

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**2017-2019 YILLARI BOYUNCA UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİMİZDE İDRAR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN
ESCHERİCHİA COLİ SUŞLARININ ANTİMİKROBİYAL
AJANLARA KARŞI DUYARLILIKLARINDAKİ DEĞİŞİMİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Büşra ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erol AKTUNÇ

ZONGULDAK

2021

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**2017-2019 YILLARI BOYUNCA UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİMİZDE İDRAR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN
ESCHERİCHİA COLİ SUŞLARININ ANTİMİKROBİYAL
AJANLARA KARŞI DUYARLILIKLARINDAKİ DEĞİŞİMİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Büşra ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erol AKTUNÇ

ZONGULDAK

2021

TEŞEKKÜR

Desteğini asla esirgemeyen, iyi günümde, kötü günümde daima yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan çok değerli annem, babam ve biricik kardeşim, canım cerrahım Dr. Ertuğrul ŞAHİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini, yardımını, anlayışını esirgemeyen, değerli bilgilerinden, tecrübelerinden beni mahrum bırakmayan, çok değerli tez danışmanım, Prof. Dr. Erol AKTUNÇ'a,

Yine bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, asistanlığımız boyunca her türlü zorluğa karşı arkamızda duran, yeri geldiğinde bize ailemiz gibi davranan başta anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Nejat DEMİRCAN olmak üzere saygıdeğer hocalarımız Prof. Dr. Ayşe Semra DEMİR AKCA'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Günter DİLSİZ'e,

Tezimin hazırlanması sırasındaki destekleri için Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.'de görev yapan Prof. Dr. Füsun CÖMERT'e,

Asistanlık yıllarında tanıştığım ve sonrasında desteklerini, tecrübelerini asla esirgemeyen, iyi günümde kötü günümde yanımda olan, çok sevdiğim değerli asistan arkadaşlarım Dr. Abdullah TAŞKIN, Dr. İrem ÇAVDAR, Dr. Oğuzhan DEMİR, Dr. Mahmud Hüdayi ŞAFAK, Dr. Hilal SARI, Dr. Uğur MINDİZ, Dr. Tuğçe ABACI ACAR'a,

Üniversite yıllarından beri dostluğumuz devam eden, mesafelere rağmen desteğini, kardeşliğini bana hissettiren canım arkadaşım Dr. Aslıhan KARACI'ye,

Hastanede bugüne kadar çalıştığım öncelikle Aile Hekimliği Anabilim Dalı'ndaki tüm hekim arkadaşlarım olmak üzere birlikte çalıştığım tüm meslektaşlarıma, hemşire ve personellere,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

09/2021

Dr. Büşra ŞAHİN

ÖZET

Büşra ŞAHİN, 2017-2019 Yılları Boyunca Uygulama ve Araştırma Merkezimizde İdrar Örneklerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Antimikrobiyal Ajanlara Karşı Duyarlılıklarındaki Değişimin Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, 2021

Amaç: Ülkemizde ve dünyada sık karşılaşılan hastalıklar arasında idrar yolu enfeksiyonları, önemli bir yere sahiptir. Üriner enfeksiyon etkenleri arasında yer alan *Escherichia coli* 'nin bu enfeksiyonların %50-90'ından sorumlu olduğu bilinmektedir. Üriner enfeksiyonların tedavisinde ampirik antimikrobiyal ajan kullanımı gerekli bir uygulamadır. Ancak bu nedenle enfeksiyon ajanlarının antimikrobiyallere direnç geliştirme durumu kolaylaşmaktadır. Çalışmamızda merkezimizde tespit edilen üriner enfeksiyon etkenleri arasında yer alan *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik direnç özellikleri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: 01 Haziran 2017-31 Mayıs 2019 tarihleri arasında merkezimizde izole edilmiş *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik direnç oranları incelenmiştir.

Bulgular: Belirtilen tarih aralığında idrar kültür işlemi sonrasında 1796 adet bakteri üremesi görülmüştür. Üreyen bu bakterilerin 892 tanesi (%50,3) *Escherichia coli* olarak tanımlanmıştır. Bu suşlarda betalaktam, florokinolon ve trimetoprim sülfametoksazol grubu antibiyotiklere yüksek oranda direnç bulunduğu görülmüştür. Fosfomisin, nitrofurantoin, karbapenem ve aminoglikozidlere karşı direnç oranlarının %20'nin altında olduğu izlenmiştir.

Sonuç: Polikliniklerde izlenen üriner enfeksiyonların ampirik tedavisinde nitrofurantoin ve fosfomisin, yataklı servislerde izlenen üriner enfeksiyonların ampirik tedavisinde ise aminoglikozidler ve karbapenemler daha etkili bulunmuşlardır.

Anahtar Sözcükler: *Escherichia coli*, idrar yolu enfeksiyonu, antibiyotik duyarlılık testleri, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

ABSTRACT

Büşra ŞAHİN, Evaluation of the Change in the Sensitivity of *Escherichia coli* Strains Isolated from Urine Samples in Our Application and Research Center during 2017-2019 to Antimicrobial Agents, Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, The Department of Family Medicine Thesis, 2021

Objective: Urinary tract infections have an important place among the common diseases in our country and in the world. *Escherichia coli*, which is among the urinary infections, is known to be responsible for 50-90% of these infections. Empirical antimicrobial agent use is a necessary practice in the treatment of urinary infections. However, this makes it easier for infectious agents to develop resistance to antimicrobials. In our study, antibiotic resistance properties of *Escherichia coli* strains, which are among the urinary infections detected in our center, were evaluated.

Materials and Methods: The antibiotic resistance rates of *Escherichia coli* strains isolated in our center between 01 June 2017 and 31 May 2019 were investigated.

Results: In the specified date range, 1796 bacterial growths were observed after the urine culture process. 892 (50.3%) of these bacteria were identified as *Escherichia coli*. In these strains, it was observed that there was a high rate of resistance to betalactam, fluoroquinolone and trimethoprim sulfamethoxazole group antibiotics. It was observed that the resistance rates against fosfomycin, nitrofurantoin, carbapenem and aminoglycosides were below 20%.

Conclusion: Nitrofurantoin and fosfomycin were found to be more effective in the empirical treatment of urinary infections in outpatient clinics, and aminoglycosides and carbapenems were found to be more effective in the empirical treatment of urinary infections in inpatient services.

Key Words: *Escherichia coli*, urinary tract infection, antibiotic sensitivity tests, extended spectrum beta-lactamase

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğan Döneminde İYE	3
2.2. İnfant (1ay-2 yaş) Çağında İYE	4
2.3. Çocuk (3-12 yaş) ve Ergenlerde (13-18 yaş) İYE	9
2.4. Erişkin Kadınlarda İYE	12
2.5. Erişkin Erkeklerde İYE	17
2.6. <i>Escherichia coli</i> 'nin Antimikrobiyal Direnç Özellikleri	19
3. GEREÇ YÖNTEM	22
3.1. Örneklem Grubu	22
3.2. Kültür ve Bakteri Tanımlaması	22
3.3. Antibiyotik Duyarlılık Testleri	23
3.4. GSBL Varlığının Gösterilmesi	23
3.5. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKÇA	42
8. EKLER	54
Ek 1: Etik Kurul Onay Belgesi	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler/Kısaltmalar	Açıklamalar
AMC	Amoksisilin-klavunat
AK	Amikasin
AMP	Ampisilin
CAZ	Seftazidim
CFM	Sefiksim
CIP	Siprofloksasin
CL	Sefalekssin
CRO	Seftriakson
CTX	Sefotaksim
CXM	Sefuroksim
ETP	Ertapenem
FEP	Sefepim
FOF	Fosfomisin
GEN	Gentamisin
GSBL	Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
IPM	İmipenem
LEV	Levofloksasin
MEM	Meropenem
NIT	Nitrofurantoin
SXT	Trimetoprim-sülfametoksazol
	Direnç oranlarının %20'nin altında tespit edildiği antibiyotikleri işaret etmektedir.

TABLolar DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	Çalışma boyunca izole edilen E. coli suşlarının yaş gruplarına göre üretilen tüm mikroorganizmalara oranı	25
2	İYE'nin ampirik tedavisinde sık kullanılan antibiyotik ajanlar	26
3	Çalışmamızda idrar örneklerinden izole edilen mikroorganizma türlerinin yıllara göre dağılımı	27
4	Polikliniklere başvuran erişkin hastalardan izole edilmiş E. coli suşlarının antibiyotik direnç oranlarındaki değişim	29
5	Yataklı servislerde tedavi gören erişkin hastalardan izole edilmiş E. coli suşlarının antibiyotik direnç oranlarındaki değişim	31
6	Erişkin yaş grubundan izole edilen E. Coli suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretme özelliklerinin yıllara göre değişimi	33

1. GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), polikliniğe gelen ve serviste yatan hastalarda sıkça rastlanan ve ampirik antimikrobiyal tedavi önerilerinde bulunulan bir enfeksiyöz hastalıktır (1). İYE'yi enfeksiyonun boyutu ve ciddiyetine göre akut basit sistit veya akut komplike İYE olarak sınıflandırırız (2). Akut basit sistit mesane ile sınırlı olduğu varsayılan alt idrar yolu enfeksiyonu olup, piyelonefrit ise patojenlerin üreterler yoluyla böbreklere ulaşması sonucu gelişen üst idrar yolu enfeksiyonudur (3). Piyelonefrit ateş, yan ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti ve diğer sistemik hastalık belirtileri ile seyreder. Akut basit sistitte ise üst üriner sistem veya sistemik enfeksiyonu düşündüren hiçbir belirti veya semptom yoktur (4).

Gram negatif enterik bakteriler İYE'de tüm yaş gruplarında en sık saptanan etkenlerdir. Sorumlu bakterilerin çoğunluğunu barsak florasına ait fakültatif aerob bakteriler oluşturmaktadır. İYE'nin en sık etkeni (%80-90 oranında) *Escherichia coli* 'dir (*E.coli*) (5-7).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), sefalosporinler, penisilinler ve monobaktam (aztreonam) dahil çoğu beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç sağlayan enzimlerdir. Yapılan araştırmalarda *E. coli* 'nin genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretme sıklığının gittikçe arttığı bildirilmektedir (1, 5, 8). GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antimikrobiyal ajan seçeneklerinin sayısı gitgide azalmaktadır. Bu mikroorganizmaların çoklu ilaç direnci gösterme ihtimalleri de yüksektir (1, 5, 8).

Dirençli organizmalarla idrar yolu enfeksiyonu oluşmasında etkili olan risk faktörleri arasında sık ve kuralına uygun olmayan şekilde antibiyotik kullanımı, sağlık hizmet maruziyetleri ve çoklu ilaca dirençli organizmaların yaygın olduğu yerlere seyahatler yer alır (1, 5, 8, 9).

İYE gibi, ampirik antimikrobiyal ajan kullanımının sık ve gerekli olduğu durumlarda, akılcı antibiyotik kullanımını desteklemek amacı ile tedavi ajanlarına karşı gelişen direnç oranlarının saptanması ve takip edilmesi gereklidir (10, 11).

Bu çalışmanın amacı, 01 Haziran 2017-31 Mayıs 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM)'a başvuran hastalardan herhangi bir nedenle alınmış idrar örneklerinde yapılan kültür sonrasında hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı tarafından izole edilmiş *E. coli* suşlarının antimikrobiyal ajanlara in vitro duyarlılık oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Döneminde İYE

Toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonuyla başvuran zamanında doğmuş bebeklerde enfeksiyon etkenlerinin yüzde 80'i *E. coli*'dir. İYE'nin diğer gram-negatif bakteriyel etkenleri arasında Klebsiella , Proteus , Enterobacter ve Citrobacter bulunur. Gram pozitif etkenler arasında koagülaz negatif Staphylococcus, Enterococcus ve nadiren Staphylococcus aureus bulunur (12, 13).

Koagülaz negatif Staphylococcus ve Klebsiella , hastaneye yatırılan prematüre bebeklerde daha sık görülen İYE nedenleridir (14-16). Bu bebeklerde *E. coli*'nin yol açtığı İYE'ye daha az rastlanır (12, 13). Candida türleri ayrıca prematürelerde, özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (vücut ağırlığı 1000 g'dan düşük bebekler) sık görülen üriner patojenlerdir (16).

Yenidoğanlarda İYE ve sepsisin ayrımının zor olması ve her ikisinin etken patojenlerinin benzer olması nedeniyle tedavi rejimleri de aynıdır. Bu bebeklerde endikasyon dahilinde ise idrar, kan, beyin-omurilik sıvısı kültürleri alındıktan sonra, acilen intravenöz geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlarla tedavi başlanmalıdır. Böylece mortalite ve komplikasyonlar büyük oranda engellenmektedir (12, 13). Bu durumda parenteral ampsilin ve gentamisin kombinasyonu birlikte başlanır (17). Ampirik antimikrobiyal ajan kullanımının zorunlu olduğu bu durumlar nedeniyle antimikrobiyal ajanlara karşı direnç artmaktadır. Bu nedenle ampirik antimikrobiyal ajan tercihi yapılırken bölgesel ve yerel antimikrobiyal ajan dirençleri takip edilmelidir (12, 13).

Tedaviye yanıt, uygun antimikrobiyal ajan ile tedaviden sonraki 48. saatte alınan idrar kültürü ile değerlendirilmelidir. Uygun tedaviye rağmen kültürde üreme devam ederse, potansiyel bir enfeksiyon rezervuarı belirlemek için başka odaklar araştırılmalıdır. İki aydan küçük bebeklerin komplikasyonsuz İYE'de antibiyotik tedavi süresi 10-14 gün arasında değişmektedir (12, 13).

2.2. İnfant (1ay-2 yaş) Çağında İYE

Çocuklarda İYE sıklıkla görülen klinik bir sorundur. Ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kusmayı içeren semptomlar izlenebilir. İYE vakalarının %80'inden fazlasında *E. coli* sorumludur ve tedavide antibiyotik ajanı kullanılması gerekir. Üst İYE olarak adlandırdığımız piyelonefrit hipertansiyon ve kalıcı böbrek hasarına neden olabilir (18).

Özellikle ilk İYE atağının 2 yaşından önce görülmesi, ilerleyen dönemde her yeni enfeksiyon atağında böbrekte skar dokusu oluşma ihtimalini arttırmaktadır. Bu nedenle infant döneminde İYE olgularının erken tanı ve tedavisi çok büyük önem taşımaktadır. Tedavide amaç böbrek parankim hasarının önlenmesini sağlamaktır (19).

Piyelonefritli çocuklarda yüksek ateş şikayeti sık görülse de, özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda sistit ve piyelonefritin klinik ayrımı zor olabilir (20).

2 yaşından küçük, ateş yüksekliği olan infant ve çocuklarda İYE genel prevalansı yaklaşık yüzde 7'dir. Bu oranlar bebeğin cinsiyet, yaş ve sünnetli olup olmamasına göre değişmektedir. Özellikle 3 aylıktan küçük sünnetsiz erkek bebeklerde İYE sıklığı en yüksek prevalansa sahiptir. Kız çocuklarının, sünnetli erkek çocuklarına göre iki ila dört kat daha yüksek İYE prevalansı vardır. (21). Ayrıca küçük çocuklarda üriner sistem anomalileri, nörolojik anormallikler, üriner kateter uygulaması, immün sistemin immatür olması gibi durumların varlığında da İYE daha sık görülmektedir (22).

Yenidoğan döneminden sonra ortaya çıkan bakteriyel İYE'de çeşitli virülans faktörleri, bakterilerin mesane ve böbreğe ulaşmasını sağlar. Üretral mukoza dışında normal üriner sistem, mikroorganizmaların kolonizasyonuna dirençli olduğu için büyük bir kısmını hızlı bir şekilde uzaklaştırır. Bu durum; idrarın düşük pH seviyesi ve antibakteriyel etkisi, hızlı idrar akımı, idrar proteinleri, yüksek üre konsantrasyonu gibi çeşitli savunma mekanizmalarının varlığı ile sağlanır. Öte taraftan üropatojenler sahip oldukları virülans faktörleri sayesinde üriner sisteme kolonize olma ve hastalık oluşturma olasılıklarını artırırlar (21, 23).

E. coli'nin enfeksiyon oluşturma gücünü yaratan faktör, mikroorganizmanın yüzeyinde yer alan fimbria (pili) denen uzantılardır. Pili içeren bakteriler,

vezikoüreteral reflüsü olmayan çocuklarda bile mukoza yüzeyine etkili bir şekilde yapışabilir ve asendan olarak böbreğe kadar ulaşabilir. Bakteriye inokulum sonucu, bir grup sitokin aracılığı ile böbrekte yoğun bir inflamatuvar yanıt oluşur ve bu da sonuçta renal skarlaşmaya kadar gidebilir (21, 24).

1 ay ile 2 yaş arasındaki çocuklarda toplum kaynaklı İYE’de en sık izole edilen üropatojen *E. coli*’dir. Daha az olarak *Proteus*, *Klebsiella*., *Enterobacter*, *Serratia* ve *Pseudomonas aeruginosa* etken olarak tespit edilmektedir. Gram pozitif etkenler içerisinde ise *Enterococ*, koagülaz negatif *Staphylococcus* ve nadiren *S.aureus* sayılabilir (25-27).

2 yaşından küçük çocuklarda İYE'nin tek belirtisi ateş olabilir. Bebeklerde ve 2 yaşından küçük yüksek ateş şikayeti ile hastaneye başvuran çocuklarda , 24 saatten uzun süren ateş, önceden geçirilmiş İYE öyküsü, sünnetsiz olma durumu, suprapubik hassasiyet varlığı İYE olasılığını akla getirmelidir (28, 29).

Ateş yüksekliğinin 24 saatten daha uzun sürmesi, artmış İYE riski ile ilişkili olsa da, 24 saatten kısa süren ancak yüksek ateşi olan çocuklarda da İYE için değerlendirme geciktirilmemelidir. Antibiyotiklere başlanmadan önce, artan ateş süresi ile renal skar gelişme riski artar (30, 31).

Yüksek ateş dışında bebek ve küçük çocuklarda İYE, irritabilite, beslenmeyi reddetme, azalmış kilo alımı gibi spesifik olmayan semptom ve bulgularla da ortaya çıkabilir (32).

2 yaşından büyük ve konuşabilen çocuklar ise İYE’ye özgü şikayetlerden bahsedebilmektedirler. Ayrıca bu yaş grubunda semptomlar daha lokalize bir hale gelmektedir. İdrar yaparken yanma, sık idrara gitme, karın ağrısı, suprapubik hassasiyet, bulantı, kusma, yan ağrısı, makroskopik hematüri, bel ağrısı veya yeni başlayan idrar kaçırma şikayetleri varlığında İYE akla gelmelidir (28, 29).

İYE olduğu düşünülen çocuğun fizik muayenesinde yaşına göre değişmekle birlikte, ateş yüksekliğini açıklayabilecek başka bir enfeksiyon odağının olup olmaması, suprapubik hassasiyet, kostovertebral açısı hassasiyeti, hipertansiyon, eksternal genital organ anomalileri, büyüme gelişme geriliği, meningomiyelosele varlığı değerlendirilmelidir (32).

Klinik özelliklere göre 2 ila 23 aylık yüksek ateşli çocuklarda İYE ihtimalini tahmin etmek için idrar tahlili ve kültürü için idrar örneği almadan önce, her hasta için ayrı ayrı bireysel bazda, tıbbi öykü, yaş, cinsiyet, sünnet durumu ve mevcut belirti ve semptomlar dikkate alınarak karar verilir (33).

Tam idrar tahlilinde piyüri varlığı ve/veya lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği önemlidir. İYE’de enfeksiyonun renal parankim hasarı oluşmasını önlemek için antibiyotik tedavisi, önem arz etmektedir. İYE düşünülen tüm çocukların hızla anamnez ve fizik muayenesi değerlendirilip, ateşin başlangıcından itibaren 4 gün içerisinde antibiyotik tedavisi başlanması durumunda renal skarın sıklık ve şiddetinin azaldığı tespit edilmiştir (28, 29, 34, 35).

İYE tanısında idrar kültürü, altın standart tanı yöntemidir. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzunun 2017 yılında yaptığı güncellemeye göre idrar kültür endikasyonları: 3 aylıktan küçük çocuklar, nitrit ve lökosit esteraz pozitifliği saptanan infant ve çocuklar, akut piyelonefrit kliniği, orta-yüksek ciddi hastalık riski, tekrarlayan İYE ve tedavinin 48 saati dolmasına rağmen cevap alınamaması olarak belirtilmiştir (36).

Yenidoğan dönemi hariç 1-12 ay arasındaki tüm çocuklarda İYE’de tek bulgu ateş olabileceği için sebebi belirlenemeyen ateşi olan tüm çocuklardan da idrar kültürü alınması gerekmektedir (37).

İYE tedavisi, çocuğun yaşı ve klinik durumuna göre değişmektedir. 2 aylıktan büyük İYE’li çocukların çoğu, hastaneye yatışı gerekmeden ayaktan yakın takip altında tedavi edilebilir. 2 ayın altında olan, genel durumu kötü, dehidrate, beslenmesi yeterli olmayan ve kusan hastalar, oral yolla ilaçları tolere edemeyen, ayaktan tedaviye yanıtı olmayan, immünsistemi baskılanmış ve hastanın ailesinin çocuğun takip ve tedavisi süresince ulaşım ve iletişimde sıkıntı yaşayabileceği hastalar, hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Ayrıca antibiyogramda duyarlı gelen antibiyotik tedavisi verilen hastalarda tedavinin 72. saati sonrasında ateşin sebat etmesi ve verilen tedavinin uygulanamaması da hastaneye yatış endikasyonu oluşturan nedenlerdendir (27, 36, 38).

E. coli İYE'nin en yaygın bakteriyel sebebi olup, çocuklarda İYE'nin yaklaşık yüzde 80'ini oluşturur (27, 38). 1 aydan büyük bebek ve küçük çocuklarda *E. coli*'nin yaklaşık yüzde 50'si ampisiline veya amoksisiline dirençlidir (27, 39-44). Ayrıca bunlara ek olarak birinci kuşak sefalosporinler (örneğin, sefalekssin=CL), ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulonat (AMC) ve trimetoprim-sülfametoksazol (SXT)'ye karşı da artan direnç oranları bildirilmiştir (22, 27, 38, 39, 42, 43, 45, 46).

Çocuklarda ampirik tedavide SXT, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, amoksisilin, AMC sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak üropatojenler için SXT ve ampisiline karşı giderek artan direnç bildirilmektedir (39, 47-51). Ülkemizden bildirilen araştırmalarda, çocuk yaş kategorisindeki bireylerden izole edilen *E. coli* suşlarının ampisiline direnç oranları Yavaşcan ve ark. (49) çalışmasında %81.5, Kömürlüoğlu ve ark. (52) çalışmasında %68.9, Yaşar ve ark. (53) çalışmasında %80, Salduz ve ark. (19) çalışmasında %71.3 tespit edilmiştir. SXT direnç oranı Topal'ın çalışmasında (54) %45,6, Çoban ve ark. (55) çalışmalarında %34,7, Yaşar ve ark. (53) çalışmasında %45, Salduz ve ark. (19) çalışmasında %52,7, Yavaşcan ve ark. (49) çalışmasında %67 olarak bildirilmiştir. AMC direnç oranı ise Yaşar ve ark. (53) çalışmasında %33, Salduz ve ark. (19) çalışmasında %23,4 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda ilk tedavi seçeneği olarak ampisilin ve SXT önerilmemektedir (27, 56). Amoksisilin ve ampisilin, *E. coli*'nin yüksek direnç oranı nedeniyle ampirik tedavi için rutin olarak önerilmemektedir (27, 38).

Yayınlanmış çalışmalarda vezikoüreteral reflü (VUR) gibi ürolojik anomalisi olan hastalarda da ampisilin ve SXT direncinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (57). 1 ayını doldurmuş genitoüriner anormallikleri olmayan çocuklarda İYE tedavisinde birinci tercih oral antibiyotik sefalosporin önerilir (58-61). Genitoüriner anormallikleri olan çocuklarda ise tedavi hastaya göre düzenlenir.

Ampirik tedavide hastaya vereceğimiz herhangi bir antibiyotiğin yüksek direnç riskinin olup olmadığına karar vermek için erkeklerde sünnet olup olmaması, son altı ayda antibiyotik kullanılması, bağırsak ve mesane disfonksiyonu bulunması durumlarına dikkat edilmelidir (39, 62, 63). Son 6 ay içinde antibiyotik tedavisi almış hastalarda, ilgili antimikrobiyal ajana dirençli bir üropatojene sahip olma olasılığı daha

yüksektir; kültür ve duyarlılık sonuçları beklenirse, başka bir sınıftan antibiyotiğe ihtiyaç duyabilirler (64-66).

1 aydan büyük bebek ve küçük çocuklarda İYE ampirik tedavisinde birinci sırada tercih edilen antibiyotikler ikinci ya da üçüncü kuşak sefalosporinler (sefuroksim, sefpodoksim, sefiksim, sefdinir, seftibüten, sefotaksim, seftriakson) ve aminoglikozitlerdir (gentamisin, amikasin). Özellikle de, böbrek tutulumu riskinde artış (bel ağrısı olan veya olmayan, ateş $>39^{\circ}\text{C}$) olan ve immün yetmezliği olan çocuklarda İYE ampirik tedavisi için en uygun olan ajanlardır. Birinci kuşak sefalosporinler (sefalekssin), böbrek tutulumu riski düşük olan çocuklarda *E. coli*'ye karşı lokal direncin az olması koşuluyla uygun kullanılabilir. Bununla birlikte birinci kuşak sefalosporinlere, SXT'ye veya amoksisiline karşı tahmin edilen direnç olasılığı nispeten yüksektir ve nitrofurantoinin doku konsantrasyonları, neden olan organizmayı yok etmek için yeterli olmayabileceğinden dolayı piyelonefrit şüpheli çocuklarda tercih edilmemelidir (27, 38, 67).

Enterokokal İYE şüphesi varlığında sefalosporinler Enterokok tedavisinde etkili olmayacağından monoterapi olarak verilmemeli, amoksisilin veya ampisilin eklenmelidir (27, 38). Aminoglikozidlerle tedavi edilen hastaların hidrasyon durumu ve böbrek fonksiyon değerleri takip altında olmalıdır.

Hastanede yatış endikasyonu olan 1 aydan büyük ve 2 yaşından küçük çocuklarda sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson, sefepim) veya aminoglikozidler (gentamisin), İYE'nin ampirik tedavisi için uygun ilk tercih parenteral ajanlardır. Kesin tedavisi, idrar kültürü ve antibiyogram sonuçlarına göre olur. Ayrıca hastanede yatış tedavi protokolleri arasında ampisilin ve gentamisin kombinasyonu, tek başına gentamisin veya üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporin olabilir (27-29, 32, 38). Eğer hastada enterokokal İYE şüphesi varsa ampisilin veya amoksisilin dahil edilmelidir (27, 38). Parenteral ajanlar, çocuğun klinik durumu düzelene ve oral sıvı ve ilaçları tolere edebilecek duruma gelene kadar kullanılmalıdır (68). Parenteral tedavi için minimum belli bir süre yoktur. İlk etapta parenteral antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda, oral sıvıları tolere ettiği gözlemlenince ve 24 saat boyunca ateşi olmadığında tedavi sürecini tamamlamak için oral antibiyotiklere geçilebilir (27, 38).

Çoğu hastanın mevcut klinik durumu, uygun antimikrobiyal ajan başlandıktan sonra 24 ila 48 saat içinde düzelir ancak ateş 48 saatten sonra da devam edebilir (28, 58). Tedaviye rağmen 48 ila 72 saat içinde hastanın klinik durumu kötüleşiyorsa ve kültür ve antibiyogram sonuçları da henüz çıkmamışsa, antimikrobiyal tedavinin genişletilmesi gerekebilir. Örneğin, enterokokal İYE şüphesi durumunda ampisilin veya amoksisilin eklenebilir. Ayrıca bu hastalarda en kısa sürede renal apse veya cerrahi olarak düzeltilebilir üriner anatomik anormallikler veya obstrüksiyon varlığını değerlendirmek için ultrasonografi planlanmalıdır (27, 38).

1 aylıktan büyük çocuklarda, klinik durumun düzelmesi ve etkenin tedavide kullanılan antibiyotiğe duyarlı olması şartıyla, antimikrobiyal tedavi sırasında rutin olarak tekrar idrar kültürleri alınması gerekli değildir (28, 29). Fakat hasta klinik olarak yanıt vermiyorsa veya etken tedavi için kullanılan antibiyotiğe duyarlı değilse, 48 saatlik tedaviden sonra idrar kültürleri alınmalıdır.

2.3. Çocuk (3-12 yaş) ve Ergenlerde (13-18 yaş) İYE

Çoğunluğu 2 yaşından büyük ve 19 yaşından küçük çocuklar üzerinde yapılmış olan ve üriner semptomları ve/veya ateş şikayetleri ile başvuran çocuklarda İYE prevalansı %7,8 bulunmuştur (21).

Escherichia coli, çocukluk döneminde İYE'nin en sık etkeni olup İYE'nin yaklaşık %80'ini oluşturur (38). Diğer gram negatif bakteriyel etkenler arasında Klebsiella , Proteus , Citrobacter ve Enterobacter bulunur. Gram pozitif bakteriyel ajanlardan ise, ergenlerde cinsel aktivitenin de başlamasıyla Staphylococcus saprophyticus , Enterococcus ve nadiren Staphylococcus aureus eklenmeye başlamaktadır (12, 13). *E. coli* dışında bir patojen ile enfeksiyon, daha yüksek renal skar riski ile ilişkilidir (69).

Çocukluk dönemindeki İYE'de de etken üropatojen ile periüretal alanın kolonizasyonu, İYE gelişiminde ilk aşamadır. Patojenler, epitel hücrelerinin yüzeyindeki glikosfingolipid reseptörlerinin aracılık ettiği bir süreçle üroepitelyal hücrelere bağlanır. Bu bakteriyel bağlanma sonucu reseptörler aracılığı ile lokal inflamatuvar bir sitokin yanıtı oluşur. Sonrasında virülans faktörleri, bakterilerin

mesane ve böbreğe ilerlemesini sağlayarak enfeksiyona neden olmaktadır (58, 70, 71). Çocukluk çağında İYE prevalansı 1 yaşından küçük erkeklerde ve 4 yaşından küçük kızlarda iki pik yapar (21).

Çocuk ve adolesanlarda akut basit sistit, genellikle tek başına veya piyelonefrit ile birlikte ortaya çıkabilmektedir. Akut basit sistit, alt idrar yolunda lokalizedir. 2 yaşından büyük çocuklarda ve tipik olarak altta yatan tıbbi bir sorun, anatomik veya fizyolojik bozukluk olmaksızın görülür. Akut basit sistite genellikle sık kullanılan antimikrobiyal ajanlara duyarlı patojenler sebep olmaktadır. Bu patojenler sıklıkla gastrointestinal sistem kaynaklıdır (72).

Komplike sistit ve/veya piyelonefrit ise, çoklu ilaç direnci gösteren üropatojenler ile oluşan, beraberinde idrar yolunun anatomik veya fizyolojik anormalliğinin bulunduğu, diyabet, malignite ve kalıcı üriner kateter gibi predispozan faktörlerin yardımcı olduğu bir klinik tablodur. Yüksek ateşi olan, septik görünümlü veya kalıcı üriner kateteri olan, immün yetmezlikli, altta yatan genitoüriner anormallikleri bulunan veya daha önceden İYE geçirme öyküsü olan çocuklarda görülen sistitlerin tümünde, kültür ve antibiyogram sonucu beklenirken ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Komplike sistitli çocuk ve ergenler için ampirik antibiyotik tedavisi, hastanın klinik durumuna, altta yatan sebeplere ve daha önceden tespit edilmiş kurumsal ve bölgesel antimikrobiyal ajan duyarlılıklarına göre düzenlenmelidir. Duruma göre parenteral tedavi gerekli olabilir (72).

Yukarıda bahsedilen risk faktörleri bulunmayan ve yüksek ateşi olmayan çocuklarda da, tam idrar tetkiki veya mikroskobide bakteriüri (piyüri veya piyürisiz) kanıtı varsa kültür sonucu beklenirken ampirik antimikrobiyal tedavi başlanması önerilmektedir. Tipik olarak antimikrobiyal tedavi yalnızca ateşi olmayan, immünitesi yeterli, kalıcı üriner kateteri olmayan, altta yatan genitoüriner anormallikleri olmayan, tam idrar tetkiki veya mikroskobide bakteriüri görülmeyen ancak piyüri kanıtı olan daha önce geçirilmiş İYE öyküsü olmayan çocuklarda idrar kültürü pozitifse başlanmalıdır (72).

2 yaşından büyük çocuk ve ergenlerde İYE için ampirik antibiyotik tedavi seçiminde yaş, klinik özellikler, lokal direnç paternleri ve uygulanmışsa idrar gram

boyaması sonuçları dikkate alınmalıdır. İdrar kültürü sonuçları çıktığında, etkenin duyarlılığına göre antimikrobiyal tedavi düzenlenebilir (72).

Çocuk ve adolesanlarda komplike olmayan akut bakteriyel sistitte ampirik tedavinin *Escherichia coli*'yi kapsamaması önerilmektedir. Çocuklarda İYE'den %90'a varan oranlarda *E. coli* ve diğer enterik gram negatif bakteriler sorumludur. Cinsel yönden aktif kız adolesanlar için *E. coli* 'ye ek olarak, idrar gram boyaması veya kültür sonucunda gram-pozitif etkenler görülüyorsa *Staphylococcus saprophyticus*'u kapsayan ajanların tedaviye eklenmesi gerekebilir. Ayrıca idrar gram boyaması veya kültür sonucu gram-pozitif organizmalar görülmüşse, *E. coli* yerine enterokokları kapsayan antibiyotikler de tedaviye eklenebilir (72). Fakat enterokoklar genellikle komplike sistit vakalarında daha sık izole edilir. İYE'de etkenin *E. coli* kaynaklı olduğu düşünüldüğünde, SXT, AMC ve 1.kuşak sefalosporinlere karşı artan direnç paterni nedeniyle ampirik tedavi için öncelikle ikinci kuşak (sefuroksim , sefprozil) veya üçüncü kuşak sefalosporin (sefdinir, sefiksim, sefpodoksim, seftibuten) önerilmektedir (39, 40, 62, 73-75). Yalnız, lokal direnç paternleri düşük ise, bu ajanlar 2. veya 3. kuşak sefalosporinlere ek alternatifler olabilir.

2. ve 3. kuşak sefalosporinler, *E. coli* ve diğer gram-negatif etkenlerin çoğuna karşı mükemmel aktiviteye sahiptir (75). Ama gram pozitif etkenlerin (mesela, *Enterococcus* veya *S. saprophyticus*) tedavisinde aynı etkiye sahip değildir. *S. saprophyticus* kaynaklı İYE tedavisinde SXT veya nitrofurantoin (NIT) kullanılabilir (72). *S. saprophyticus* ayrıca florokinolonlara karşı da duyarlı olmasına rağmen kinolonların çocuklarda güvenliği halen araştırılmakta olup komplike olmayan İYE için florokinolonlar önerilmemektedir. Enterokok kaynaklı olduğu düşünülürse amoksisilin uygun seçenek olarak kullanılabilir. Eğer çocukta penisilin alerjisi mevcutsa NIT alternatif seçenek olarak kullanılabilir (76).

Tedavi süresi akut basit sistit vakalarında genellikle daha kısadır. Sıklıkla ilk akut basit sistit atağının tedavisinde, ateş yüksekliği görülmeyen 2 yaş ve üstü kız çocuklarında ve 2-13 yaş arası erkek çocuklarında 5 gün antibiyotik tedavisi verilmektedir. Ateşle birlikte olan, tekrarlayan veya komplike sistitli 2 yaş ve üzeri çocuklar ve akut basit sistitli 13 yaş ve üstündeki erkek çocuklar ise 7-10 gün tedavi edilmektedir (77-79).

Enfeksiyona neden olan etkenin duyarlı olduğu bir ajanla tedavi gören hastalarda, 24-48 saat içerisinde alt üriner semptomlarda düzelme veya azalma şeklinde bir klinik iyileşme olmalıdır. Klinik durumda beklenen düzelme olan hastalarda tekrar idrar kültürü almak gerekli değildir. Ama tedavinin ilk 48 saatinde beklenen klinik yanıt görülüyorsa idrar kültürü tekrarlanmalıdır. Ek olarak, kültür ve antibiyogram sonuçları ile uyumlu, yeterli dozda antibiyotik almakta olan hasta tedaviye cevap vermiyorsa olası komplikasyonları (renal apse, üst üriner sistem enfeksiyonu, idrar yolu taşları, cerrahi olarak düzeltilebilir anatomik anormallikler veya üriner obstruksiyon) değerlendirmek için idrar yolunun görüntülenmesi gerekebilir (72).

2.4. Erişkin Kadınlarda İYE

Kadınlarda İYE patogeneğinde, fekal flora kaynaklı üropatojenler tarafından vajinal introitusun kolonizasyonu sonrasında, bu patojenlerin asendan yol ile mesaneye ve piyelonefrit durumunda da böbreklere kadar ilerlemesi rol oynar (80).

Altta yatan ürolojik anormallikler olmaksızın gebe olmayan premenopozal sağlıklı bir kadında sistit veya piyelonefrit akut komplike olmayan İYE olarak adlandırılır. Ateş, yan ağrısı, kostovertebral aç hassasiyeti ve başka sistemik hastalık belirtileri olmadan sistit semptomları varlığında akut basit sistit düşünülmektedir. Komplike İYE’de ise hasta özelliklerinden bağımsız olarak ateş, titreme, yan ağrısı, kostovertebral aç hassasiyeti, belirgin halsizlik ve yorgunluk gibi sistemik hastalık belirtileri mevcuttur. Üriner obstruksiyon, altta yatan ürolojik anormallikler ya da çoklu ilaç direnci gösteren mikroorganizmalar ile oluşan sistit ve piyelonefritler komplike İYE kabul edilir (81).

Altta yatan nefrolitiazis, darlıklar, stentler veya üriner diversiyonlar gibi ürolojik anormallikleri olan, nötropeni veya ilerlemiş HIV enfeksiyonu gibi immünsistemi baskılayan durumları mevcut olan veya kontrolsüz diyabet olan hastalar, gebeler, böbrek transplantlı hastalar, akut veya kronik böbrek hastalığı olan kadınlarda gelişen İYE’ler komplike İYE olarak sınıflandırılırlar (81).

Erişkin kadınlarda görülen sistit semptomları ve belirtileri arasında dizüri, sık idrara çıkma, yeni gelişen inkontinans, suprapubik ağrı ve hematüri bulunur. Akut komplike İYE olan hastalarda ayrıca enfeksiyonun mesanenin ötesine geçtiğini düşündüren ateş veya diğer sistemik hastalık özellikleri de bulunur. 65 yaşından büyük yetişkinlerde ise sadece noktüri, inkontinans veya halsizlik durumları görülebilir (82).

İdrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, idrara sıkışma ve/veya suprapubik ağrı gibi ani gelişen semptomları olan kadınlarda, özellikle vajinal kaşıntı veya akıntı gibi vajinal semptomların yokluğunda akut basit sistitten şüphelenilmelidir. Bu semptomlardan herhangi birine sahip kadınlarda sistit olasılığı %50'den fazladır ve vajinal akıntı veya tahriş olmaksızın üriner semptomları olan kadınlarda ise akut basit sistit olasılığı %90'dan fazladır (82, 83).

Akut basit sistit şüphesi olan, özellikle klasik üriner semptomları olan çoğu kadın hastada, tanı koymak için ek bir teste ihtiyaç yoktur. Bununla birlikte, sistit düşündüren ancak atipik üriner semptomlar gibi net tanı koydurmayan klinik özelliklere sahip kadın hastalarda, idrar tetkikinde piyüri olmaması sistit dışında bir tanıyı düşündüreceğinden, idrar tetkiki bakmak yararlı bir tanı aracı olacaktır. Bunların yanı sıra, idrar tetkiki istenmesi gereken özellikler arasında yeni veya kötüleşen üriner urgency, yeni gelişen inkontinans veya makroskopik hematüri sayılabilir (84).

Akut basit sistitli kadınlarda idrar kültürü ve antibiyogram da genellikle gereksizdir, fakat dirençli bir organizma ile enfeksiyon riski taşıyan hastalarda yapılması gerekmektedir. Ayrıca, altta yatan ürolojik anormallikleri olan, immünsistemi baskılanmış hastalarda ve kontrolsüz diyabeti gibi daha ciddi risk faktörü olan hastalarda direnç açısından diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kültür ve antibiyogram testleri takip edilmelidir (83).

Piyürinin değerlendirilmesi için tam idrar tetkiki İYE için değerli bir laboratuvar tanı testidir. Akut sistitli çoğu kadında piyüri mevcuttur ve piyüri yokluğunda başka bir tanı ihtimali daha fazla ağırlık kazanır.

Sistitin klinik tanısı, dizüri, sık idrara çıkma, idrara sıkışma ve/veya suprapubik ağrı gibi klasik üriner semptom ve belirtileri olan bir hastada kolayca konur. Atipik

üriner semptom ve belirtileri olan kadınlarda tanı, idrar tetkiki ve/veya kültürde piyüri ve bakteriüri varlığı ile desteklenir (83).

Kadınlarda sistit erkeklere göre çok daha yaygındır (85). Anüsten üretraya kadar olan mesafenin daha kısa olması, kadınların İYE için erkeklerden daha yüksek risk altında olduğunu gösterir. Sağlıklı kadınlar arasında, yakın zamanda cinsel ilişki ve İYE öyküsü, spermisit kaplı prezervatif, diyafram ve spermisitlerin tek başına kullanımı sistit için risk faktörleri arasında yer alır (86, 87).

Escherichia coli %75-95 oranında basit sistitin en sık mikrobiyal nedenidir. Akut basit sistitte Enterobacteriaceae'lerden *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus mirabilis* gibi ve *Staphylococcus saprophyticus* gibi diğer gram (-) ve gram (+) etkenler nadiren izole edilirler. Yakın zamanda antimikrobiyal ajanlara maruz kalan hastalarda ise basit sistitin mikrobiyal spektrumu daha geniş olabilir ve ayrıca diğer gram-negatif basilleri (*Pseudomonas*), enterokokları ve stafilokokları da içine alır. Bu nedenle, bu tür risk faktörlerine sahip hastalarda kültür ve antibiyogram testi esas olup spesifik risk faktörlerinin yokluğunda bile *E. coli*'de direnç önemli bir sorun yaratabilir. Bu hastalarda laktobasil, enterokoklar, grup B streptokoklar ve *S. saprophyticus* dışındaki koagülaz negatif stafilokokların üremesi kontaminasyon lehine değerlendirilmelidir (80).

Akut komplike İYE düşünülen tüm hastalarda idrar kültürü ve antibiyogram testi yapılmalı, aynı zamanda erkenden ampirik antibiyotik tedavisine de başlanmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavi seçeneği belirlenmeden önce, daha önceki antimikrobiyal kullanımı ve son idrar kültürlerinin sonuçları dahil olmak üzere bölgesel ilaç direnç oranları ve hastanın böbrek fonksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Hafif ila orta şiddette akut komplike İYE'si olan ve oral ilaçları düzenli alabileceği düşünülen, hidrasyonla klinik düzelme gösteren hastalar ayaktan tedavi edilebilir. Sürekli yüksek ateş veya ağrısı olan, belirgin halsizlik, güçsüzlüğü olan veya oral hidrasyonun ve ilaç alımının sağlanamaması, hasta uyumsuzluğu, komplike durumların varlığında ise yatarak tedavi gerekmektedir (81).

Akut basit sistitin ampirik tedavisi için tercih edilen antimikrobiyaller NIT, SXT, fosfomisin (FOF) ve varsa, etkinlik ve yan etkiler arasındaki uygun denge nedeniyle pivmesilinamdır. Direncin SXT ile daha olası olması ve pivmesilinamın (ve

muhtemelen fosfomisin) bir şekilde daha az etkili olması dışında etkinlik ve yan etki dengesi bakımından birinci basamak ajanların hiçbirisi bariz bir şekilde diğerlerinden daha ağır basmaz; bir bölgedeki optimal antimikrobiyal, direnç paternine göre diğerinden farklı olabilir. Bu nedenle, aralarındaki seçim hastanın tolere edebilme ve allerjik durumu, uyum düzeyi, bölgedeki direnç durumu, maliyet ve ilacın bulunabilirlik durumuna göre olmalıdır. Hastanın son 3 ay içinde kullandığı bir ajan olmamasına dikkat edilmelidir. Tüm bunlar hastanın şartları ve önceki idrar kültür ve antibiyogramına göre uygun seçeneklerse, FOF veya pivmesilinam yerine NIT veya SXT önerilmektedir. FOF birçok çoklu ilaç direnci durumuna karşı aktiviteyi koruduğundan ve aşırı kullanımı direnç paternlerinin artmasına neden olabileceğinden, şüpheli çoklu ilaç direncinin olduğu enfeksiyonlarda veya diğer 1. basamak ajanların kullanılmadığı durumlara saklanması tercih edilmektedir (81).

NIT ile ilgili çalışmalar sonucu minimum direnç artışı ile 5-7 günlük bir tedavi rejimi ile %79-92'lik bir klinik iyileşme oranı önermektedir (88-90). Her yaştaki erişkin kadının akut basit sistit atağının tedavisinde NIT ilk tercih edilir (91). 5 gün boyunca günde 2 defa 100 mg oral olarak dozlanır. Piyelonefrit şüphesi varlığında veya kreatinin klerensi 30 mL/dakikanın altında ise NIT'den kaçınılmalıdır (92).

Pivmesilinam Mesilinam'ın oral olarak biyoyararlı formudur. İdrar yoluna özgüllüğü, minimal direnç veya yan etki eğilimi ve yeterli tedavi etkinliği nedeni ile diğer β -laktam ajanlardan ayrılır. Sadece İYE tedavisi için kullanılan genişletilmiş bir gram (-) spektrumlu penisilindir (93).

SXT ile ilgili çalışmalar sonucu, 3-7 günlük bir tedavi ile %79-100'lük bir klinik iyileşme oranı göstermektedir (88, 94, 95). Bir bölgedeki direnç oranının %20'den yüksek olduğu biliniyorsa akut basit sistitin ampirik tedavisinde SXT'den kaçınılması gerekmektedir (96, 97). Eğer direnç oranı %20'yi aşmıyor ve hasta son 3-6 ay içerisinde ilacı kullanmamışsa her yaştaki erişkin kadın hastaya 160/800 mg günde 2 kez oral olarak 3 gün boyunca verilebilir.

Kadınlarda akut basit sistit tedavisinde FOF tek doz suda karıştırılmış 3 gram toz olarak verilir. Piyelonefrit şüphesi varlığında fosfomisin kullanımından kaçınılmalıdır (81).

Piyelonefrit şüphesine karşı sistit ile ilgili tanısal belirsizlik varsa, hasta akut komplike İYE (piyelonefrit dahil) olarak tedavi edilmelidir. Özellikle NIT, FOF ve pivmesilinam kullanımından bu gibi durumlarda yeterli renal doku seviyelerine ulaşmadıkları için kaçınmak gerekmektedir (81).

Eğer bu antimikrobiyal ajanların allerji veya direnç endişesi gibi ilk seçenek olarak kullanılmasını engelleyen durumlar varsa, oral beta-laktamlar (pivmesilinam dışında) uygun seçenekler olarak önerilmektedir. AMC, sefdinir, sefadroksil, sefpodoksim 5-7 gün süreyle verilebilmektedir. Ampisilin veya amoksisiline karşı yüksek direnç paterni görüldüğünden akut basit sistit tedavisinde önerilmezler. Genel olarak, beta-laktamlar, diğer İYE antibiyotiklerinden daha az etkili oldukları ve daha fazla potansiyel yan etkilere sahip oldukları için ikinci sıra ajan olarak kullanılmaktadırlar (98-100).

Ciddi allerji nedeniyle beta-laktamların kullanılamadığı durumlarda siprofloksasin ve levofloksasin alternatif olarak kullanılabilir. Her biri için tedavi süresi 3 gündür. Ofloksasin ve norfloksasin de etkili olup, daha az yaygın olarak kullanılan diğer florokinolonlar arasında bulunmaktadır. Çok sayıda çalışmada, florokinolonların akut sistit tedavisinde beta-laktamlardan daha etkili olduğu gösterilmiştir (99, 101-103). Artan direnç oranları, florokinolonların faydasını azaltmaktadır. Ayrıca, florokinolonların olumsuz etkileri nedeniyle, akut sistit için sadece diğer ajanların (beta-laktamlar dahil) kullanılamadığı durumlarda kullanılması gerektiği savunulmaktadır. Mümkün olduğunca, akut basit sistit dışındaki daha ciddi enfeksiyonlar için kullanımları sınırlandırılmalıdır (104).

Bir hastanın birinci basamak ajanlardan, beta-laktamlardan veya florokinolonlardan herhangi birini kullanmamak için nedenleri varsa, idrar kültürü ve antibiyogram test sonucu beklenir ve sonuçlara göre antibiyotik tedavisi düzenlenir. Akut komplike olmayan sistit için, komorbiditesi olmayan kadınlar arasında yapılan çalışmalar sonucu, kültür ve antibiyogram sonuçları çıkana kadar antimikrobiyal tedavinin ertelenmesinin güvenli bir yöntem olduğunu göstermiştir (105).

GSBL üreten E. coli suşları ile gelişen akut basit sistit ataklarında NIT, FOF ve pivmesilinam etkili görülmektedir (100, 106-108).

Akut komplike olmayan piyelonefritin ayaktan tedavisinde ilk 400 mg iv siprofloksasin dozuyla birlikte veya bu doz olmadan 7 gün boyunca günde 2 kez 500 mg oral siprofloksasin toplumdaki üropatojenlerin florokinolonlara direnç paterninin olmadığı, hastaneye yatış endikasyonu gerektirmeyen hastalarda tedavi için uygun bir seçimdir (101).

Klinik durumu bozuk olan veya lokal direnç oranlarının yüksek olduğu durumlarda hastanede yatış endikasyonu gerektiren piyelonefriti olan kadınlar, başlangıçta ampirik parenteral antimikrobiyal rejimle tedavi edilmelidir. Kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre tedavi rejimi düzenlenir ve klinik durumda düzelme durumuna göre oral tedavi açısından hastalar değerlendirilir (109).

Komplike piyelonefritlerde tedavi hastanede ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle (seftriakson veya aminoglikozidler) ampirik olarak başlandıktan sonra kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre yönlendirilmelidir. Eğer bu hastaların seftriakson veya aminoglikozidlerle tedavisinde kontrendikasyon bulunuyorsa aztreonam (1gr iv günde iki veya üç kez) ile ampirik tedavi başlanabilir (84). Oral betalaktam antibiyotiklere karşı üropatojenlerin direnci genellikle yüksektir. Bu nedenle ampirik tedavide tercih edilmemelerine rağmen kültür sonuçlarına göre duyarlı ise İYE tedavisinde oral betalaktam antibiyotikler kullanılabilir (110).

Akut piyelonefrit tedavi rejiminde NIT ve FOF kontrendikedir (111). GSBL üreten *E.coli*'lerin neden olduğu İYE'lerde tedaviye karbapenemlerle başlanmalıdır (102). Tedaviye beklenen cevabın olduğu durumlarda kontrol idrar kültürlerine gerek yoktur.

2.5. Erişkin Erkeklerde İYE

Semptomatik İYE, erkek cinsiyette kadınlara göre çok daha az sıklıkta görülür. Buna neden olarak erkeklerde üretranın daha uzun olması, üretra çevresindeki daha az kolonizasyon ile daha kuru bir periüretal ortam ve prostat sıvısındaki antibakteriyel özellik etken olarak gösterilmektedir (112).

Erkeklerde akut basit sistitle ilişkili risk faktörleri arasında sünnetsiz olma ve insertif anal ilişki bulunur (113).

Sistitin klinik belirtileri arasında idrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, idrara sıkışma, hematüri ve/veya suprapubik ağrı bulunur. Tekrarlayan pelvik veya perineal ağrı veya ateşin eşlik ettiği İYE semptomları ile hastaneye başvuran erkeklerde prostatit düşünülmelidir (112). Cinsel olarak aktif olan erkeklerde üretrit ihtimali de atlanmamalıdır (114).

Ateş, titreme ve diğer sistemik hastalık belirtileri bulunduğunda, akut basit sistit tanısından uzaklaşılır ve piyelonefrit, prostatit veya İYE'nin diğer komplikasyonları ihtimali artar. Ayrıca, üst üriner sistem veya sistemik enfeksiyona ilişkin semptomları olan hastalarda veya böbrek taşı, üriner obstrüksiyonu, stent veya diversiyon gibi ürolojik anormalliği olan hastalarda, immünsistemi baskılayan durumu olan hastalarda ve kontrolsüz diyabeti olan hastalarda akut komplike İYE olarak yaklaşmamız için olası sebepler olarak karşımıza çıkmaktadır (112).

Tanısal laboratuvar tetkikleri arasında TİT, mikroskopi ve idrar kültürü bulunur. İdrarda gram boyama, kültür sonuçları beklenirken ampirik tedavi seçiminde yardımcı olabilir. Sistiti düşündürecek semptomları olan tüm erkek hastalarda idrar kültürü yapılmalıdır (80).

Akut basit sistit tanılı erkeklerde *E. coli* %75-95 sıklıkla, daha az sıklıkta ise *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus mirabilis* gibi diğer Enterobacteriaceae türleri etken bakterilerdir (115).

Antimikrobiyal tedaviye hızlı cevap veren tek bir basit sistit atağı olan, belirgin komplikasyon faktörleri olmayan genç sağlıklı erkeklerde özel ürolojik değerlendirmeye çoğunlukla gerek olmaz (116). Tekrarlayan sistiti olan erkekler, altta yatan üriner obstrüksiyon vs. sebepler açısından değerlendirilmelidir.

Erkeklerde sistit sıklıkla komplike İYE olarak sınıflandırılmasına rağmen, hafif-orta derecede dizüri, pollaküri ve/veya urgency bulunan, ancak nörojenik mesanesi olmayan sağlıklı bir erkeği düşünmek daha mantıklı olacaktır. Basit sistit olduğu için mesane dışında enfeksiyon belirtisi yoktur. Bu tür erkek hastalarda ampirik antimikrobiyal tedavi olarak kadınlar için önerilen birinci basamak tedavi rejimlerinden (NIT, SXT, FOF) birini kullanırız. Aralarındaki seçim, hastanın allerji durumuna, tolere edilebilirliği ve uyumuna, yerel toplumsal direnç oranlarına, ilacın

bulunabilirliğe ve maliyetine göre bireyselleştirilmelidir. Hasta son 3 ay içinde antimikrobiyal ajanlardan birini aldıysa farklı bir ajan seçilmelidir. Kadınlarda İYE ile ilgili verilere dayanarak, bölgesel direnç oranının %20'yi aştığı biliniyorsa ampirik SXT'den kaçınılmalıdır (96, 97). NIT veya FOF, çoklu ilaç direnci mevcutsa veya şüpheleniliyorsa özellikle yararlı olur. Kadınlarda olduğu gibi, dirençle ilgili sıkıntı varsa veya allerji durumu gibi diğer seçeneklerin uygun olmadığı durumlarda beta-laktamlar dikkatli bir şekilde kullanılabilir.

NIT, FOF ve beta-laktamlar prostatta güvenilir doku konsantrasyonlarına ulaşmazlar ve bu yüzden subklinik prostatiti yeterli düzeyde tedavi edemezler. Bu nedenle, daha şiddetli sistit semptomları olan veya prostatın erken tutulumuyla ilgili şüphe olan erkeklerde daha güvenli doku konsantrasyonlarına ulaşacağından ampirik tedavi için bir florokinolon (günde 2 kez oral yoldan 500 mg veya günde 1 kez 1000 mg siprofloksasin veya günde 1 kez oral 750 mg levofloksasin) kullanılır (113). Florokinolonların sebep olabileceği olumsuz etkileriyle nedeniyle, yalnızca subklinik prostatit veya daha ciddi hastalık şüphesi durumunda kullanılmalıdır (104).

Kültür ve antibiyogram testi sonuçları çıktıktan sonra, tedavi uygun şekilde düzenlenmelidir.

2.6. *Escherichia coli*'nin Antimikrobiyal Direnç Özellikleri

E.coli invitro direnç özellikleri açısından, Avrupa, Kuzey Amerika, Ortadoğu ve Uzakdoğu'da yüksek oranda bölgesel farklar göstermektedir. Tüm bölgelerde *E.coli* suşlarının SXT ve AMP direncinin %20'den fazla olduğu bildirilmektedir (117-120). Ülkemizde İYE olan bireylerden izole edilen *E. coli* suşlarının SXT direnci polikliniğe ayaktan başvuran ve yatan hastalarda ortalama %50 olarak bildirilmektedir (121). Avrupa ve Kuzey Amerika'da florokinolon direnci çoğu bölgede %10'dan düşük olmakla beraber belirgin bir artış oranı gözlenmektedir (117, 118, 122-124). *E.coli* suşlarının florokinolon ve SXT direncindeki artış daha yüksek oranda toplum kökenli İYE bulunan yaşlı bireylerden elde edilen idrar antibiyogram sonucu görülmektedir. Nozokomiyal İYE'de adı geçen antimikrobiyallere direnç değişimi toplum kökenli suşlarda olduğundan daha geride kalmaktadır (124). Bu yüzden

ampirik tedavide antibiyotik seçerken, yaş ve enfeksiyonun toplum kaynaklı olup olmamasına dikkat edilmesi gerekmektedir.

AMC ve 1. ve 2. kuşak oral sefalosporinlere karşı *E.coli* direnci sıklıkla %10'dan düşüktür (117, 118). Ülkemizde bu antimikrobiyallere karşı *E. coli* suşlarının direnci %15'in üstündedir (121). NIT ve FOF'un *E.coli*'ye karşı invitro etkinliği tüm ülkelerde yüksek seviyede bulunmaktadır (117, 118). Türkiye'de NIT'e karşı direnç ortalama %11 olarak bildirilmektedir (121). Yüksek ve ark. yaptığı çalışmada (125) NIT'e karşı duyarlılık %96,2 oranında saptanmıştır. Ülkemizde farklı merkezlerde yapılan türlü çalışmalarda da *E. coli*'nin NIT duyarlılık oranları %61,1 ile %97 arasında bildirilmiştir (126-128). Almanya, Litvanya, Finlandiya, Polonya, Rusya ve İsveç'te yapılan çok merkezli bir çalışmada ise *E. coli* suşlarında NIT'e karşı duyarlılık %98,8 bildirilmiştir (129).

Basit sistitin ampirik tedavisinde NIT ve FOF'un öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiği öngörülmektedir. Ancak tüm antibiyotiklere karşı direnç düzeylerinin sürekli olarak takip edilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde ve dünyada İYE'de izole edilen *E. coli* suşlarının AMP direnci %50'nin üzerindedir (27, 39, 130) Çilburunoğlu ve ark. yaptığı çalışmada (131) *E. coli* suşlarına karşı AMP direnci %75,80, Avcıoğlu ve ark. yaptığı çalışmada (3) AMP direnci %81, Bijapur ve ark. yaptığı çalışmada (132). AMP direnci %91,66 ve Sierra-Diaz ve ark. yaptığı çalışmada (133) ise AMP direnci %77,47 saptanmıştır.

Ülkemizde İYE'den izole edilmiş olan *E. coli* izolatlarının karbapenem dirençleri %1.5 dolaylarında bildirilmektedir (134). Bozkır ve ark. yaptığı bir çalışmada suşların tamamı Karbapenem olan Meropenem'e karşı duyarlı olarak belirlenirken, İmipenem'e karşı %1,48 oranında direnç saptanmıştır (130). Avcıoğlu ve Behçet'in ise Bolu'da yaptıkları çalışmada İmipenem'e karşı %98 oranında duyarlılığı saptanmıştır (3).

GSBL üretimi açısından dünya geneline bakıldığında 2010 yılı öncesi ve 2010'dan sonraki son 10 yıl içerisinde GSBL oranlarının arttığı gözlenmiştir. Ülkemizde *E. coli* suşlarının GSBL üretme sıklığı %8-13,1'den %24'e yükselmiştir. Güney Asya ülkelerinde %27,1'den %33,2'ye, Uzakdoğu Asya'da %4,8-7,5'dan

%7,6-10,7'ye, Fransa'da %1,1'den %3,3 oranına, İspanya'da %2,4-18,2'den %8,9-23,69'a, Birleşik Krallık'ta %4,6'dan %6,6 oranına yükselmiştir (135). Mısır'da ise GSBL üreten *E. coli* suşlarının oranı %59,7 olarak saptanmıştır (136). Yapılan çalışmalar sonucu tüm dünyada GSBL üreten *E. coli* suşlarında artış görülmektedir (137, 138).



3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışmada 01 Haziran 2017-31 Mayıs 2019 tarihleri arasında 0-100 yaş aralığında olan kişilerden farklı etiyolojilerle alınmış idrar örneklerinden izole edilmiş *E. coli* suşlarının antimikrobiyal ajan duyarlılık verileri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 14/10/2020 tarih ve 2020/20 sayılı kararla alınmıştır (Ek-1).

3.1. Örneklem Grubu

Çalışmada SUAM otomasyon sisteminden, belirtilen tarihler aralığında, idrar örneklerinde üretilmiş olan tüm *E. coli* izolatlarına ulaşarak antibiyotik direnç profilleri değerlendirilmiştir. *E. coli* üremesi bulunan tüm örneklerdeki direnç özellikleri poliklinik veya servis hastalarında, yaş, cins ve yıllara göre sınıflandırılarak incelenmiştir. *E. coli* izolatlarının GSBL üretimi bakımından yıllar içindeki değişimi değerlendirilmiştir. *E. coli* izolatlarının üretildiği örnekler infant (0-2 yaş arası çocuklar), çocuk (3-12 yaş arası çocuklar), ergen (13-18 yaş arası çocuklar) ve erişkinlerden (18 yaşından büyük olan bireyler) alınma durumuna göre sınıflandırılmıştır.

3.2. Kültür ve Bakteri Tanımlaması

İdrar kültür örneği, orta akım idrarından alınarak bekletilmeden ölçülü öze (0,01ml) ile %5 koyun kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine kantitatif olarak inoküle edilmiştir. 37°C'de 24 saat inkubasyondan sonra, gram negatif basil veya kokobasil morfolojisinde ve oksidaz negatif olan bakterilerin tanımlamaları biyokimyasal özelliklerine (glikoz, laktoz, sükroz fermantasyonu, indol/üre hidrolizi, sitrat kullanımı, hareket, lizin dekarboksilaz aktiviteleri) göre ve gerektiğinde tanımlama kiti kullanılarak uygulanmıştır (139). İdrar kültüründe 100.000 cfu/ml ve üzerinde üreme olan örnekler yanında daha az sayıda koloni üreyen ancak mikroskopik olarak piyüri ve bakteriüri görülen örneklerle de antibiyogram uygulanmıştır.

3.3. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

İnvitro antimikrobiyal duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda, Müeller Hinton agar besiyerinde Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile uygulanmıştır. Kalite kontrol izolatu olarak *E. coli* ATCC 25922 izolatu kullanılmıştır. Diskler eklendikten sonra, kökenler duyarlı ve dirençli olarak ayrılmış olup orta duyarlı olan izolatlar dirençli olarak kabul edilmişlerdir (139).

3.4. GSBL Varlığının Gösterilmesi

İzolatlarda GSBL üretiminin belirlenmesi CLSI'nın tanımına uygun şekilde çift disk sinerji testi ile yapılarak 0,5 McFarland bulanıklığına eşdeğer hazırlanan bakteri süspansiyonları, 4 mm kalınlığındaki Müeller Hinton agar yüzeyine ekilmiş ve antimikrobiyal diskler yerleştirilmiştir. Plaklar bir gece 35°C derecede inkübe edilip antimikrobiyal disklerine ait inhibisyon zonlarının genişleme göstermesi veya diskler arasındaki bölgede bir inhibisyon alanının gözlenmesi ile GSBL üretimi varlığı pozitif olarak kabul edilmiştir (139).

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme paket istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SD, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. Sürekli yapıdaki değişkenler arasındaki ilişki student-t testi ile kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişki ise ki-kare testi kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş ve anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Direnç oranlarındaki değişimin sürengenliğini ve gücünü değerlendirmek için Cramer V değeri hesaplanarak anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ olduğu durumlar dikkate alınmıştır. Cramer V değerleri < 0.1 ise çok zayıf, 0.1-0.19 arasında ise zayıf, 0.20-0.29 arasında ise orta ve ≥ 0.30 ise direnç değişiminin güçlü ve sürengen bir eğilimi yansıttığı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında SUAM Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kültür işlemi sonrasında 1796 örnekte patojen bakteri ürediği görülmüştür (Tablo 1). Bu patojen bakterilerin Tablo-2'de listelenen antimikrobiyal ajanlara karşı direnç durumları incelenmiştir.

Çalışma kapsamında SUAM otomasyon biriminden elde edilmiş olan idrar kültür ve antibiyogramları arasında yenidoğan, infant, çocuk ve ergen yaş grupları içinde yer alan çok az sayıda örnek bulunduğu için çalışmanın analizleri erişkin yaş grubundaki bireyler üzerinde gerçekleştirilmiştir (Tablo 1).

Çalışmamızda erişkin yaş grubu bireylerden alınan idrar örneklerinden 1774 adet mikroorganizma üretilmiştir (Tablo 1). Bu mikroorganizmaların 892 adeti (%50,3) *E. coli* olarak tespit edildi (Tablo 1). Çalışma kapsamında incelenen idrar kültür ve antibiyogramlarından üretilen mikroorganizmaların yıllara göre (2017-2019) frekans dağılımları Tablo-3'te verilmiştir.

İYE ön tanısı ile idrar kültüründe *E. coli* üreyen bireyler çoğunlukla kadınlardan (n=600) oluşmaktaydı (Tablo 3). Çalışma süresince idrar kültüründe *E.coli* üreyen erkek hasta sayısı 292 idi (Tablo-3). Poliklinikten takip edilen ve idrar kültüründe *E. coli* üreyen hastaların sayısı (n=726, Kadın/Erkek= 518/208) yataklı serviste takip edilen ve idrar kültüründe *E. coli* üreyen hastaların sayısından (n=166, Kadın/Erkek= 82/84) daha fazla idi (Tablo 3).

Polikliniklerde değerlendirmesi yapılmış hastalardan izole edilmiş olan *E. coli* suşlarının antimikrobiyal ajan direnç özellikleri Tablo 4'te verilmiştir. Bu tablodan izlendiği üzere AMP direnci hem kadın hem erkeklerde %50'nin üzerindedir. AMC direnci ise her iki cinste %20'nin üzerindedir. AK direnci ise her iki cinste %20'nin altındadır. GEN direnci, kadın hastalarda %20'nin altında seyrederken, erkeklerde bu oran 2017 ve 2018 yıllarında %20'nin üzerinde olup 2019 yılında %13,6'ya gerilemiştir. GEN direncinde erkek cinsiyet açısından görülen bu değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. FOF ve NIT direnci tüm poliklinik hastalarında %20'nin altında bulunmuştur (Tablo 4). Karbapenem direnci poliklinik

hastalarında %20'nin çok altında seyretmiştir (Tablo 4). Florokinolon direnci tüm poliklinik hastalarında %20'nin üzerinde, SXT direnci ise tüm poliklinik hastalarında %30'un üzerinde seyretmiştir.

Yatarak tedavi görmüş olan hastalardan izole edilmiş *E. coli* suşlarının direnç özellikleri Tablo 5'te verilmiştir. Yatan erkek ve kadınlarda AMP direnci %60'ın üzerinde seyretmekteydi. AMC direnci ise hem erkek hem kadınlarda %30'un üzerindeydi. Çalışma süresi içerisinde AK direnci kadın ve erkeklerde %5'in altında, GEN direnci ise %18'in üzerinde seyretmiştir. FOF ve NIT direnci yatarak takip edilen erkek ve kadın hastalarda %10'un altında, karbapenem direnci ise %5'in altında izlenmiştir. Yatan hastalarda kinolon direnci %44'ün üzerindedir. SXT ve sefalosporin direnç oranları kadın ve erkek hastalarda %40'ın üzerindedir.

Çalışmamızda izole edilmiş *E. coli* suşlarına ait GSBL üretme özellikleri Tablo 6'da verilmiştir. Polikliniklerde takip edilmiş kadın hastalardan izole edilmiş *E. coli* suşlarında GSBL üretme oranı ortalama %20, erkek hastalardan izole edilen suşların GSBL üretme oranları ise %42 idi. Her iki cinse ait GSBL üretme oranlarında çalışma süresince anlamlı bir değişim izlenmedi.

Yataklı servislerdeki kadın hastalardan üretilmiş olan izolatların GSBL üretme oranı %38 iken, erkeklerden izole edilmiş suşlarda bu oran %47 idi. Çalışma süresince servislerde yatan kadın ve erkek hastalardan izole edilen suşların GSBL üretme oranlarında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Tablo 1: Çalışma boyunca izole edilen *E. coli* suşlarının yaş gruplarına göre üretilen tüm mikroorganizmalara oranı

Yaş grubu	Üretilen <i>E. coli</i> izolatlarının Frekans dağılımı n (%)	Üretilen tüm mikroorganizmalara ait izolat sayısı n (%)
Yenidoğan ve İnfant *	-	-
Çocuk	11 (1.0)	11 (0.6)
Ergen	7 (0.7)	11 (0.6)
Erişkin	892 (98.0)	1774 (98.0)
Toplam	910 (100.0)	1796 (100.0)

*Otomasyon sistemi, bir yaş altındaki bireylerin doğum tarihlerini ay olarak belirleyemediği için yenidoğan ve infant dönemi frekans dağılımları birleştirilmiştir.

Tablo 2: İYE’nin ampirik tedavisinde sık kullanılan antibiyotik ajanlar

Antibiyotik	Kısaltma
Amikasin	AK
Amoksisilin-klavunat	AMC
Ampisilin	AMP
Seftazidim	CAZ
Sefiksim	CFM
Siprofloksasin	CIP
Sefalekssin	CL
Seftriakson	CRO
Sefotaksim	CTX
Sefuroksim	CXM
Ertapenem	ETP
Sefepim	FEP
Fosfomisin	FOF
Gentamisin	GEN
İmipenem	IPM
Levofloksasin	LEV
Nitrofurantoin	NIT
Trimetoprim-sülfametoksazol	SXT

Tablo 3: Çalışmamızda idrar örneklerinden izole edilen mikroorganizma türlerinin yıllara göre dağılımı

			2017				2018			
			3-12	13-18	>18	Toplam n (%)	3-12	13-18	>18	Toplam n (%)
KADIN	SERVİS	Esherichia coli	-	-	23	23 (3,9)	-	-	32	32 (5,2)
		Klebsiella pnemoniae	-	-	2	2 (0,3)	-	-	8	8 (1,3)
		Enterococcus	-	-	12	12 (2,0)	-	-	26	26 (4,2)
		Proteus mirabilis	-	-	1	1 (0,1)	-	-	-	-
		Pseudomonas aeroginosa	-	-	2	2 (0,3)	-	-	2	2 (0,3)
		Enterobacter	-	-	-	-	-	-	1	1 (0,2)
	POLİKLİNİK	Esherichia coli	1	1	170	172 (29,5)	2	3	181	186 (30,4)
		Klebsiella pnemoniae	-	-	39	39 (6,7)	-	1	30	31 (5,1)
		Enterococcus	-	1	61	62 (10,6)	-	-	47	47 (7,7)
		Proteus mirabilis	-	-	7	7 (1,2)	-	-	3	3 (0,5)
		Pseudomonas aeroginosa	-	-	-	-	-	-	1	1 (0,2)
		Enterobacter	-	-	5	5 (0,8)	-	-	1	1 (0,2)
ERKEK	SERVİS	Esherichia coli	-	-	27	27 (4,6)	-	-	24	24 (3,9)
		Klebsiella pnemoniae	-	-	13	13 (0,2)	-	-	15	15 (2,4)
		Enterococcus	-	-	28	28 (4,8)	-	-	20	20 (3,2)
		Proteus mirabilis	-	-	-	-	-	-	1	1 (0,2)
		Pseudomonas aeroginosa	-	-	6	6 (1,0)	-	-	4	4 (0,6)
		Enterobacter	-	-	3	3 (0,5)	-	-	1	1 (0,2)
	POLİKLİNİK	Esherichia coli	2	1	61	64 (10,9)	1	-	81	82 (13,4)
		Klebsiella pnemoniae	-	-	32	32 (5,4)	-	-	38	38 (6,2)
		Enterococcus	-	-	61	61 (10,5)	-	-	58	58 (9,5)
		Proteus mirabilis	-	-	6	6 (1,0)	-	-	1	1 (0,2)
		Pseudomonas aeroginosa	-	-	9	9 (1,5)	-	-	20	20 (3,2)
		Enterobacter	-	-	8	8 (1,3)	-	-	8	8 (1,3)
Toplam			3	3	576	582	3	4	603	610

Tablo 3: (devamı)

			2019			
			3-12	13-18	>18	Toplam n (%)
KADIN	SERVİS	Esherichia coli	-	-	27	27 (4,4)
		Klebsiella pnemoniae	-	-	13	13 (2,1)
		Enterococcus	-	-	15	15 (2,4)
		Proteus mirabilis	-	-	1	1 (0,16)
		Pseudomonas aeroginosa	-	-	2	2 (0,33)
		Enterobacter	-	-	1	1 (0,2)
	POLİKLİNİK	Esherichia coli	4	1	167	172 (28,4)
		Klebsiella pnemoniae	-	1	31	32 (5,2)
		Enterococcus	-	1	60	61 (10,0)
		Proteus mirabilis	-	-	3	3 (0,4)
		Pseudomonas aeroginosa	-	-	1	1 (0,2)
		Enterobacter	-	-	9	9 (1,4)
ERKEK	SERVİS	Esherichia coli	-	-	33	33 (5,4)
		Klebsiella pnemoniae	-	-	12	12 (1,9)
		Enterococcus	-	-	26	26 (4,3)
		Proteus mirabilis	-	-	2	2 (0,3)
		Pseudomonas aeroginosa	-	-	3	3 (0,4)
		Enterobacter	-	-	8	8 (1,3)
	POLİKLİNİK	Esherichia coli	1	1	66	68 (11,2)
		Klebsiella pnemoniae	-	-	26	26 (4,3)
		Enterococcus	-	-	64	64 (10,5)
		Proteus mirabilis	-	-	4	4 (0,6)
		Pseudomonas aeroginosa	-	-	5	5 (0,8)
		Enterobacter	-	-	16	16 (2,6)
Toplam			5	4	595	604

Tablo 4: Polikliniklere başvuran erişkin hastalardan izole edilmiş *E. coli* suşlarının antibiyotik direnç oranlarındaki değişim

Antibiyotik	Cinsiyet	2017		2018		2019		p*	Cramer V	p†
		Dirençli suş n (%)	Yapılan antibiyogram sayısı n (%)	Dirençli suş n (%)	Yapılan antibiyogram sayısı n (%)	Dirençli suş n (%)	Yapılan antibiyogram sayısı n (%)			
AMP	Kadın	130 (77,3)	168 (100,0)	107 (59,7)	179 (100,0)	105 (63,6)	165 (100,0)	0,73	0,156	0,73
	Erkek	38 (63,3)	60 (100,0)	63 (78,7)	80 (100,0)	51 (80,9)	63 (100,0)	0,065	0,132	0,065
AMC	Kadın	23 (13,6)	168 (100,0)	55 (30,7)	179 (100,0)	56 (33,9)	165 (100,0)	0,02	0,174	0,02
	Erkek	21 (35,5)	59 (100,0)	33 (40,7)	81 (100,0)	30 (47,6)	63 (100,0)	0,146	0,139	0,146
AK	Kadın	15 (8,9)	168 (100,0)	3 (1,6)	179 (100,0)	5 (2,9)	167 (100,0)	0,219	0,045	0,219
	Erkek	3 (5,0)	60 (100,0)	1 (1,2)	80 (100,0)	2 (3,03)	66 (100,0)	0,369	0,136	0,369
GEN	Kadın	21 (13,1)	160 (100,0)	23 (12,8)	179 (100,0)	25 (14,9)	167 (100,0)	0,379	0,062	0,379
	Erkek	12 (20,0)	60 (100,0)	24 (30,0)	80 (100,0)	9 (13,6)	66 (100,0)	0,205	0,115	0,205
FOF	Kadın	2 (1,2)	158 (100,0)	3 (1,7)	175 (100,0)	1 (0,6)	166 (100,0)	0,352	0,186	0,352
	Erkek	1 (1,8)	55 (100,0)	2 (2,6)	77 (100,0)	1 (1,5)	65 (100,0)	0,431	0,182	0,431
NIT	Kadın	4 (3,5)	112 (100,0)	7 (3,9)	176 (100,0)	3 (1,8)	160 (100,0)	0,853	0,028	0,853
	Erkek	3 (5,08)	59 (100,0)	9 (11,5)	78 (100,0)	1 (1,5)	66 (100,0)	0,355	0,102	0,355
ETP	Kadın	2 (1,1)	170 (100,0)	1 (0,5)	177 (100,0)	2 (1,2)	165 (100,0)	0,087	0,074	0,087
	Erkek	1 (1,6)	61 (100,0)	1 (1,2)	81 (100,0)	1 (1,5)	65 (100,0)	0,195	0,112	0,195
IPM	Kadın	0 (0,0)	170 (100,0)	1 (0,5)	180 (100,0)	1 (0,6)	165 (100,0)	0,066	0,082	0,066
	Erkek	0 (0,0)	61 (100,0)	2 (2,4)	81 (100,0)	1 (1,5)	65 (100,0)	0,306	0,102	0,306
CIP	Kadın	51 (30,0)	170 (100,0)	51 (28,3)	180 (100,0)	62 (37,3)	166 (100,0)	0,051	0,110	0,051
	Erkek	28 (45,9)	61 (100,0)	39 (48,1)	81 (100,0)	35 (53,8)	65 (100,0)	0,856	0,046	0,856

Tablo 4: (devamı)

Antibiyotik	Cinsiyet	2017		2018		2019		P	Cramer V	p†
		Dirençli suş n (%)	Yapılan antibiyogram sayısı n (%)	Dirençli suş n (%)	Yapılan antibiyogram sayısı n (%)	Dirençli suş n (%)	Yapılan antibiyogram sayısı n (%)			
LEV	Kadın	55 (34,2)	161 (100,0)	58 (33,9)	171 (100,0)	56 (35,0)	160 (100,0)	0,315	0,119	0,315
	Erkek	22 (36,6)	60 (100,0)	30 (50,8)	59 (100,0)	28 (48,2)	58 (100,0)	0,841	0,028	0,841
SXT	Kadın	52 (32,7)	159 (100,0)	56 (31,8)	176 (100,0)	47 (29,5)	159 (100,0)	0,391	0,068	0,391
	Erkek	18 (34,6)	52 (100,0)	25 (36,7)	68 (100,0)	16 (33,3)	48 (100,0)	0,677	0,80	0,677
CL	Kadın	22 (22,4)	98 (100,0)	28 (27,7)	101 (100,0)	36 (29,7)	121 (100,0)	0,258	0,055	0,258
	Erkek	21 (43,75)	48 (100,0)	38 (52,7)	72 (100,0)	24 (54,5)	44 (100,0)	0,341	0,096	0,341
CXM	Kadın	40 (23,5)	170 (100,0)	50 (27,7)	180 (100,0)	48 (28,7)	167 (100,0)	0,351	0,067	0,351
	Erkek	18 (29,5)	61 (100,0)	36 (45,0)	80 (100,0)	29 (43,9)	66 (100,0)	0,971	0,027	0,971
CFM	Kadın	19 (21,5)	88 (100,0)	23 (25,0)	92 (100,0)	28 (28,5)	98 (100,0)	0,129	0,081	0,129
	Erkek	21 (35,5)	59 (100,0)	33 (43,4)	76 (100,0)	26 (45,6)	57 (100,0)	0,622	0,045	0,622
CRO	Kadın	33 (19,5)	169 (100,0)	44 (24,7)	178 (100,0)	39 (23,9)	163 (100,0)	0,220	0,074	0,220
	Erkek	29 (47,5)	61 (100,0)	36 (45,0)	80 (100,0)	24 (43,6)	55 (100,0)	0,938	0,04	0,938
CAZ	Kadın	10 (25,0)	40 (100,0)	30 (50,0)	60 (100,0)	38 (47,5)	80 (100,0)	0,329	0,174	0,329
	Erkek	8 (40,0)	20 (100,0)	26 (61,9)	42 (100,0)	20 (62,5)	32 (100,0)	0,420	0,231	0,420
CTX	Kadın	16 (18,3)	87 (100,0)	23 (23,7)	97 (100,0)	25 (25,7)	97 (100,0)	0,245	0,061	0,245
	Erkek	22 (37,9)	58 (100,0)	37 (48,05)	77 (100,0)	28 (50,0)	56 (100,0)	0,469	0,07	0,469
FEP	Kadın	37 (21,7)	170 (100,0)	36 (20,0)	180 (100,0)	36 (21,8)	165 (100,0)	0,31	0,183	0,31
	Erkek	16 (26,7)	60 (100,0)	32 (39,5)	81 (100,0)	25 (39,06)	64 (100,0)	0,425	0,191	0,425

AMP: ampicilin, AMC: amoksisilin-klavunat, AK: amikasin, GEN: gentamisin, FOF: fosfomisin, NIT: nitrofurantoin, ETP: ertapenem, IPM: imipenem, MEM: meropenem, CIP: siprofloksasin, LEV: levofloksasin, SXT: trimetoprim-sulfametoksazol, CL: sefalekssin, CXM: sefuroksim, CFM: sefiksim, CRO: seftriakson, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, FEP: sefepim.

*Ki-Kare p† Cramer V değerinin anlamlılık düzeyi

■ : direnç oranlarının %20'nin altında tespit edildiği antibiyotikleri işaret etmektedir.

Tablo 5: Yataklı servislerde tedavi gören erişkin hastalardan izole edilmiş *E. coli* suşlarının antibiyotik direnç oranlarındaki değişim

Antibiyotik	Cinsiyet	2017		2018		2019		p	Cramer V	p†
		Dirençli suş n (%)	Yapılan antibiyogram sayısı n (%)	Dirençli suş n (%)	Yapılan antibiyogram sayısı n (%)	Dirençli suş n (%)	Yapılan antibiyogram sayısı n (%)			
AMP	Kadın	13 (61,9)	21 (100,0)	22 (71,0)	31 (100,0)	16 (64,0)	25 (100,0)	0,005	0,12	0,005
	Erkek	18 (69,2)	26 (100,0)	18 (78,2)	23 (100,0)	24 (80,0)	30 (100,0)	0,24	0,1	0,24
AMC	Kadın	6 (27,3)	22 (100,0)	12 (37,5)	32 (100,0)	8 (29,6)	27 (100,0)	0,056	0,2	0,056
	Erkek	10 (38,5)	26 (100,0)	13 (54,1)	24 (100,0)	15 (46,9)	32 (100,0)	0,226	0,19	0,226
AK	Kadın	1 (4,5)	22 (100,0)	1 (3,2)	31 (100,0)	0 (0,0)	26 (100,0)	0,541	0,03	0,541
	Erkek	1 (3,7)	27 (100,0)	0 (0,0)	23 (100,0)	1 (3,2)	31 (100,0)	0,281	0,08	0,281
GEN	Kadın	5 (21,7)	23 (100,0)	6 (18,8)	32 (100,0)	6 (22,2)	27 (100,0)	0,372	0,72	0,372
	Erkek	7 (26,9)	26 (100,0)	6 (25,0)	24 (100,0)	6 (19,4)	31 (100,0)	0,691	0,57	0,691
FOF	Kadın	2 (9,5)	21 (100,0)	2 (6,7)	30 (100,0)	2 (7,7)	26 (100,0)	0,564	0,2	0,564
	Erkek	2 (8,0)	25 (100,0)	1 (4,5)	22 (100,0)	2 (6,5)	31 (100,0)	0,212	0,12	0,212
NIT	Kadın	1 (4,5)	22 (100,0)	2 (6,7)	30 (100,0)	1 (4,0)	25 (100,0)	0,832	0,03	0,832
	Erkek	2 (8,0)	25 (100,0)	1 (4,8)	21 (100,0)	3 (9,4)	32 (100,0)	0,536	0,07	0,536
ETP	Kadın	1 (4,3)	23 (100,0)	0 (0,0)	32 (100,0)	0 (0,0)	26 (100,0)	0,21	0,09	0,21
	Erkek	1 (3,7)	27 (100,0)	1 (4,3)	23 (100,0)	1 (3,0)	33 (100,0)	0,237	0,09	0,237
IPM	Kadın	1 (4,3)	23 (100,0)	1 (3,2)	31 (100,0)	1 (4,0)	25 (100,0)	0,348	0,102	0,348
	Erkek	1 (3,7)	27 (100,0)	1 (4,3)	23 (100,0)	0 (0,0)	30 (100,0)	0,532	0,09	0,532
CIP	Kadın	10 (45,6)	22 (100,0)	14 (46,7)	30 (100,0)	11 (44,0)	25 (100,0)	0,324	0,125	0,324
	Erkek	13 (48,1)	27 (100,0)	16 (72,7)	22 (100,0)	20 (62,5)	32 (100,0)	0,07	0,2	0,07

Tablo 5: (devamı)

Antibiyotik	Cinsiyet	2017		2018		2019		p*	Cramer V	p†
		Dirençli suş n (%)	Yapılan antibiyogram sayısı n (%)	Dirençli suş n (%)	Yapılan antibiyogram sayısı n (%)	Dirençli suş n (%)	Yapılan antibiyogram sayısı n (%)			
LEV	Kadın	11 (50,0)	22 (100,0)	8 (44,4)	18 (100,0)	16 (59,3)	27 (100,0)	0,642	0,15	0,642
	Erkek	14 (56,0)	25 (100,0)	11 (64,7)	17 (100,0)	21 (63,6)	33 (100,0)	0,063	0,162	0,063
SXT	Kadın	8 (40,0)	20 (100,0)	14 (43,8)	32 (100,0)	13 (48,1)	27 (100,0)	0,19	0,09	0,19
	Erkek	11 (47,8)	23 (100,0)	12 (50,0)	24 (100,0)	14 (42,4)	33 (100,0)	0,781	0,04	0,781
CL	Kadın	8 (42,1)	19 (100,0)	8 (42,1)	19 (100,0)	13 (52,0)	25 (100,0)	0,15	0,09	0,15
	Erkek	8 (50,0)	16 (100,0)	8 (50,0)	16 (100,0)	17 (53,1)	32 (100,0)	0,752	0,017	0,752
CXM	Kadın	10 (43,5)	23 (100,0)	14 (45,2)	31 (100,0)	7 (43,8)	16 (100,0)	0,08	0,089	0,08
	Erkek	14 (58,3)	24 (100,0)	13 (56,5)	23 (100,0)	18 (54,5)	33 (100,0)	0,815	0,04	0,815
CFM	Kadın	7 (38,9)	18 (100,0)	8 (40,0)	20 (100,0)	11 (44,0)	25 (100,0)	0,382	0,05	0,382
	Erkek	10 (47,6)	21 (100,0)	8 (53,3)	15 (100,0)	16 (48,5)	33 (100,0)	0,763	0,01	0,763
CRO	Kadın	8 (34,8)	23 (100,0)	13 (40,6)	32 (100,0)	13 (48,1)	27 (100,0)	0,098	0,08	0,098
	Erkek	12 (44,4)	27 (100,0)	13 (54,2)	24 (100,0)	16 (50,0)	32 (100,0)	0,73	0,06	0,73
CAZ	Kadın	4 (33,3)	12 (100,0)	3 (27,3)	11 (100,0)	4 (80,0)	5 (100,0)	0,1	0,406	0,1
	Erkek	6 (42,9)	14 (100,0)	6 (40,0)	15 (100,0)	5 (83,3)	6 (100,0)	0,12	0,412	0,12
CTX	Kadın	6 (42,9)	14 (100,0)	7 (36,8)	19 (100,0)	13 (50,0)	26 (100,0)	0,16	0,07	0,16
	Erkek	10 (55,6)	18 (100,0)	7 (50,0)	14 (100,0)	17 (53,1)	32 (100,0)	0,53	0,04	0,53
FEP	Kadın	8 (36,4)	22 (100,0)	11 (36,7)	30 (100,0)	11 (42,3)	26 (100,0)	0,62	0,21	0,62
	Erkek	9 (34,6)	26 (100,0)	9 (39,1)	23 (100,0)	14 (45,2)	31 (100,0)	0,09	0,22	0,09

AMP: ampisilin, AMC: amoksisilin-klavunat, AK: amikasin, GEN: gentamisin, FOF: fosfomisin, NIT: nitrofurantoin, ETP: ertapenem, IPM: imipenem, MEM: meropenem, CIP: siprofloksasin, LEV: levofloksasin, SXT: trimetoprim-sulfametoksazol, CL: sefalekssin, CXM: sefuroksim, CFM: sefiksim, CRO: seftriakson, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, FEP: sefepim.

*Ki-Kare p†: Cramer V değerinin anlamlılık düzeyi

 Enç oranlarının %20'nin altında tespit edildiği antibiyotikleri işaret etmektedir.

Tablo 6: Erişkin yaş grubundan izole edilen *E. Coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretme özelliklerinin yıllara göre değişimi

			2017	2018	2019	Toplam	p*
KADIN	SERVİS	GSBL** pozitif n, (%)	8 (34,8)	13 (40,6)	10 (37,0)	31 (37,8)	0,68
		GSBL negatif n, (%)	15 (65,2)	19 (59,4)	17 (63,0)	51 (62,2)	
		Toplam n, (%)	23 (100,0)	32 (100,0)	27 (100,0)	82 (100,0)	
	POLİKLİNİK	GSBL Pozitif n, (%)	30 (17,6)	39 (21,5)	35 (21,0)	104 (20,1)	0,785
		GSBL Negatif n, (%)	140 (82,4)	142 (78,5)	132 (79,0)	414 (79,9)	
		Toplam n, (%)	170 (100,0)	181 (100,0)	167 (100,0)	518 (100,0)	
ERKEK	SERVİS	GSBL pozitif n, (%)	12 (44,4)	13 (54,2)	15 (45,5)	40 (47,6)	0,678
		GSBL negatif n, (%)	15 (55,6)	11 (45,8)	18 (54,5)	44 (52,4)	
		Toplam n, (%)	27 (100,0)	24 (100,0)	33 (100,0)	84 (100,0)	
	POLİKLİNİK	GSBL pozitif n, (%)	24 (39,3)	38 (46,9)	26 (39,4)	88 (42,3)	0,683
		GSBL negatif n, (%)	37 (60,7)	43 (53,1)	40 (60,6)	120 (57,7)	
		Toplam n, (%)	61 (100,0)	81 (100,0)	66 (100,0)	208 (100,0)	

* Ki-Kare

** GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ZBEÜ SUAM'ın Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2017-2019 seneleri arasında polikliniklere ayaktan başvuran veya servislerde yatarak tedavi gören hastalardan alınan idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının aminoglikozid, beta laktam, florokinolon, karbapenem ve sülfametoksazol grubu antibiyotiklere karşı gösterdikleri direnç paternleri değerlendirilmiştir. İzole edilen *E. coli* suşlarının GSBL üretme sıklıkları da incelenmiştir.

Çalışmamızda preterm/term yenidoğanlar, infant, çocuk ve adolesan yaş grubundaki hastalardan izole edilen *E. coli* izolatlarının sayısı istatistiksel analiz yapılabilmesine imkan verecek sayıda değildir. Bu nedenle çalışmamızın bulguları bahis edilen yaş grubundaki bireylerin idrar yolu enfeksiyonlarında etken olabilecek *E. coli* suşlarının direnç profillerini tahmin etmekte kullanılamayacaktır. Çalışmamızın bulguları sadece bölgesel olarak erişkin bireylerden izole edilen *E. coli* izolatlarının direnç profilleri konusunda bilgi verecek niteliktedir.

Çalışmamız, hastane kökenli suşlar üzerinde yapıldığından, bulgularımızın toplum kökenli İYE'den izole edilen *E. coli* suşlarına ait direnç özellikleri konusunda genellenebilir olması da mümkün değildir. Ayrıca otomasyon sistemimiz İYE'deki risk faktörlerine ait bireysel özellikleri, tekrarlayan antibiyotik kullanıma durumunu, komplike İYE olma/olmama durumunu ve direnç düzeyi yüksek bölgelere seyahat etmiş olma/olmama durumunu belirleyecek şekilde veri sunabilecek özellikte değildir. Bu da çalışma bulgularının sınırlılıkları arasında dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızda İYE, beklenildiği üzere daha çok kadın bireylerde görülmüştür. Literatüre göre İYE yenidoğan dönemi ve erken infant döneminde erkeklerde daha sık görülürken, ileri yaşlarda kız çocukları ve erişkin kadınlarda daha çok görülmektedir (140, 141). Bulgularımız bu bakımdan literatürle uyumludur.

Çalışmamızda İYE tanısı düşünülerek istenen tüm idrar kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizma %50,3 oran ile *E. coli* olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de ve dünyada yapılmış çeşitli araştırmalarda polikliniğe başvuran veya yatarak tedavi gören hastaların idrar yolu enfeksiyonlarında en sık rastlanan etken %50-90 oranında *E. coli*

olduğu bildirilmektedir (5-7, 12, 13, 72, 142). Bizim çalışmamızda da en sık izole edilen İYE etkeni *E. coli* olarak tespit edilmiştir.

Poliklinikten istenmiş idrar kültürlerinden elde edilen *E. coli* suşlarının aminoglikozid, FOF, NIT ve karbapenemlere direnci çalışma süresince %20'nin altında seyretmiştir. Sadece GEN direnci erkek poliklinik hastalarımızda 2017 ve 2018 yıllarında %20'nin üzerinde bulunmuştur. 2019 yılında ise GEN direnci erkeklerde %13,6 oranındaydı. Çalışma süresince beta laktamlar, florokinolonlar ve SXT'ye karşı poliklinik hastalarından üretilen *E. coli* izolatlarında sürekli olarak %20'nin üzerinde seyretmiştir. Poliklinik hastalarımızdan elde ettiğimiz bu bulgular ülkemizde ve dünyada yapılmış olan çalışmalarla uyum içindeydi (3, 39, 125, 131, 141). Daha önce merkezimizde yapılmış olan üç çalışmada da benzer direnç oranları görülmüştür (143-145).

Ülkemizde ve dünyada İYE'de izole edilen *E. coli* suşlarının AMP direnci %50'nin üzerindedir (27, 39, 130). Çilburunoğlu ve ark. yaptığı çalışmada (131) *E. coli* suşlarına karşı AMP direnci %75,80, Avcıoğlu ve ark. yaptığı çalışmada (3) AMP direnci %81, Bijapur ve ark. yaptığı çalışmada (132) AMP direnci %91,66 ve Sierra-Diaz ve ark. yaptığı çalışmada (133) ise AMP direnci %77,47 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da AMP direnci tüm yaş gruplarında %50'nin üzerinde olup İYE'nin ampirik tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

İYE'den izole edilmiş *E. coli* izolatlarının AMC direnci ülkemizde %40 olmasına rağmen Avrupa ülkelerinde %4 düzeyindedir (121). Çalışmamızda ise AMC direnci, erişkin poliklinik hastalarında %30'un üzerindedir. Yalnızca 2017 yılında kadınlarda %13,6 oranında direnç izlendi. Yataklı servislerde ise direnç oranı hem kadın hem erkeklerde %27'nin üzerindedir. AMC, merkezimizde takip edilen polikliniğe başvuran ve serviste yatan hastalarda İYE'nin ampirik tedavisinde ilk seçenekler arasında düşünülmemesi gereken ajanlardandır.

Ülkemizde İYE'den izole edilen *E. coli* izolatlarının AK direnci %10-19 olarak bildirilmektedir (121). Çilburunoğlu ve ark. yaptığı çalışmada ise (131) AK direnci %0,6 ve Bozkır ve ark. yaptığı çalışmada (130) da AK direnci %2,2 saptanmıştır. Çalışmamızda servislerde ve polikliniklerde tanı almış erişkinlerden izole edilmiş olan *E. coli* suşlarının AK direnci %10'un altındadır. Bu yüzden AK, merkezimizde takip

edilen ayaktan başvuran ve yatan hastalarda İYE'nin ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak akla gelebilir.

Çalışmamızda kadın poliklinik hastalarında GEN direnci %20'nin altında, erkek poliklinik hastalarında ise %20'nin üzerinde seyretmiştir. Bu nedenle GEN kadın poliklinik hastalarının İYE tedavi seçenekleri arasında ilk sırada düşünülebilir. Ancak erkek hastalar için daha geri planda kalmaktadır. Yataklı servislerde ise hem kadın hem erkeklerde GEN direnci %20'nin üzerindedir. 2018'de kadınlardaki GEN direnci %18,8, 2019'da ise erkeklerdeki GEN direnci %19,4'tür. Bu oranlar dikkate alındığında yatan hastaların ampirik İYE tedavisinde merkezimiz bakımından GEN daha geri planda kalmaktadır.

Ülkemizde İYE'den izole edilen *E. coli* izolatlarının FOF direnci poliklinik ve yatan servis hastalarında %0-4 arasında bildirilmektedir (146). Yüksek ve ark. yaptığı çalışmada (125) da %20'den düşük direnç oranı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise polikliniklere başvuran erişkin hastalardan üretilen *E. coli* suşları hem kadın hem erkeklerde %3'ün altında FOF direnci göstermektedir.

Ülkemizde *E. coli* izolatlarının NIT direnci ortalama %11'dir (121). Yüksek ve ark. yaptığı çalışmada (125) NIT'e karşı duyarlılık %96,2 oranında saptanmıştır. Ülkemizde farklı merkezlerde yapılan türlü çalışmalarda da *E. coli*'nin NIT duyarlılık oranları %61,1 ile %97 arasında bildirilmiştir (126-128). Almanya, Litvanya, Finlandiya, Polonya, Rusya ve İsveç'te yapılan çok merkezli bir çalışmada ise *E. coli* suşlarında NIT'e karşı duyarlılık %98,8 bildirilmiştir (129). Çalışmamızda polikliniklere ayaktan başvuran ve yatan hasta servislerinde takip edilen erişkin hastalardan üretilen *E. coli* suşlarının NIT direnci kadın ve erkeklerde %11,5'in altında seyretmiştir. Merkezimizde yapılmış önceki çalışmalar da bu bulgumuzu desteklemektedir (143-145). Merkezimizde, poliklinik hastalarında halen FOF ve NIT ilk seçenek antimikrobiyaller arasındadır. Yatarak tedavi gören hastalarda ve erkeklerde *E. coli* suşları NIT ve FOF'a duyarlı olsa da bu tür hasta popülasyonunda, komplikasyonlu İYE daha ön planda yer aldığı için doku penetrasyonu düşük olan bu ajanlar tercih edilmemelidir. Ancak polikliniğe başvuran kadın hastaların tedavisinde FOF ve NIT ön planda düşünülebilir.

Ülkemizde İYE'den izole edilmiş olan *E. coli* izolatlarının karbapenem dirençleri %1.5 dolaylarında bildirilmektedir (134). Bozkır ve ark. yaptığı bir çalışmada suşların tamamı karbapenem olan meropeneme karşı duyarlı olarak belirlenirken, imipeneme karşı %1,48 oranında direnç saptanmıştır (130). Avcıoğlu ve Behçet'in ise Bolu'da yaptıkları çalışmada imipeneme karşı %98 oranında duyarlılığı saptanmıştır (3). Çalışmamızda erişkinlerde polikliniğe başvuran ve yatan hastalardan izole edilen *E. coli* izolatlarının karbapenem (ETP, IPM) dirençleri %5'in altında seyretmiştir.

Florokinolonlar, geniş spektrumlu ajanlar olmaları, biyoyararlanımlarının yüksek olması, ve üriner sistemde yüksek konsantrasyonlara ulaşmaları nedeniyle İYE tedavisinde sık kullanılan antimikrobiyal ajanlardandır (146). Florokinolon direnci ülkemizde %25 olarak bildirilmektedir (121). Çalışmamızda CIP direnci polikliniklere başvuran erişkin hastalarda %25'in üzerinde, yatan hasta servislerinde tedavi gören erişkinlerde ise %44'ün üzerinde seyretmektedir.

Ülkemizde İYE olan bireylerden izole edilen *E. coli* suşlarının SXT direnci polikliniğe ayaktan başvuran ve yatan hastalarda ortalama %50 olarak bildirilmektedir (121). Bizim çalışmamızda SXT direnci ayaktan takip edilen erişkin hastalarda %29-34, yatan erişkin hastalarda %40-50 arasında tespit edilmiştir. SXT için erişkin kadın hastalar üzerinde yapılmış çalışmalar sonucunda, lokal direnç oranının %20'yi geçtiği durumlarda İYE ampirik tedavisinde SXT'nin önerilmemesi gerektiği bildirilmektedir (97). Merkezimizde erişkin yaş grubunda ayaktan veya yatarak tedavi gören hastaların hiçbirinde, İYE'nin ampirik tedavisinde SXT kullanılması uygun görünmemektedir.

Ülkemizde *E. coli* suşlarının CXM direnci %25 olarak bildirilmektedir (121). Yüksek ve ark. yaptığı çalışmada (125) CXM karşı %64,47 duyarlılık saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise polikliniğe başvuran erişkin hastalarda CXM direnci %23-45 arasında, yatan erişkin hastalarda ise CXM direnci %43-58 arasında bulunmuştur. Ülkemizde *E. coli* izolatlarının CRO direnci ayaktan tedavi gören hastalarda %9, yatarak tedavi gören hastalarda %15'dir (121). Çalışmamızda, polikliniklerde değerlendirilmiş erişkin hastalarda CRO direnci %19-47 arasında, yatan hastalarda ise %34-54 arasında tespit edilmiştir.

Ülkemizde FEP'e karşı direnç genel popülasyonda ortalama %15'tir (121). Yüksek ve ark. yaptığı çalışmada (125) CXM karşı %73,67 duyarlılık saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise polikliniğe başvuran erişkin hastalarda FEP direnci %20-39 arasında bulunmuştur. Yataklı serviste tedavi gören erişkin hastalarda FEP direnç düzeyi %34-45 arasında bulunmuştur.

Çalışmamızda erişkin kadın hastalardan yatan hasta servislerinde izole edilmiş olan *E. coli* izolatları %38 oranında, polikliniklerde izole edilmiş izolatlar ise %20 oranında GSBL üretmektedirler. Erişkin erkeklerden yatan hasta servislerinde izole edilmiş olan *E. coli* izolatları %47, polikliniklerde izole edilmiş olan izolatlar ise %42 oranında GSBL üretmektedirler. GSBL üretimi açısından dünya geneline bakıldığında 2010 öncesi ve 2010'dan sonraki son 10 yıl içerisinde GSBL oranlarının arttığı gözlenmiştir. Ülkemizde *E. coli* suşlarının GSBL üretme sıklığı %8-13,1'den %24 oranına yükselmiştir. Güney Asya ülkelerinde %27,1'den %33,2'ye, Uzakdoğu Asya'da %4,8-7,5'dan %7,6-10,7'ye, Birleşik Krallık'ta %4,6'dan %6,6 oranına, Fransa'da %1,1'den %3,3 oranına, İspanya'da %2,4-18,2'den %8,9-23,69 oranına yükselmiştir (135). Mısır'da ise GSBL üreten *E. coli* suşlarının oranı %59,7 olarak saptanmıştır (136). Yapılan çalışmalar sonucu tüm dünyada GSBL üreten *E. coli* suşlarında artış görülmektedir (137, 138). Çalışmamızda, 2017 ile 2019 yılları arasında erişkin hastalardan izole edilmiş *E. coli* suşlarının GSBL üretme özelliklerinde anlamlı bir artış izlenmemiştir.

GSBL üreten *E. coli* suşlarının ampirik tedavide kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı daha yüksek direnç gösterdikleri bilinmektedir. Bu nedenle GSBL pozitif suşlarla oluşan İYE'lerin ampirik tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanların seçiminde GSBL üretme sıklığındaki değişime ve bölgesel direnç düzeylerine dikkat edilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak merkezimizde izole edilen *E. coli* izolatlarının AK, FOF, NIT ve karbapenemlere karşı direnç oranları düşük olup bu ajanlar İYE'nin ampirik tedavisinde diğer ajanlara göre daha öncelikli olarak değerlendirilecek antimikrobiyallerdir. Çalışmamızda üç yıllık süre içerisinde antimikrobiyal direnç oranlarında anlamlı bir artış izlenmemiştir. Sefalosporinlere, florokinolonlara ve SXT'ye karşı %20'nin üzerinde direnç bulunması nedeniyle bu antibiyotikler İYE'nin

ampirik tedavisinde öncelikli olarak düşünülmemelidirler. Merkezimizde izole edilen *E. coli* suşlarının GSBL üretme sıklığı yatan hastalarda Türkiye ortalamasının üzerinde izlenmiştir. Bu nedenlerle İYE'nin tedavisinde idrar kültür ve antibiyogram sonuçlarının dikkate alınması ve takip edilmesi gereklidir.



6. SONUÇ

1- E. coli izolatları erişkin hastalarda beklendiği üzere daha çok kadın hastalardan elde edilmiştir.

2- Çalışmamızda da en sık rastlanan İYE etkeni E. coli'dir (%50,3).

3- Çalışmamızda E. coli izole edilme sıklığı ülke (%50-73) ve dünya (%50-73) genelindeki çalışmalarda bildirilen sıklık oranları ile uyumlu bulunmuştur.

4- Erişkin hastalarımızda AMP direnci %50'nin üzerinde olup merkezimizde İYE'nin ampirik tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

5- Erişkin hastalarımızda AMC direnci %25'in üzerinde olup merkezimizde İYE'nin ampirik tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

6- Ayaktan ve yatan hastalarda AK direnci %10'un altında olup merkezimizde İYE'nin ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak değerlendirilmesi mümkündür.

7- Erişkinlerde FOF direnci %10'un altında olup merkezimizde komplikasyonsuz akut sistitin ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak değerlendirilmesi mümkündür.

8- Erişkinlerde NIT direnci %10'un altında olup merkezimizde komplikasyonsuz akut sistitin ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak değerlendirilmesi mümkündür.

9- Erişkinlerde karbapenem direnci %10'un altında olup merkezimizde komplikasyonlu akut İYE'nin ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak değerlendirilmesi mümkündür.

10- Erişkin yaş grubundaki hastalarımızda florokinolon direnci %20'nin üzerinde olup merkezimizde İYE'nin ampirik tedavisinde florokinolon kullanılması önerilmemektedir.

11- Erişkin hastalarımızda SXT direnci %20'nin üzerinde olup merkezimizde İYE'nin ampirik tedavisinde SXT kullanılması önerilmemektedir.

12- Erişkin hastalarımızda sefalosporin direnci %20'nin üzerinde olup merkezimizde İYE'nin ampirik tedavisinde sefalosporin kullanılması önerilmemektedir.

13- Merkezimizde izole edilen E. coli suşlarının GSBL üretme sıklığı Türkiye ortalaması ile benzer düzeydedir.



7. KAYNAKÇA

1. Ironmonger D, Edeghere O, Gossain S, Hawkey PM. Use of antimicrobial resistance information and prescribing guidance for management of urinary tract infections: survey of general practitioners in the West Midlands. *BMC infectious diseases*. 2016;16 (1):1-6.
2. Price TK, Dune T, Hilt EE, Thomas-White KJ, Kliethermes S, Brincat C, et al. The clinical urine culture: enhanced techniques improve detection of clinically relevant microorganisms. *Journal of clinical microbiology*. 2016;54 (5):1216-22.
3. 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.
4. Hooton TM, Gupta K. Acute complicated cystitis and pyelonephritis. *Up-to-Date* March. 2016.
5. Mengeloğlu FZ, Demircan F, Oduncu MK. İdrar Kültürlerinden Soyutlanan *Escherichia Coli* İzolatlarının Fosfomisine Karşı İn-vitro Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. *Ankem Derg*. 2011;25 (2):99-102.
6. Tarchouna M, Ferjani A, Ben-Selma W, Boukadida J. Distribution of uropathogenic virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17 (6):e450-e3.
7. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, Karabel M, Karabel D, Odemis E, et al. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empirical therapy in Turkish children for the years 2000–2006. *International urology nephrology*. 2009;41 (4):953-7.
8. Björkman I, Berg J, Viberg N, Stålsby Lundborg C. Awareness of antibiotic resistance and antibiotic prescribing in UTI treatment: a qualitative study among primary care physicians in Sweden. *Scandinavian journal of primary health care*. 2013;31 (1):50-5.
9. Vital PG, Zara ES, Paraoan CEM, Dimasupil M, Angela Z, Abello JJM, et al. Antibiotic resistance and extended-spectrum Beta-Lactamase production of *Escherichia coli* isolated from irrigation waters in selected urban farms in metro Manila, Philippines. *Water*. 2018;10 (5):548.
10. Süzük S, Kaşkatepe B, Avcıküçük H, Aksaray S, Başustaoğlu A. CLSI'dan EUCAST'e geçişte üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bül*. 2015;49 (4):494-501.
11. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology E-book*: Elsevier Health Sciences; 2020.

12. Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33 (4):342-4.
13. Ismaili K, Lolín K, Damry N, Alexander M, Lepage P, Hall M. Febrile urinary tract infections in 0-to 3-month-old infants: a prospective follow-up study. *The Journal of pediatrics*. 2011;158 (1):91-4.
14. Levy I, Comarsca J, Davidovits M, Klinger G, Sirota L, Linder N. Urinary tract infection in preterm infants: the protective role of breastfeeding. *Pediatric Nephrology*. 2009;24 (3):527-31.
15. Nowell L, Moran C, Smith PB, Seed P, Alexander BD, Cotten CM, et al. Prevalence of renal anomalies after urinary tract infections in hospitalized infants less than 2 months of age. *Journal of Perinatology*. 2010;30 (4):281-5.
16. Eliakim A, Dolfin T, Korzets Ze, Wolach B, Pomeranz A. Urinary tract infection in premature infants: the role of imaging studies and prophylactic therapy. *Journal of Perinatology*. 1997;17 (4):305-8.
17. Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, Castillo H, Glasgow TS, Daly J, et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics*. 2003;111 (5):964-8.
18. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2019 (4).
19. Saldüz ZİY, Yigit Ö. İdrar Yolu Enfeksiyonlu Çocuklardan İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıkları/Antibiotic Susceptibility of Bacteria Isolated From Children with Urinary Tract Infection. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2010;4 (4):138.
20. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *New England Journal of Medicine*. 2003;348 (3):195-202.
21. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27 (4):302-8.
22. Swerkersson S, Jodal U, Åhrén C, Hansson S. Urinary tract infection in small outpatient children: the influence of age and gender on resistance to oral antimicrobials. *European journal of pediatrics*. 2014;173 (8):1075-81.
23. Kolaylı F. Üriner sistem enfeksiyonlarında etken patogeneze ve mikrobiyolojik tanı. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics*. 2010;3 (3):8-18.
24. Lane MC, Mobley HL. Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney. *Kidney international*. 2007;72 (1):19-25.

25. Roth N, Russell D. Urinary tract infections in men in a primary care population. *Australian family physician*. 2001;30 (2).
26. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. *Principles practice of infectious diseases*. 2005;1:875-905.
27. Yakubov R, van den Akker M, Machamad K, Hochberg A, Nadir E, Klein A. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause childhood community-acquired urinary tract infections in central Israel. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017;36 (1):113-5.
28. Bachur R. Nonresponders: prolonged fever among infants with urinary tract infections. *Pediatrics*. 2000;105 (5):e59-e.
29. Oreskovic NM, Sembrano EU. Repeat urine cultures in children who are admitted with urinary tract infections. *Pediatrics*. 2007;119 (2):e325-e9.
30. Marquez L, Palazzi DL. Antibiotic Treatment for Febrile Urinary Tract Infection: The Clock Is Ticking. *JAMA pediatrics*. 2016;170 (9):834-5.
31. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, et al. Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring. *JAMA pediatrics*. 2016;170 (9):848-54.
32. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18 (2):417-22.
33. Shaikh N, Hoberman A, Hum SW, Alberty A, Muniz G, Kurs-Lasky M, et al. Development and validation of a calculator for estimating the probability of urinary tract infection in young febrile children. *JAMA pediatrics*. 2018;172 (6):550-6.
34. Hewitt IK, Zucchetta P, Rigon L, Maschio F, Molinari PP, Tomasi L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics*. 2008;122 (3):486-90.
35. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics*. 2007;120 (4):e922-8.
36. Yilmaz R. Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Yaklaşım. *Chronicles of Precision Medical Researchers*. 2020;1 (2):56-63.
37. Jakobsson B, Esbjörner E, Hansson S, Association SPN. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics*. 1999;104 (2):222-6.
38. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *The Journal of urology*. 2013;190 (1):222-7.

39. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2016;352.
40. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Archives of disease in childhood*. 2003;88 (5):444-5.
41. Allen UD, MacDonald N, Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to " first-line" antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *Cmaj*. 1999;160 (10):1436-40.
42. Ismaili K, Wissing KM, Lolin K, Le PQ, Christophe C, Lepage P, et al. Characteristics of first urinary tract infection with fever in children: a prospective clinical and imaging study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30 (5):371-4.
43. Tamma PD, Sklansky DJ, Palazzi DL, Swami SK, Milstone AM. Antibiotic susceptibility of common pediatric uropathogens in the United States. *Clinical infectious diseases*. 2014;59 (5):750-2.
44. Bryce A, Costelloe C, Wootton M, Butler CC, Hay AD. Comparison of risk factors for, and prevalence of, antibiotic resistance in contaminating and pathogenic urinary *Escherichia coli* in children in primary care: prospective cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73 (5):1359-67.
45. Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, Emre S, Fischbach M, Harambat J, et al. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *European journal of pediatrics*. 2015;174 (6):783-90.
46. Raman G, McMullan B, Taylor P, Mallitt K-A, Kennedy SE. Multiresistant *E. coli* urine infections in children: a case-control study. *Archives of disease in childhood*. 2018;103 (4):336-40.
47. Aşgın N, Çakmaklıoğulları EK. In-vitro antibiotic resistance profile of *E. coli* strains isolated from community-acquired paediatric urinary tract infections in Karabük province. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2017;7 (3):241-5.
48. Denk A, Sağmak Tartar A. İdrar kültürlerinden izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*. 2015;29 (2):51-5.
49. Yavaşcan Ö, Sözen G, Kara OD, Çetin N, Aksu N. Çocuklarda idrar yolu infeksiyonu etkenleri ve antibiyotik direnci. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi*. 2005;15 (1):37-43.
50. Konca C, Tekin M, Uckardes F, Akgun S, Almis H, Bucak IH, et al. Antibacterial resistance patterns of pediatric community-acquired urinary infection: Overview. *Pediatrics international*. 2017;59 (3):309-15.

51. Dunder D, Willke A, Sonmez-Tamer G. İdrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Klimik Derg.* 2008;21 (1):7-11.
52. Kömürlüoğlu A, Aykaç K, Özsürekeçi Y, Başaranoğlu ST, Bıçakçıgil A, Liste Ü, et al. Gram negatif idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik direnç dağılımı: Tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2018;12 (1):10-7.
53. Yaşar A, Yaşar B, Özkan EA, Savcı Ü. Yozgat Yöresi Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonuna En Sık Sebep Olan Etkenler Ve Antibiyotik Dirençleri The Most Common Factors that Cause Childhood Urinary Tract Infection in Yozgat Region and Antibiotic Resistance. *Bozok Tıp Dergisi.* 2018;8 (2):53-8.
54. Topal Y. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu: güncel veriler eşliğinde bir değerlendirme. *Ortadoğu Tıp Dergisi.* 2018;10 (1):26-33.
55. Çoban B, Ülkü N, Kaplan H, Topal B, Erdoğan H, Baskın E. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik dirençlerinin beş yıllık değerlendirmesi. *Türk Pediatri Ars.* 2014;49:124-9.
56. Yel S, Pınarbaşı AS, Sağıroğlu P, Atalay MA, İpekten F, Dursun İ. Anlamlı Bakteriürde Antibiyotik Direnç Durumu: Çocuk Nefroloji Merkezinde Son Durum Nedir? *Klimik Journal/Klimik Dergisi.* 2020;33 (1).
57. Flor-de-Lima F, Martins T, Teixeira A, Pinto H, Botelho-Moniz E, Caldas-Afonso A. Etiological agents and antimicrobial susceptibility in hospitalized children with acute pyelonephritis. *Acta medica portuguesa.* 2015;28 (1):15-20.
58. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics.* 1999;104 (1):79-86.
59. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014 (7).
60. Neuhaus TJ, Berger C, Buechner K, Parvex P, Bischoff G, Goetschel P, et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. *European journal of pediatrics.* 2008;167 (9):1037-47.
61. Bonsu BK, Shuler L, Sawicki L, Dorst P, Cohen DM. Susceptibility of recent bacterial isolates to cefdinir and selected antibiotics among children with urinary tract infections. *Academic emergency medicine.* 2006;13 (1):76-81.
62. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Ivanova A, Gotman N, Chesney RW, et al. Predictors of antimicrobial resistance among pathogens causing urinary tract infection in children. *The Journal of pediatrics.* 2016;171:116-21.
63. Nelson CP, Hoberman A, Shaikh N, Keren R, Mathews R, Greenfield SP, et al. Antimicrobial resistance and urinary tract infection recurrence. *Pediatrics.* 2016;137 (4).

64. Selekmán RE, Shapiro DJ, Boscardin J, Williams G, Craig JC, Brandström P, et al. Uropathogen resistance and antibiotic prophylaxis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142 (1).
65. Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatric nephrology*. 2014;29 (6):1053-8.
66. Investigators RT. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *New England Journal of Medicine*. 2014;370 (25):2367-76.
67. Hom J. Are oral antibiotics equivalent to intravenous antibiotics for the initial management of pyelonephritis in children? *Paediatrics child health* 2010;15 (3):150-2.
68. Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. 2011;128 (3):595-610.
69. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA pediatrics*. 2014;168 (10):893-900.
70. Godaly G, Bergsten G, Hang L, Fischer H, Frendeus B, Lundstedt AC, et al. Neutrophil recruitment, chemokine receptors, and resistance to mucosal infection. *Journal of leukocyte biology*. 2001;69 (6):899-906.
71. Svanborg C, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Gustafsson M, Karpman D, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* as a model of host-parasite interaction. *Current opinion in microbiology*. 2006;9 (1):33-9.
72. Boggan JC, Navar-Boggan AM, Jhaveri R. Pediatric-specific antimicrobial susceptibility data and empiric antibiotic selection. *Pediatrics*. 2012;130 (3):e615-e22.
73. Mehr S, Powell C, Curtis N. Cephalosporin resistant urinary tract infections in young children. *Journal of paediatrics child health* 2004;40 (1-2):48-52.
74. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Archives of disease in childhood*. 2003;88 (3):215-8.
75. Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens. *International journal of antimicrobial agents*. 2005;26 (4):267-71.
76. Jackson MA, Schutze GE, Diseases CoI. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2016;138 (5).

77. Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M, Tullus K. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 (8).
78. Tran D, Muchant DG, Aronoff SC. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients. *The Journal of pediatrics*. 2001;139 (1):93-9.
79. Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short-and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Pediatrics*. 2002;109 (5):e70-e.
80. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clinical infectious diseases*. 2004;38 (8):1150-8.
81. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases*. 2011;52 (5):e103-e20.
82. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *Jama*. 2014;311 (8):844-54.
83. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *Jama*. 2002;287 (20):2701-10.
84. Nace DA, Drinka PJ, Crnich CJ. Clinical uncertainties in the approach to long term care residents with possible urinary tract infection. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15 (2):133-9.
85. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Disease Clinics*. 2014;28 (1):1-13.
86. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *New England journal of medicine*. 1996;335 (7):468-74.
87. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Annals of internal medicine*. 2005;142 (1):20-7.
88. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Archives of internal medicine*. 2007;167 (20):2207-12.

89. McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG, editors. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2011: Elsevier.
90. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70 (9):2456-64.
91. Singh N, Gandhi S, McArthur E, Moist L, Jain AK, Liu AR, et al. Kidney function and the use of nitrofurantoin to treat urinary tract infections in older women. *Cmaj*. 2015;187 (9):648-56.
92. Oplinger M, Andrews CO. Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for the evidence. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47 (1):106-11.
93. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scandinavian journal of primary health care*. 2007;25 (1):49-57.
94. Arredondo-García JL, Figueroa-Damián R, Rosas A, Jáuregui A, Corral M, Costa A, et al. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;54 (4):840-3.
95. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T, et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrobial agents chemotherapy* 2003;47 (3):897-900.
96. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infectious Disease Clinics*. 2003;17 (2):243-59.
97. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clinical infectious diseases*. 2002;34 (9):1165-9.
98. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29 (4):745-59.
99. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *Jama*. 2005;293 (8):949-55.

100. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Archives of internal medicine*. 2008;168 (17):1897-902.
101. Nicolle L, Madsen K, Debeeck G, Blochlinger E, Borrild N, Bru J, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2002;34 (7):487-92.
102. Auquer F, Cordon F, Gorina E, Caballero J, Adalid C, Batlle J, et al. Single-dose ciprofloxacin versus 3 days of norfloxacin in uncomplicated urinary tract infections in women. *Clinical microbiology infection*. 2002;8 (1):50-4.
103. Trestioreanu AZ, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010 (10).
104. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39 (1):75-80.
105. Little P, Moore M, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes J, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *Bmj*. 2010;340.
106. Qiao L-D, Chen S, Yang Y, Zhang K, Zheng B, Guo H-F, et al. Characteristics of urinary tract infection pathogens and their in vitro susceptibility to antimicrobial agents in China: data from a multicenter study. *BMJ open*. 2013;3 (12):e004152.
107. Jansåker F, Frimodt-Møller N, Sjögren I, Dahl Knudsen J. Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69 (3):769-72.
108. Ho P-I, Yip K-S, Chow K-H, Lo JY, Que T-L, Yuen K-y. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: a prospective multicenter study in 2006 to 2008. *Diagnostic microbiology infectious disease*. 2010;66 (1):87-93.
109. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *Jama*. 2000;283 (12):1583-90.
110. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65 (9):1862-77.

- 111.Potts L, Cross S, MacLennan W, Watt B. A double-blind comparative study of norfloxacin versus placebo in hospitalised elderly patients with asymptomatic bacteriuria. *Archives of gerontology geriatrics*. 1996;23 (2):153-61.
- 112.Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *New England Journal of Medicine*. 2012;366 (11):1028-37.
- 113.Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infectious Disease Clinics*. 1997;11 (3):551-81.
- 114.Barnes R, Roddy R, Daifuku R, Stamm W. Urinary-tract infection in sexually active homosexual men. *The Lancet*. 1986;327 (8474):171-3.
- 115.Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clinical infectious diseases*. 2007;45 (3):273-80.
- 116.Abarbanel J, Engelstein D, Lask D, Livne PM. Urinary tract infection in men younger than 45 years of age: is there a need for urologic investigation? *Urology*. 2003;62 (1):27-9.
- 117.Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO· SENS study. *International journal of antimicrobial agents*. 2003;22:49-52.
- 118.Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *International journal of antimicrobial agents*. 2006;27 (6):468-75.
- 119.Li X, Chen Y, Gao W, Ye H, Shen Z, Wen Z, et al. A 6-year study of complicated urinary tract infections in southern China: prevalence, antibiotic resistance, clinical and economic outcomes. *Therapeutics clinical risk management*. 2017;13:1479.
- 120.Labah EA, Afifi IK, Ahmed LMS. Community-acquired urinary tract infections in Tanta, Egypt: aetiology and antibiotic resistance pattern, Egypt. Country: Egypt. 2009;18 (4):179-90.
- 121.Aykan ŞB, Çiftci İH. Türkiye’de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: Bir meta-analiz. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2013;47 (4):603-18.
- 122.Sanchez GV, Master RN, Karlowsky JA, Bordon JM. In vitro antimicrobial resistance of urinary *Escherichia coli* isolates among US outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrobial agents chemotherapy*. 2012;56 (4):2181-3.
- 123.Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *European urology*. 2008;54 (5):1164-78.

- 124.Swami SK, Liesinger JT, Shah N, Baddour LM, Banerjee R, editors. Incidence of antibiotic-resistant *Escherichia coli* bacteriuria according to age and location of onset: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. Mayo Clinic Proceedings; 2012: Elsevier.
- 125.Yüksek G, Memiş N, Öksüz Ş. İdrar Örneklerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Kökenlerinin Antibiyotik Duyarlılığı. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.11 (2):137-42.
- 126.Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner Sistem İnfeksiyonlarından Soyutlanan Toplum Kökenli *Escherichia coli* Suşlarına Fosfomisin Trometamolün ve Bazı Antibiyotiklerin İn-vitro Etkinliği. Ankem Derg. 2009;23 (4):172-6.
- 127.Cantón R, Loza E, Aznar J, Castillo FJ, Cercenado E, Fraile-Ribot PA, et al. Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). Revista Española de Quimioterapia. 2019;32 (2):145.
- 128.Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Gülcan A, Öksüz Ş. Hastane İnfeksiyonu Etkeni Üropatojen *Escherichia coli* İzolatlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Durumu. Ankem Derg. 2004;18 (4):193-5.
- 129.Ny S, Edquist P, Dumpis U, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Hermes J, Kling A-M, et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. Journal of global antimicrobial resistance. 2019;17:25-34.
- 130.Bozkır MA, Uysal A, Arslan E. Üropatojenik *Escherichia coli* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profilleri ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi.46 (2):41-65.
- 131.Çilburunoğlu M, Kirişçi Ö, Yerlikaya H, Uğurlu H, Murat A, Muratdağı G. Bir Üniversite Hastanesine Gönderilen İdrar Kültürlerinde Üreyen İzolatların Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılık Profiline İncelenmesi. Sakarya Tıp Dergisi.10 (4):677-83.
- 132.Bijapur GAM, Maulingkar SV, Greeshma B, Usman SM. Multidrug Resistant in Nosocomial Urinary Tract Infections at a Tertiary Care Hospital in Kerala, India. The Open Infectious Diseases Journal. 2015;9 (1).
- 133.Sierra-Díaz E, Hernández-Ríos CJ, Bravo-Cuellar A. Antibiotic resistance: Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. Cirugia y cirujanos. 2019;87 (2):176-82.
- 134.Taşbakan MI, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analysis of the resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007. Turkish Journal of Medical Sciences. 2011;41 (3):557-64.

- 135.Lee DS, Lee S-J, Choe H-S. Community-acquired urinary tract infection by *Escherichia coli* in the era of antibiotic resistance. *BioMed research international*. 2018;2018.
- 136.Hassuna NA, Khairalla AS, Farahat EM, Hammad AM, Abdel-Fattah M. Molecular characterization of Extended-spectrum β lactamase-producing *E. coli* recovered from community-acquired urinary tract infections in Upper Egypt. *Scientific reports*. 2020;10 (1):1-8.
- 137.Bharara T, Sharma A, Gur R, Duggal SD, Jena PP, Kumar A. Comparative analysis of extended-spectrum beta-lactamases producing uropathogens in outpatient and inpatient departments. *Int J Health Allied Sci*. 2018;7:45-50.
- 138.Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009–2012. *International journal of antimicrobial agents*. 2014;43 (4):328-34.
- 139.Balows A. Manual of clinical microbiology 8th edition: PR Murray, EJ Baron, JH Jorgenson, MA Tenover, and RH Tenover, eds., ASM Press, 2003, 2113 pages, 2 vol, 2003+ subject & author indices, ISBN: 1-555810255-4, US \$189.95. *Diagnostic Microbiology Infectious Disease*. 2003;47 (4):625.
- 140.Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatric clinics of North America*. 2006;53 (3):379-400, vi.
- 141.Teker B, Sever N, Garashova D. Yaş ve Cinsiyetin Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni *Escherichia coli* Kökenlerindeki Antibiyotik Direncine Etkisi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 6 (2):300-9.
- 142.Eroglu A, Alasehir EA. Evaluation of treatment applications and antibiotic resistance rates for community acquired urinary tract infections in turkey and a review of the literature. 2020.
- 143.Bulut R. İdrar örneklerinden izole edilen *escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Yayınlanmamış doktora tezi. 2015.
- 144.Yılmaz B. Uygulama ve araştırma merkezimiz'de idrar örneklerinden izole edilen *escherichia coli* suşlarının antimikrobiyal ajan duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Yayınlanmamış doktora tezi. 2018.
- 145.Yenidoğan E. Toplum kökenli idrar yolu infeksiyonlarından elde edilen *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Yayınlanmamış doktora tezi. 2011.
- 146.Kurt Ö, Güneş H, Gümüş A, Mutlu R, Topkaya Eren A. Toplumsal Kaynaklı Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarında Fosfomisin, Nitrofurantoin ve Siprofloksasinin İn-vitro Etkinliği. *Ankem Dergisi*. 2014;28 (2):58-62.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 14/10/2020
TOPLANTI NO : 2020/20

KARARLAR :

- 17- Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "2017-2019 Yılları Boyunca Uygulama ve Araştırma Merkezimizde İdrar Örneklerinden İzole Edilen *Escherichia Coli* Suşlarının Antimikrobiyal Ajanlara Karşı Duyarlılıklarındaki Değişimin Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

AS L İ G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı