	3 (37.5)	3 (37.5)	-	2 (55.0)	-	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	4 (2.4)	-	-	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	-	-	-
Diğer gram negatif bakteriler	4(2.4)	4 (100)	-	0 (0)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	4 (100)	1 (25)
Toplam	169 (100)	*36 (29.7)	**14 (53.8)	*20 (13.9)	116 (68.6)	99 (58.6)	*47 (32.8)	*17 (14.0)	95 (78.5)	33 (27.2)

*: Gram negatif bakterilerdeki oran, **: Enterokoklardaki penisilin direnci oranı
CİP: Siprofloksasin TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoksazol Genta:gentamisin F: fosfomisin CXM:sefuroksim NF:nitrofurantoin

Tablo IV. Direnç oranlarının ayakta ve yatan hastalarda karşılaştırılması

Direnç oranı (%)	Ayaktan	Yatan	p
GSBL direnci	12.9	29.7	<0.001
Gram negatiflerde karbapenem direnci	0.3	13.9	<0.001
Tüm etkenlerde siprofloksasin direnci	32.6	68.6	<0.001
Tüm etkenlerde TMP-SMX direnci	33.0	61.5	<0.001
Gram-negatiflerde gentamisin direnci	10.3	32.8	<0.001
Gram-negatiflerde fosfomisin direnci	3.8	14.0	<0.001
Enterokoklarda penisilin direnci	10	53.8	0.002
Sefuroksim direnci	44.4	78.5	<0.001
Nitrofurantoin direnci	12.3	27.2	<0.001

Tartışma ve Sonuç

ÜSİ dünya genelinde önemli ölçüde morbiditeye ve bakteriyemi varlığında mortaliteye nedeni olduğu bilinen enfeksiyonlardandır¹⁻⁵. ÜSİ'de *E.coli* (ülkemizde yapılan çalışmalarda %70-95) en sık etkindir⁶. Çalışmamızda etken patojenler arasında *E.coli* sıklığı %66,5 olup bu ülkemiz verileri uyumludur.

ÜSİ'de kinolonlar, TMP-SMX, beta-laktam antibiyotikler, nitrofurantoin ve fosfomisin rehberlerde ampirik tedavide kullanımı önerilen antibiyotiklerdir, ancak antibiyotiklere zaman içerisinde artan direnç tedavide sorun yaratmaktadır¹⁻⁶. Üropatojenlerde GSBL üretimi de özellikle son 10-15 yıl içinde artış gösteren önemli bir direnç problemidir. GSBL direncini kodlayan plazmidler kinolonlar, aminoglikozidler gibi diğer antibiyotiklere direnç genlerini de taşır. Bu durum, karbapenem grubu antibiyotik kullanımının artmasına yol açmaktadır⁷⁻¹⁰. Ülkemizdeki çalışmalarda GSBL

oranının %10-30 arasında olduğu, GSBL üreten bakterilerde antibiyotiklere direnç oranlarının arttığı ve kinolon ile TMP-SMX dirençlerinin yüksek oranlarda saptandığı bildirilmiştir⁷⁻⁹. Duman ve arkadaşlarının GSBL oranını yatan hastalarda %27,5 ve ayakta hastalarda %13,9 olarak saptadığı çalışma¹¹ ile benzer şekilde çalışmamızda GSBL oranı, ayakta hastalarda %13 ve yatan hastalarda %30 civarında saptanmıştır.

Kinolonlar ÜSİ tedavisinde patojenlere etkinliği bilinen, üriner sisteme geçişi iyi olan antibiyotik grubu olmakla birlikte, son yıllarda kinolonlara direnç artmıştır^{4,7,11}. Kinolon kullanımı ile direnç artışının paralel olduğu gösterilmiştir. Türkiye'de kinolonlar için 1990'larda %10'un altında olan direnç oranlarının yaygın kullanıma bağlı olarak 2000'lerde %37'ye yükseldiği gösterilmiştir¹². Çeşitli çalışmalarda ülkemizde %20-40 civarında görülen kinolon direnci, Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında ayakta hastalarda %44 ve yatan hastalarda %73 bulunmuştur¹³. Çalışmamızda siprofloksasine direnç %40,7 (yatan hastalarda %69 ve ayakta hastalarda %33) saptanmıştır. Komplike olmayan piyelonefritli hastalarda, florokinolonlara direnç prevalansı toplumda %10'u aşmıyorsa siprofloksasin ile yedi gün tedavi yeterli olduğu bildirilen yayınlar^{14,15} göz önünde bulundurulduğunda, yüksek direnç oranları nedeniyle kinolonların ampirik tedavide kullanımından kaçınılmalıdır.

Özellikle dirençli suşlarda artış ile tedavi seçenekleri sınırlı hale gelmektedir. Klinik pratikte, ayakta tedavide kullanılacak antibiyotik veya oral tedavi seçeneği olmayan durumlarda, tek başına kullanılabilirdiği görülen aminoglikozidlere direnç oranlarında yine zaman içinde artış gözlenmiştir⁴. Gentamisin direnci ülkemizdeki çalışmalarda %13-37 arasında değişmektedir^{4,7,11}; çalışmamızda %17 civarında saptanmıştır.

ÜSİ tedavisinde özellikle ayakta tedavide sıkça kullanılan sefalosporinlerden sefuroksime direnç, Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında¹³ ayakta hastalarda %23 ve yatan hastalarda %61 oranında saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da yatan hastalarda (%80) ayak-tan başvuran hastalardan daha yüksek sefalosporinle-re direnç (%44) mevcuttu. Duman ve arkadaşlarının çalışmasında¹¹ yatan ve ayakta hastalardaki %48 civarındaki oranla benzer şekilde, çalışmamızda tüm suşlarda direnç %50 civarındadır. Bu oranlar, sefurok-simi ampirik tedavide ilk sıralarda değerlendirmemek gerektiğini ortaya koymaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri verilerinde, nitrofurantoi-ne son 10 yılda direnç artışı olmadığı (%92 duyarlı), fosfomisin %99 duyarlı olduğu bildirilmiştir, rehber-ler ışığında, TMP-SMX'in duyarlı ise tedavide seçile-bileceği, ampirik kullanımda lokal verilere dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır²³. Direnç oranı-nın %20'yi aşmadığı durumlarda, rehberlerde^{14,17} ampirik tedavide ilk tercih edilmesi önerilen TMP-SMX için ülkemizde üropatojenlerde direnç oranları değişken (%30-55) oranlarda bildirilmiştir^{3,9,10,11}. ÜSİ'de en sık saptanan etkenlerde TMP-SMX diren-cinin değerlendirildiği çalışmalarda ayakta ve yatan hastalarda benzer oranlar saptanmıştır^{3,4,13}. Çalışma-mızda %38 olarak saptanan TMP-SMX direnci, yatan hastalarda %60 ve ayakta hastalarda %30 civarındaki oranlarla anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Komplike olmayan ÜSİ tedavisinde önerilen fosfomi-sin için direnç, dünya genelinde % 0-19, ülkemiz-de %0-11.5 civarında (çoğu çalışmada %1'in altında) saptanmıştır^{9,18,19}. Fosfomisin direncini %8.6 saptayan Sönmezer ve arkadaşlarının çalışmasında²⁰ belirtildiği gibi, farklı oranlar; coğrafi bölge, hasta popülasyonu-nun özellikleri, çalışmanı yapıldığı yıllar gibi bir çok faktöre bağlı olabilir. Çalışmamızda %6 (ayaktan hastalarda %4, yatan hastalarda %14) oranındaki fos-fomisin direnci çoğu çalışmalardaki oranlardan hafif yüksek olsa da fosfomisin komplike olmayan enfeksi-yonlar için en uygun seçeneklerden biri olarak belir-mektedir.

Nitrofurantoin için, gelişmekte olan ülkelerde *E.coli* suşlarında direnç oranı %27, diğer Gram-negatif ço-maklarda %50 civarında saptanmıştır^{21,22}. Ülkemizde nitrofurantoin için direnç oranları çeşitli çalışmalarda %3-35 oranındadır^{5,19}. Ayaktan tedavide sıkça tercih edilen nitrofurantoin %15 (ayaktan hastalar-da %12, yatan hastalarda %27) direnç oranı ile, teda-vide seçilmesi uygun bir ilaçtır.

Çalışmalarda yatan hastalardaki direnç oranları, bir çok faktöre bağlı olarak, ayakta hastalara oranla daha yüksektir^{8,9}. Özellikle yatan hastalarda, dirençli suş-larda ve GSBL varlığında en uygun tedavi olarak beliren karbapenemler için, artan karbapenemaz di-renci günümüzde problem olmaktadır²³. Çalışmamızda *E.coli* suşlarında (ayaktan ve yatan hastalarda %0,4 ve %4,8) ve *Klebsiella* suşlarında (%0 ve %27,8) oranındaki meropenem direnci Çaskurlu ve arkadaşla-rının⁵ saptadığı (*E.coli* için %0,3 ve *Klebsiella spp.* için %2,8) oranlara kıyaslandığında yatan hasta örnek-lerinde nispeten yükseklik göstermekle birlikte, kar-

bapenemlerin komplike enfeksiyonların tedavisinde etkinliklerini koruduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, hastanede yatan hastalarda dirençli bakterilerin izole edilme oranları artmaktadır. Düzenli sürveyanslarla antibiyotik direnç profilinin belirlen-mesi, tedavi yaklaşımlarının direnç profiline göre şekillendirilmesi için önemlidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 23.09.2020

Karar No: 461

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.K., A.A.H.; Veri toplama ve işleme: A.K., A.A.H.; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.K., A.A.H.; Makale-nin önemli bölümlerinin yazılması: A.K., A.A.H.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Biyolog Seher Gürlü'ye patojenlerin antimikrobiyal duyarlılık testleri çalışması aşamasında verdiği destek için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Pezeshki Najafabadi M, Dagoohian A, Rajaie S, Zarkesh-Esfahani SH, Edalati M. Common microbial causes of significant bacteriuria and their antibiotic resistance pattern in the Is-fahan Province of Iran. J Chemother. 2018 Oct;30(6-8):348-53.
2. Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. Postgrad Med. 2019 Oct 24;1-17.
3. Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuvarımızda idrar kültürlerin-den izole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere di-renç. Dicle Tıp Derg 2008; 35: 234-9.
4. Budak S, Sarı U, Aksoy E, ve ark. Üriner sistem enfeksiyonları-na yol açan bakterilerin dağılımı ve *E. coli* için antibiyotik di-renç oranlarının incelenmesi. Yeni Üroloji Dergisi. 2015;10(1):21-4.
5. Caskurlu H, Culpan M, Erol B, Turan T, Vahaboglu H, Caskur-lu T. Changes in antimicrobial resistance of urinary tract infec-tions in adult patients over a 5-year period. Urol Int. 2020;15:1-6.
6. Avcıoğlu F, Behçet M. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Esche-richia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cem Derg 2020;50(3):172-7
7. Aykan SB, Ciftci IH. Antibiotic resistance patterns of *Escheric-hia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a meta-analysis. Mikrobiyol Bul. 2013;47:603-18.
8. Alpaz Y, Yavuz MT, Aslan T, Büyükgengin B. Can oral antibi-otics be an alternative to carbapenems in the treatment of non-complicated urinary tract infections caused by extendedspec-trum beta-lactamase positive *Escherichia coli*? ANKEM Derg 2017;31(3):85-91
9. Karamanlioğlu D, Aysert-Yıldız P, Kaya M, Sarı N. Extended-spectrum β -lactamase production rates and antibiotic suscepti-bilities among Enterobacteriaceae isolated from urine. Klinik Derg. 2019; 32(3): 233-9.
10. Mert D, Çeken S, Ertek M. İdrar yolu enfeksiyonlarında kültür-den izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg, 2020; 77(1): 25-32.
11. Duman Y, Güçlüer N, Serindağ A, Tekerekoğlu MS. *Escheric-hia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık ve Genişlemiş

Üropatojenlerde Antibiyotik Direnci

- Spektrumlu-Beta Laktamaz (GSBL) varlığı Fırat Tıp Dergisi 2010;15(4): 197-200.
12. Karaca Y, Coplu N, Gozalan A, Oncul O, Cital BE, Esen B. Cotrimoxazole and quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections over the last 10 years. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(1):75-7.
 13. Öztürk Mİ, Koca O, Kalkan S, ve ark. Üroloji kliniklerinde görülen patojenlere karşı antimikrobiyal direncin güncel durumu. *Türk Üroloji Dergisi* 2008;34:363-7.
 14. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52(5):103-20
 15. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Do we really know the prevalence of multi-drug resistant *Escherichia coli* in the territorial and nosocomial population? *Urol Ann* 2013 Jan;5(1):25-9.
 16. Waller TA, Pantin SAL, Yenior AL, Pujalte GGA. Urinary tract infection antibiotic resistance in the United States. *Prim Care*. 2018 Sep;45(3):455-66.
 17. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). *Can J Urol* 2012;19 Suppl 1:42-8.
 18. İrvem A, Küçük EV, Pala E ve ark. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin tro-
metamol duyarlılığının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2015; 45(2):88-91
 19. Denk A, Tartar AS. İdrar kültürlerinden izole edilen toplum kökenli *escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci F.Ü. Sağ. Bil. Tıp Derg 2015; 29 (2): 51 - 55
 20. Sönmezer MÇ, Tülek N, Köksal E, Temoçin F, Ertem G, Erdinç FŞ. Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Etken Olan Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Escherichia coli* İzolatlarında Fosfomisin Trometamolün İn Vitro Etkinliği. *FLORA* 2016;21(4):153-158
 21. Mandal J, Acharya NS, Buddhapriya D, Parija SC. Antibiotic resistance pattern among common bacterial uropathogens with a special reference to ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *Indian J Med Res* 2012;136(5):842-9.
 22. Beyene G, Tsegaye W. Bacterial uropathogens in urinary tract infection and antibiotic susceptibility pattern in jimma university specialized hospital, southwest ethiopia. *Ethiop J Health Sci* 2011;21(2):141-6.
 23. Karadoğan E, Sümer Ş, Demir Na, Ural O. Toplum ve hastane kökenli genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *escherichia coli* ve *klebsiella pneumoniae* ile oluşan üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörleri ve tedavi yaklaşımları *Nobel Med* 2016; 12(3): 67-72

