ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İNSANDA ANTİBİYOTİK DİRENÇLİ İDRAR YOLU ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN BAKTERİ TÜRLERİ

Suhad Subhi Wazir AL AZZAWI

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Suhad Subhi Wazir AL AZZAWI tarafından hazırlanan **"Antibiyotik Dirençli İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Hastalardan İzole Edilen İnsan Bakteri Türleri"** adlı tez çalışması 15/06/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman **:** Doç. Dr. Mehmet SEZGİN

Jüri Üyeleri **:**

Başkan **:** Doç. Dr. Mehmet SEZGİN
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye **:** Doç. Dr. Atilla ÇAKIR
Bahçe Bitkileri Anabilim Dalı
Bingöl Üniversitesi

Üye **:** Dr. Öğr. Üyesi Filiz SARIKAYA PEKACAR
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hamit ALYAR

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Antibiyotik Dirençli İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Hastalardan İzole Edilen İnsan Bakteri Türleri**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (15/06/2023).

Suhad Subhi Wazir AL AZZAWI

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İNSANDA ANTİBİYOTİK DİRENÇLİ İDRAR YOLU ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN BAKTERİ TÜRLERİ

Suhad Subhi Wazir AL AZZAWI

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Mehmet SEZGİN

Bu çalışmanın amacı, insan vücudunda dağılım gösteren ve idrar yolu enfeksiyonu (İYE) hastalığına neden olan yaygın bakteri türlerini taramaktır. Irak'ın Bağdat kentindeki iki hastaneden 2020-2021 yılları arasında toplam 140 İYE vakası toplanmıştır. Son zamanlarda İYE'yi tedavi etmek için kullanılan yirmi antibiyotik, insan İYE hastalığında dağılım gösteren yedi yaygın bakteri türü tarafından direnç açısından test edilmiştir. Çoklu ilaç direnci (MDR) testi, 7 bakteri türünden hangisinin 21 antibiyotiğe direnç gösterebileceğini tahmin etmek için uygulanmıştır. Antibiyotiklere karşı bakteri direncinin nedenini keşfetmek için biyofilm oluşumu yapılmıştır. *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonades aeruginosa, Proteus mirabilis, Serratia marcescens, Staphylococcus* saprophyticus ve *Staphylococcus aureus* olmak üzere yedi bakteri türünün insanlarda İYE'ye neden olan yaygın bakteri türleri olduğu bulunmuştur. Kadınların erkeklere kıyasla İYE enfeksiyonuna daha yatkın olduğu tespit edilmiştir. İYE enfeksiyonu olan kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılıklar kaydedilmiştir ($p<0.05$). En yüksek yaş 70.75±0.95 ile *Staphylococcus aureus* ile enfekte iken, en düşük yaş 20.83±2.32 ile E. coli ile enfekte olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en yüksek direnç oranları Clindamycin ve Cephalexin'e (%100), Cefepime, Imipenem, Amikacin, Gentamicin, Ciprofloxacin ve Tigecycline'e (%97,5) karşı gözlenmiştir. Öte yandan, en düşük direnç oranı Linezolid (%10), Teikoplanin (%12,5) ve Ampisilin (%20) için tespit edilmiştir. *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis* bakterilerinin 17 izolatında çoklu ilaç direnci MDR tespit edilirken, diğer bakteri türleri 5'ten az antibiyotiğe dirençli olarak tespit edilmiştir. Biyofilm oluşumu, izole edilen bakterilerin %75'inin güçlü biyofilm oluşumuna sahip olduğunu, %17,5'inin ise orta düzeyde biyofilm oluşumuna sahip olduğunu göstermiştir. İYE hastalarında yaygın olarak görülen dirençli bakteri türlerini tedavi etmek için yeni antibiyotiklerin üretilmesi gerekmektedir.

2023, 51 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Yaygın bakteri türleri, *E. coli*, Biyofilm, İzolatlar, İYE

ABSTRACT

Master of Science Thesis

SPECIES OF BACTERIA ISOLATED FROM PATIENTS WITH ANTIBIOTIC-RESISTANT URINARY TRACT INFECTION IN HUMAN

Suhad Subhi Wazir AL AZZAWI

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet SEZGİN

The aim of this study screening the common types of bacteria distributed in human body causing urinary tract infection (UTI) disease. A total of 140 cases of UTI were collected from two hospitals in Baghdad, Iraq through the years 2020-2021. Twenty on antibiotics that used to tear UTI recently were tested for resistance by the seven common types of bacteria distributed in human UTI disease. Multi drug resistance (MDR) test was applied to estimate which of the 7 types of bacteria able to resistance the 21 antibiotics. Biofilm formation was done to discover the cause of bacteria resistance to the antibiotics. Seven types of bacteria include *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonades aeruginosa, Proteus mirabilis, Serratia marcescens, Staphylococcus saprophyticus ve Staphylococcus aureus* were found to be the common types of bacteria causing UTI in human. The study was found that females were found to be more suitable to UTI infection than the males. Significant differences were recorded between males and females with UTI infection ($p<0.05$). The highest age found to be infected with *Staphylococcus aureus* as 70.75±0.95 while the lowest age found to be infected with E. coli as 20.83 ± 2.32 with significant differences. The highest resistance rates were observed to Clindamycin and Cephalexin as (100%), Cefepime, Imipenem, Amikacin, Gentamicin, Ciprofloxacin, and Tigecycline as (97.5%). On the other hand, the lowest resistance rate was detected for Linezolid (10%), Teicoplanin (12.5%), and Ampicillin (20%). Multidrug resistance MDR was detected in 17 isolates of *E. coli* and *Proteus mirabilis* bacteria, while other types of bacteria were detected as resistance to less than 5 antibiotics. Biofilm formation showed 75% of isolated bacteria were strong biofilm formation while 17.5% of them were moderate with biofilm formation. New antibiotic needs to produce to treat the resistance common types of bacteria distributed in UTI patients.

2023, 51 pages

Keywords: Common types of bacteria, *E. coli*, Biofilm, Isolates, UTI

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet SEZGİN'e sabrı, rehberliği ve anlayışı için teşekkür ederim.

Suhad Subhi Wazir AL AZZAWI

Çankırı, Haziran 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
2. LİTERATÜR TARAMASI **3**
2.1 İdrar Yolu Enfeksiyonları **3**
2.2 Antimikrobiyal Ajanların Tarihçesi ve Sınıflandırılması **6**
2.3 Antimikrobiyal kullanımı ve AMR'nin Gelişimi **8**
2.4 Antimikrobiyal Ajanlara Karşı Direnç Mekanizmaları **9**
2.5 *E. coli* İYE'de Antimikrobiyal Direnç Prevalansı **10**
2.6 Epidemioloji **11**
2.7 İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Etiyolojisi ve Türleri **13**
2.8 İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisi **14**
2.9 Antimikrobiyal Direnç **15**
2.10 Antimikrobiyal Direnç Örüntüleri **16**
3. MATERYAL VE METOD **17**
3.1 Örneklerin Toplanması **17**
3.2 Etik Onay **17**
3.3 İdrar Kültürü ve Antibiyotik Duyarlılık Testi **17**
3.4 Aşılama ve İnkübasyon **19**
3.5 Bakteri İzolasyonu **19**
3.6 Biyofilm Oluşturma Testi **20**
3.7 İstatistiksel Analiz **20**
4. BULGULAR VE TARTIŞMA **21**
4.1 Cinsiyet ve İYE **21**

4.1.1 *E. coli* **21**
4.1.2 *Klebsiella pneumoniae* **22**
4.1.3 *Proteus mirabilis* **22**
4.1.4 *Pseudomonas aeruginosa* **23**
4.1.5 *Serratia marcescens* **24**
4.1.6 *Staphylococcus aureus* **24**
4.1.7 *Staphylococcus saprophyticus* **25**
4.2 Yaş ve İYE **25**
4.2.1 *E. coli* **25**
4.2.2 *Klebsiella pneumoniae* **26**
4.2.3 *Proteus mirabilis* **26**
4.2.4 *Pseudomonas aeruginosa* **26**
4.2.5 *Serratia marcescens* **26**
4.2.6 *Staphylococcus aureus* **26**
4.2.7 *Staphylococcus saprophyticus* **27**
4.3 Antimikrobiyal Direnç Modeli **27**
4.3.1 *E. Coli*'nin antibiyotiklere direnci **27**
4.3.2 *K. pneumonia'nın antibiyotiklere karşı direnci* **28**
4.3.3 *P. mirabilis*'nın antibiyotiklere karşı direnci **28**
4.3.4 *P. aeruginosa*'nın antibiyotiklere karşı direnci **28**
4.3.5 *S. marcescens*'in antibiyotiklere karşı direnci **28**
4.3.6 *S. aureus*'un antibiyotiklere karşı direnci **29**
4.3.7 *S. saprophyticus*'un antibiyotiklere karşı direnci **29**
4.4 Çoklu İlaç Direnci (MDR) **30**
4.5 Antibiyotik Direnci **30**
4.6 Biyofilm Oluşumu **32**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **36**
KAYNAKLAR **37**
EKLER **48**
ÖZGEÇMİŞ **51**

SİMGELER DİZİNİ

>	Büyüktür
<	Küçüktür
L	Litre
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
mL	Mililitre
mm	Milimetre
Mini	Minimum
(-)	Negatif
pg/mL	Pikogram mililitre
(+)	Pozitif
S	Saniye
SD	Standart sapma
%	Yüzde işareti

KISALTMALAR DİZİNİ

ATCC	Amerikan tipi kültür koleksiyonu
AMR	Antimikrobiyal direnç
CTX-M	CefoTaXime'da aktif
MDR	Çoklu İlaç Direnci
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E. coli	*Escherichia coli*
ESBLs	Genişletilmiş spektrum -laktamazlar
CDDEP	Hastalık dinamikleri, ekonomi ve politika merkezi
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
HIV	İnsan bağışıklık eksikliği virüsü
BAP	Kanlı agar plakları
CFU	Koloni oluşturan birim
CLED	Sistein laktoz elektrolit yetersiz ortam

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 İdrar yolu enfeksiyonu (NKFUCOM 2022) 4
Şekil 2.2 *E. coli* izolatları 11
Şekil 4.1 İYE hastalarından izole edilen *E. coli* 21
Şekil 4.2 İYE hastalarından izole edilen *Klebsiella pneumoniae* 22
Şekil 4.3 İYE hastalarından izole edilen *Proteus mirabilis* 23
Şekil 4.4 İYE hastalarından izole edilen *Proteus mirabilis* 23
Şekil 4.5 İYE hastalarından izole edilen *Staph aureus* 24
Şekil 0.6 İYE hastalarından alınan bakteri izolatlarının test edilen tüm antibiyotiklere direnç oranları 31
Şekil 0.7 İYE hastalarından toplanan bakteri izolatlarının test edilen tüm antibiyotiklere hassasiyet oranları 32

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan antibiyotikler ve sınıfları 18
Çizelge 4.1 İYE hastalarından izole edilen bakteri türleri ile katılımcıların cinsiyet dağılımı 25
Çizelge 4.2 Katılımcıların yaşı ile İYE hastalarından izole edilen bakteri türlerinin dağılımı 27
Çizelge 4.3 İYE hastalarından izole edilen bakterilerin antimikrobiyal direnç durumu. 29
Çizelge 4.4 İYE hastalarından izole edilen bakterilerin çoklu ilaç direnç özellikleri..... 30
Çizelge 0.1 Gram boyama testi ile izole edilen bakteri türleri..... 32
Çizelge 4.6 İYE hastalarından izole edilen bakteri türlerine göre biyofilm oluşumu..... 33

1. GİRİŞ

Antibiyotik direnci olarak bilinen belirli bir ilaç direnci türü, mikroorganizmalar antibiyotiklerin etkilerine dayanma yeteneğine sahip olduğunda ortaya çıkar. Antibiyotik direnci, rastgele mutasyonlar üzerinde etkili olan doğal seçilimin bir sonucu olarak ortaya çıksa da, popülasyonun evrimsel strese maruz bırakılmasıyla da oluşturulabilir. Bağırsak dışında en sık görülen bakteriyel hastalıklardan biri idrar yolu enfeksiyonudur (İYE). Şu anda tıbbi uygulamada en yaygın hastalıklardan biridir ve yeni doğanlardan yaşlı hastalara kadar her yaştan hastayı etkilemektedir (Jubouri and Atala 2012). Dünya genelinde her yıl yaklaşık 150 milyon kişiye idrar yolu enfeksiyonu teşhisi konulmaktadır (Gupta 2001).

Enfeksiyonların çoğu, özellikle daha kısa ve geniş bir üretraya sahip olan ve mikrobiyal bulaşmaya daha yatkın olan kadınlarda, dışkıdan üretra yoluyla mesane ve böbreğe retrograd olarak yükselen bakteriler tarafından meydana getirilir (Jones *et al.* 2012). Kadın üretrası ve vajinası hem cinsel travma hem de mikroorganizmaların gebelik ve/veya doğum sırasında üretraya ve mesaneye masaj yaparak zarar verebileceği şekilde tasarlanmıştır (El-Sweih *et al*. 2008, Kolawale *et al.* 2009). Çoğu İYE yaşamı tehdit etmez ve kalıcı zararla sonuçlanmaz. Bununla birlikte, böbrekler söz konusu olduğunda geri dönüşü olmayan doku hasarı riski ve yüksek bakteriyemi riski vardır (Hvidberg *et al.* 2000).

Sadece yüksek düzeyde yoksulluk, cehalet ve kötü hijyenik uygulamaların değil, aynı zamanda kalitesi sorgulanabilir sahte ilaçların da yüksek oranda dolaşımda olduğu gelişmekte olan dünyada, İYE'lerin yönetiminde antibiyotik direncinin ortaya çıkması ciddi bir halk sağlığı sorunudur. İYE'lere neden olan bakteriler ve duyarlılık modelleri hakkında daha fazla bilgi edinmek için tasarlanan çalışmalar, klinisyenlere en iyi ampirik tedaviyi seçmelerinde yardımcı olabilir. Sağlık kuruluşlarında ve halk arasında antibiyotik tedavisi gerektiren en yaygın bakteriyel hastalıklardan biri idrar yolu enfeksiyonlarıdır (İYE). Genellikle idrar yolu enfeksiyonlarıyla (İYE) bağlantılı bir bakteri olan antibiyotiğe dirençli *Escherichia coli* (*E. coli*) artış göstermektedir. Antimikrobiyal direnç (AMR), antimikrobiyal ajanların etkinliğini azaltarak hastaların

tedavisinde zorluklara yol açmakta, hastalık süresini uzatma ve hastalarda ölüm oranını artırma potansiyeli taşımaktadır (Dhingra *et al.* 2020).

Irak'ta üriner *E. coli* direnci insidansı ve riski hakkında şu anda çok az veri bulunmaktadır ve toplum ve hastane kaynaklı *E. coli* İYE için zaman içinde direnç paternleri hakkında yayınlanmış veri yoktur. İYE'nin ampirik tedavisi için tavsiye edilmemesine rağmen, yüksek öncelikli, kritik öneme sahip antibiyotik siprofloksasine karşı direnç artmaktadır. Hastane ve toplum kaynaklı *E. coli* İYE'sinde siprofloksasin direncini inceleyen çalışmalar sistematik incelemelere konu olmamıştır. Bu nedenle çalışma programı, üç farklı ancak bağlantılı çalışmada bu bilgi boşluklarını doldurmayı amaçlamıştır. Bu tez, alanında benzersiz olan öncü bir araştırmayı tanımlamaktadır.

Bu çalışma, geniş spektrumlu antibiyotiklerin, insanlarda ciddi hastalıklara yol açabilen, uzun süreli bakteriyel hastalıklara ve enfeksiyonlara neden olan Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler üzerindeki etkiyi araştırmaktır. Bakteriler sebebiyle meydana gelen hastalıklarda tedavi, genetik farklılıklar veya mutasyonlar yoluyla genel olarak bakterilerdeki direncin boyutunu belirlemek ve İYE'den izole edilen bakterilerin bu yüksek direncinin tedavisinde doğru tıbbi yöntemleri araştırmaktır.

2. LİTERATÜR TARAMASI

2.1 İdrar Yolu Enfeksiyonları

İdrar yolu enfeksiyonu yaygın olarak görülmekte, tüm dünyada insanları etkilemekte ve toplum üzerinde ağır bir mali, sosyal ve sağlık maliyeti oluşturmaktadır. İYE'ye neden olan bakteriler, çoğunlukla *E. coli*, günümüzde önerilen antimikrobiyallere karşı daha fazla direnç geliştirmektedir. Bu nedenle, antimikrobiyal direnç (AMR) modellerini takip etmek, İYE hastalarının tedavisini yönlendirmek için çok önemlidir. Ayrıca, *E. coli*'de AMR'nin gelecekte nasıl gelişeceğini ve yayılacağını sınırlayacak kurallar oluşturmak için kullanılabilecek bilgiler de sağlayabilir. Hem hastane hem de toplum ortamlarındaki en tipik bakteriyel enfeksiyonlardan biri idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Ayrıca, kadınlarda görülen en tipik bakteriyel hastalıklardır (Abou Heidar *et al.* 2019).

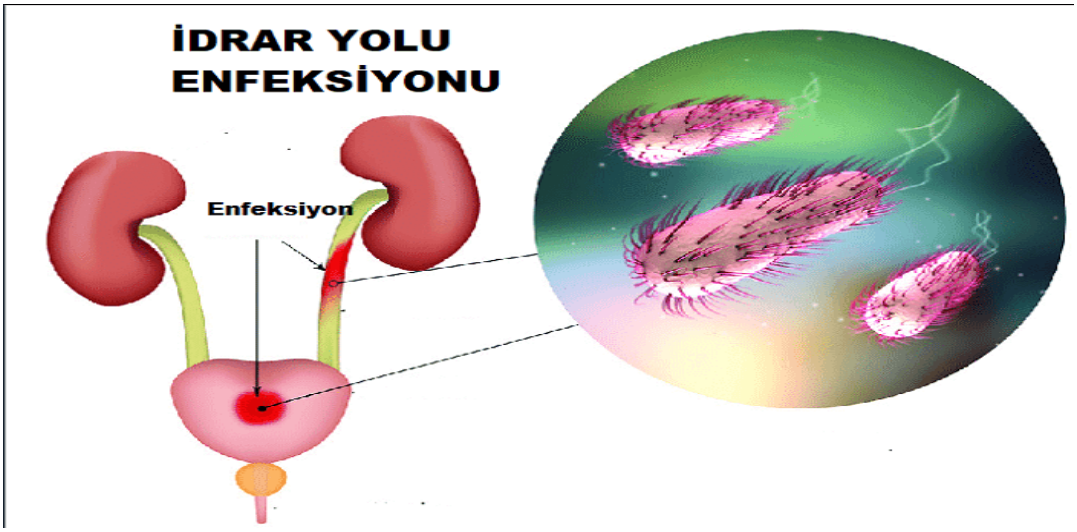
İdrar yolu enfeksiyonları erkekleri kadınlardan daha az etkileyebilmektedir (Nik-Ahd *et al.* 2018). Bakteriler daha kısa olan kadın üretrası yoluyla mesaneye daha kolay girdiğinden, kadınlar İYE'ye daha yatkındır. İYE'ye çeşitli bakteriyel ve fungal patojenler neden olabilse de, hastalarda izole edilen en yaygın patojen Gram-negatif bir bakteri olan *E. coli*'dir (Behzadi 2018).

İYE'nin sağlık açısından sonuçları arasında 2,4 gün kısıtlı aktivite ve 1,2 iş günü kaybı bulunmaktadır. Diyabet gibi altta yatan sağlık sorunları olan hastalarda, komplike enfeksiyonlar (böbrek apsesi gibi) daha sık ortaya çıkabilir ve bu da morbidite ve hastaneye yatışta artışa yol açabilir. Ayrıca, İYE kan dolaşımına yayılabilir ve mortaliteyi artıran bakteriyemi İYE ile sonuçlanabilir (Rahman *et al.* 2018).

Antimikrobiyal ajanlar, bakterilerin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılır (Bader *et al.* 2020). Antimikrobiyaller ampirik olarak reçete edilebilmesine rağmen, idrar örnekleri bir laboratuvara gönderilebilir ve kültürlenebilir (Oyaert *et al.* 2018).

Ampirik yaklaşım, İYE'lere neden olan bakterilerin tahmin edilebilir olması, bu patojenlerin yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı tahmini duyarlılıkları, İYE'nin klinik tanısı ve kısa süreli antibiyotik tedavisinin olası olumlu sonuçları ile doğrulanmaktadır.

Bu yaklaşımın laboratuvar testleri için daha düşük maliyet ve daha az hasta ziyareti gibi faydalarına rağmen, dezavantajlarından biri antibiyotiklerin yanlış uygulanması ve enfeksiyonun tekrarlanmasına yol açan tedavi başarısızlıkları olabilir. Ayrıca, İYE için ampirik tedavi seçimi, yaygın etken bakterilerin zamansal olarak değişken yerel duyarlılık modellerine dayanmaktadır. İYE'ye (Şekil 2.1) neden olan patojenler, kendilerine yetersiz bakım verildiğinde antibiyotiklere dirençli hale gelebilir (O'Grady *et al.* 2019).



Şekil 2.1 İdrar yolu enfeksiyonu (NKFUCOM 2022)

Antimikrobiyal direnç, birçok ilaca karşı direnç ortaya çıktığında antimikrobiyal ajan etkinliğinin azalmasına neden olur ve bu da hastaların tedavisini zor, pahalı veya bazen imkânsız hale getirir. Antibiyotik direnci, hastalığın seyrini uzatma ve hasta ölümlerini artırma potansiyeline sahiptir (Gurjar *et al.* 2022).

Direnç paternlerinin izlenmesi, hastaların uygun bakımı almasını sağlamak için çok önemlidir, çünkü ampirik tedavi hala İYE'lerin tedavisinde en iyi yöntem olarak görülmektedir (Bischoff *et al.* 2018).

Yaygın olarak kullanılan antimikrobiyallere karşı bakteriyel direnç paternleri son 20 yılda önemli ölçüde değişmiştir. İYE tipik olarak deneysel olarak tedavi edildiğinden, bu özellikle çok önemlidir. En etkili antibiyotiği seçerken, gelişen direnç paternleri dikkate alınmalıdır (Oumer *et al.* 2021).

Ayrıca, enfeksiyonların çoğu, hastane veya toplum ortamı (sağlık kuruluşu olmayan tesis veya hastanın evi) gibi bulaştıkları yere göre kategorize edilebilir. Birbirlerinden tamamen izole olmadıkları için dirençli enfeksiyonların bu ortamlar arasında yayılma ihtimali vardır (Öztürk and Murt 2020).

Örneğin, hastanede edinilen enfeksiyonlar, hasta taburcu edilene kadar herhangi bir klinik belirti göstermeyebilir. Benzer şekilde, toplumda enfeksiyon kapan kişiler de hastanelerde tedavi görebilir. Antimikrobiyal dirençli *E. coli* İYE sorunu hem hastane hem de toplum ortamlarını kapsamaktadır, bu nedenle İYE'de AMR'yi tanımlarken enfeksiyonun edinildiği ortam dikkate alınmalıdır (Pellaud *et al.* 2020).

Yeni antibiyotiklerin yaratılması AMR sorununa ilk çözümdü. İlaç şirketleri artık dirençli hastalıklarla mücadele etmek için eskisi kadar hızlı bir şekilde yeni antibiyotikler geliştirmemektedir. İlaç firmaları sıklıkla, kronik hastalıklar olan kanser ve hipertansiyon gibi rahatsızlıkların tedavisine yönelik ilaçların geliştirilmesi gibi daha kazançlı tedavilerin peşine düşmektedir (Kotwani *et al.* 2021).

Ayrıca, ilaç şirketlerinin pazarda rekabetçi kalabilmek için mücadele ederken yeni antimikrobiyaller için gerekli araştırma ve geliştirme harcamalarını sürdürmeleri zor olabilir. Bunun nedeni, elde edilen bulguların yeni bir antibiyotiğe karşı direncin kısa süre içinde ortaya çıkabileceğini ve bunun da yeni ilacı daha az pazarlanabilir hale getireceğini göstermesidir. Ayrıca, yeni antibiyotik kullanımlarını sınırlamak için

kısıtlamalarla karşılaşabilir, bu da satışların düşmesine neden olur ve ticari şirketleri yeni antibiyotiklerin keşfini finanse etmekten alıkoyabilir (Bloom *et al.* 2018).

Sadece yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine güvenerek AMR sorununu tamamen çözmek mümkün değildir. Bu nedenle, AMR'nin arttığı bu dönemde, hastaların uygun şekilde tedavi edilmesini ve olumlu klinik sonuçlar elde edilmesini sağlamak için bu alanda sürekli araştırma yapmak çok önemlidir. *E. coli* gibi patojenlerde AMR seviyelerini belirleyen çalışmalar büyük ölçüde rutin olarak toplanan mikrobiyoloji laboratuvarlarından elde edilen verilere dayanmaktadır. Bununla birlikte, öncelikle araştırma amacıyla elde edilmedikleri için, rutin olarak toplanan veriler, AMR verilerinin analizleri için bazı metodolojik zorluklar ortaya çıkarmaktadır (Moo *et a.* 2020).

2.2 Antimikrobiyal Ajanların Tarihçesi ve Sınıflandırılması

Antibiyotiklerin geliştirilmesi hasta bakımında önemli bir gelişme olmuştur. Tıp tarihindeki sağlıkla ilgili en önemli olaylardan birinin antibiyotiklerin keşfi olduğuna inanılmaktadır. Antibiyotikler, 70 yılı aşkın bir süredir toplum ve hastane kaynaklı hastalıkların tedavisinde çare olarak görülmektedir (Andersson *et al.* 2020).

Dr. Selman Waksman 1941 yılında mikroplar tarafından üretilen ve diğer mikropların üremesini engelleyen maddeleri ifade etmek için "antibiyotik" terimini kullanmıştır (Waksman 1973). Ancak bu tanım yalnızca doğal olarak oluşan maddelerle ilgili olduğundan ve zaman içinde sentetik antibiyotikler geliştirildiğinden, antibiyotik tanımı antimikrobiyal olarak bilinen daha geniş bir madde sınıfını içerecek şekilde genişletilmiştir (Barreiro ve Barredo 2021).

Mikropların veya bakteri, mantar, parazit veya virüs gibi patojenlerin büyümesini engelleyen ilaçlar veya maddeler antimikrobiyal olarak bilinir. Literatürde antibiyotik ve antimikrobiyal terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmaktadır. Bu çalışmada

kolaylık sağlamak amacıyla "antimikrobiyal" terimi kullanılmıştır (Khezerlou *et al.* 2018).

Ehrlich ve Hata, 1910 yılında sifiliz tedavisi için ilk antimikrobiyal ajan olan salvarsanı geliştirmiştir (Ong and Gasser 2020). Bunu 1935 yılında Domagk tarafından sülfonamidlerin bulunması izlemiştir (Azevedo-Barbosa *et al.* 2020). Penisilin ise 1928 yılında Alexander Fleming tarafından bulunmuş ve ilk kez 1940'larda kullanılmıştır (Singh *et al.* 2022).

Daha sonraki antimikrobiyaller, hali hazırda bilinen antimikrobiyallerin kimyasal olarak değiştirilmesiyle veya doğal olarak var olan maddelerin incelenmesiyle oluşturulmuştur. 1940'lardan 1960'ların başına kadar, klinisyenlere hastaları için çok çeşitli tedavi seçenekleri sunan çeşitli antimikrobiyaller mevcuttu (Takahashi and Nakashima 2018). Daha sonraki antimikrobiyaller, hali hazırda bilinen antimikrobiyallerin kimyasal olarak değiştirilmesiyle veya doğal olarak var olan maddelerin incelenmesiyle oluşturulmuştur. 1940'lardan 1960'ların başına kadar, klinisyenlere hastaları için çok çeşitli tedavi seçenekleri sunan çeşitli antimikrobiyaller mevcuttur (Takahashi and Nakashima 2018).

Genel olarak antimikrobiyaller kimyasal yapılarına göre kategorize edilebilir. Penisilin, sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozitler, polipeptitler veya glikopeptitler, tetrasiklinler, makrolidler, kloramfenikol, ansamisinler, linkozamidler, trimetoprim, fosfomisin, karbapenemler ve 5-nitroimidazoller en yaygın antimikrobiyal gruplar arasındadır (Browne *et al.* 2020). Antibiyotikler, patojenle mücadele aktivitelerine göre geniş veya dar spektrumlu kategorilere de ayrılabilir (Garcia-Gutierrez *et al.* 2019).

Beta-laktam familyası penisilin, sefalosporinler ve karbapenemleri içerir (Shenoy *et al.* 2019). Geniş bir aktivite spektrumuna sahip antimikrobiyaller hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı etkilidir (Richter and Hergenrother 2019). Tetrasiklinler, kloramfenikol, bazı sefalosporinler, florokinolonlar ve kloramfenikol geniş spektrumlu antibiyotiklere örnektir (Loncaric *et al.* 2020). Sadece birkaç patojen türü dar spektrumlu antimikrobiyallere duyarlıdır. Örneğin, glikopeptitler yalnızca Gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir (Acharya *et al.* 2021). Antibiyotik öncesi dönemle

karşılaştırıldığında, antimikrobiyallerin keşfi ve ardından kullanımı, bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan morbidite ve mortalitede önemli bir azalmaya neden olmuştur (Streicher 2021). Örneğin, sülfonamidlerin kullanımı, antibiyotik öncesi dönemde %70-99 olan akut meningokok menenjit mortalitesini %10'a düşürmüştür (Shurbaji *et al.* 2021).

2.3 Antimikrobiyal kullanımı ve AMR'nin Gelişimi

Antimikrobiyal direnç, antibiyotiklerin yanlış veya aşırı kullanımının (AMR) yol açtığı önemli bir klinik sorundur (Habarugira and Figueras 2021). Antimikrobiyal direnç, bir mikrobun bir antimikrobiyal ajanın etkisine direnme yeteneğidir (Reygaert 2018). Mikropta meydana gelen bir değişiklik, bir antimikrobiyal ajanın amacını yerine getirmesini engellediğinde, antimikrobiyal ajan klinik olarak etkisiz hale gelir (Abushaheen *et al.* 2020). "Antibiyotik" ve "antimikrobiyal" kelimeleri kullanıldığında "antibiyotik direnci" ve "antimikrobiyal direnç" terimleri de birbirinin yerine kullanılmaktadır (Bowler *et al*. 2020). Virüslerin, parazitlerin ve mantarların dahil edilmesinin aksine, antibiyotik direnci, teknik olarak, dirençli bakteri suşlarının oluşturulması veya bakterilerin antibiyotik direnci oluşturma kapasitesi ile ilgilidir (Rebelo *et al.* 2021).

Mikroplar doğal olarak AMR geliştirir, ancak hem insanlarda hem de hayvanlarda antibiyotiklerin kötüye kullanımı ve aşırı kullanımının getirdiği aşırı baskı ile bu süreç hızlanır (Serwecińska 2020). 1930'larda klinik ortamlarda antibiyotiğe dirençli bakteriler keşfedildi, ancak daha sonra bunlar genel halka yayıldı (Vivas *et al.* 2019). Antimikrobiyaller artık hem insan popülasyonlarında hem de gıda üreten hayvanlarda yaygın olarak kullanılmakta ve bazen de hatalı kullanılmaktadır (WHO 2014). Daha fazla antimikrobiyal kullanımı, enfeksiyonların hayatta kalma mücadelesinde bunlara karşı dirençli hale gelme olasılığını artırmakta ve bu da direnç gelişimini ilerletmektedir (Uddin *et al.* 2021).

Dünyanın dört bir yanından elde edilen kanıtlar, üriner *E. coli* izolatlarının sıklıkla uygulanan antibiyotiklere karşı daha dirençli hale geldiğini göstermektedir (Zhi *et al.*

2019). Ayrıca, antibiyotik kullanımı ile *E. coli* İYE'de direncin ortaya çıkması arasındaki ilişkiye dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Karam *et al.* 2019).

2.4 Antimikrobiyal Ajanlara Karşı Direnç Mekanizmaları

AMR'nin arkasındaki mekanizmalar karmaşıktır. Direnç doğuştan gelebilir ya da öğrenilebilir. Antibiyotiklere karşı doğal olarak gelişen bakteriyel direnç, içsel direnç olarak adlandırılır (Christaki *et al.* 2020).

Bazı bakteri türleri doğal olarak bir veya daha fazla antibiyotik sınıfına direnç gösterir. Bu durumda, söz konusu antimikrobiyal sınıflardaki tüm ilaçlar da o bakteri türünün suşlarına karşı dirençli hale gelir. Bir antimikrobiyal ajanın uygulanmasını takiben, bir zamanlar buna duyarlı olan mikroorganizmalar, seçici baskı altında edinilmiş direnç geliştirir, çoğalır ve yayılır (Reygaert 2018).

Kazanılmış direnç genetik ya da biyokimyasal olabilir. Hem mutasyon hem de diğer bakteri türlerinden dirençli genlerin edinilmesi genetik dirençle sonuçlanabilir. Konjugasyon, transdüksiyon veya transformasyon gibi genetik yolların dirençli genlerin edinilmesiyle sonuçlanması mümkündür (Klessig *et al.* 2018). Konjugasyon ya Gram-pozitif bakteriler arasındaki çiftleşme sürecinde ya da bir tür genetik materyal olan plazmid içeren direnç genlerinin Gram-negatif bakterilerden diğer bakterilere aktarılmasıyla gerçekleşir. Transdüksiyonda, direnç genlerini bakteriler arasında aktarmak için genellikle bakteriyofaj olarak adlandırılan bakteriyel virüsler kullanılır. Direnç bakterileri, transformasyon sırasında hücre lizisine uğrayarak DNA'larını serbest bırakır ve bu DNA daha sonra elde edilerek duyarlı bakterilerin DNA parçalarına entegre edilir (Christaki *et al.* 2020). Birçok bakterinin çeşitli antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç kazanmasının ana yöntemleri, bakteriler arasındaki bu genetik materyal değişimi süreçleridir (Christaki *et al.* 2020). İlacı etkisiz hale getiren enzimlerin üretimi, hücre geçirgenliğinin azalması, mevcut bir hedefin değiştirilmesi ve bir hedef by-pass sisteminin edinilmesi, bakterilerin biyokimyasal direnç kazandığı potansiyel yöntemlere örnektir (Kwaśniewska *et al.* 2020). Örneğin bakteriler, antimikrobiyal tedavinin yapışması amaçlanan bakteri üzerindeki belirli bir alan veya nokta olarak tanımlanan

mevcut hedefi değiştirebilir veya değiştirebilir (Reygaert 2018). Ayrıca, antimikrobiyal ilacı nötralize eden veya etkisiz hale getiren enzimler oluşturabilirler. Antimikrobiyal bir ilacın bakteri hücre duvarına nüfuz etmesini engellemek için, bakteriler potansiyel olarak hücre duvarlarındaki veya dış zarlarındaki bir protein kanalını değiştirebilirler. Son olarak, antimikrobiyal ajanı bakteri hücresinden tahliye etmek, hedef bölgesinden kaçınmak ve bakteri üzerinde bir etkiye sahip olmasını önlemek için efluks pompaları kullanabilirler (Reygaert 2018).

Laktamaz üretimi, *E. coli* de dahil olmak üzere Enterobacteriaceae'de edinilmiş AMR mekanizmalarından biridir. Bunlar arasında karbapenemazlar, ampC-laktamazlar ve "ilk olarak Münih'te tanımlanan CefoTaXime üzerinde aktif" (CTX-M) enzimlerinin yanı sıra genişlemiş spektrumlu -laktamazlar (ESBL'ler) bulunmaktadır. Hedef enzimlerdeki değişiklikler ve plazmid aracılı direnç, Gram-negatif bakterilerin sergilediği iki ek direnç mekanizmasıdır (Dhital *et al.* 2022).

Florokinolonlar gibi spesifik antimikrobiyallere karşı direnç, hedef mekanizmada değişikliklere yol açan kromozomal gendeki değişikliklerle veya sitoplazmik membran efluks protein genindeki değişikliklerle meydana gelir ve bu da geçirgenlik mekanizmasında değişikliklere neden olur. *E. coli'*de dahil olmak üzere Enterobacteriaceae'de direncin gelişmesi ve yayılması, şu anda mevcut olan tüm antimikrobiyallere dirençli hale gelecek türler yaratma tehlikesini taşımaktadır (Abushaheen *et al.* 2020).

2.5 *E. coli* İYE'de Antimikrobiyal Direnç Prevalansı

Üriner *E. coli* izolatları (Şekil 2.2) mevcut antimikrobiyallere karşı giderek daha dirençli hale geldiğinden, direnç paternlerinin araştırılması, etkili tedavi rejimleri hakkında bilgi vermek ve hastaların klinik sonuçlarını iyileştirmek için kritik önem taşımaktadır. Kapsamlı bir literatür taraması sonucunda, hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı İYE için zaman içinde direnç paternlerini doğrudan karşılaştıran hiçbir Avustralya verisi bulunamamıştır. Hastane ve toplum kökenli İYE'de direnç

prevalansının karşılaştırılması, İYE için edinim yerine göre tedavi önerilerinde bulunmak için veri sağlayabilir (Critchley *et al.* 2019).



Şekil 2.2 *E. coli* izolatları (Fattah 2018)

Antimikrobiyal kullanımı ve direnç gelişimi arasındaki bağlantıyı destekleyen kanıtlara rağmen, Avustralya'da *E. coli* İYE'de antimikrobiyal kullanımı ve AMR arasındaki bağlantıyı gösteren yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır, bu nedenle Canberra Hastanesi için ek antimikrobiyal kullanım verileri elde edilmiştir. Antimikrobiyal kullanımına ilişkin verilerin sadece İYE için değil tüm enfeksiyonlar için olduğu ve AMR verileriyle ilişkilendirilemediği görülmüştür. Sonuç olarak, ek antimikrobiyal kullanım verilerinin analizi ayrı olarak dahil edilmiştir ve Canberra Hastanesinde antimikrobiyal kullanım eğilimleri ve mevsimsel değişimin sonuçlarını sunmaktadır (Hossain *et al.* 2020).

2.6 Epidemioloji

İdrar yolu enfeksiyonları hem hastanelerde hem de toplumda insanları etkileyen en yaygın bakteriyel enfeksiyonlar arasındadır (Medina *et al.* 2019). Amerika Birleşik

Devletleri'nde 2009-2010 Ulusal Ayaktan Sağlık Bakımı Anketleri verilerine göre, birinci basamak, ayakta tedavi ve acil servisler gibi ayaktan tedavi ortamlarına yapılan yaklaşık 9,8 milyon İYE vakası tespit edilmiştir (Alanazi 2018).Avrupa'da 2011-2012 HAI prevalans araştırmasında, idrar yolu enfeksiyonu sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlar (HAI) arasında üçüncü en yaygın enfeksiyon olarak bulunmuştur (tüm HAI'lerin %19'u) (Sevin *et al.* 2021). Çin'de İYE, 2014 yılında en yaygın ikinci HAİ olarak tespit edilmiş ve tüm HAİ'lerin %15'ini oluşturmuştur (Huang *et al.* 2020).

Bakteriler kısa üretra yoluyla mesaneye kolayca girdiği için kadınlar İYE'ye daha duyarlıdır ve bildirilen insidans oranları erkeklerden daha yüksektir (Shaheen *et al.* 2019). Bu son çalışma, katılımcıların %96'sından fazlasının takip edildiği prospektif bir çalışma olmasına rağmen, katı dahil etme kriterleri nedeniyle bulgular tüm genç kadınlar için geçerli değildir. Yeni bir kontraseptif yöntem kullanmaya başlamak üzere olan kadınlar veya çalışmaya dahil edildikten sonraki altı hafta içinde kontrasepsiyona başlayan ve önceki üç ay içinde bu kontraseptif yöntemi kullanmamış olan kadınlar dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. İdrar yolu enfeksiyonları sadece genç kadın ve erkekleri değil, aynı zamanda çok genç ve yaşlıları da etkileyerek enfeksiyonun tüm yaş gruplarındaki yaygınlığını göstermektedir. Aslında İYE, yaşamın ilk birkaç ayında ateşi olan bir bebek için ayırıcı tanı listesinde üst sıralarda yer almaktadır (Medina *et al.* 2019). Spermisidal ajanların kullanımı, sık cinsel ilişki, daha önce İYE atağı geçirme ve İYE öyküsü olan birinci derece bir kadın aile üyesine sahip olma İYE için önemli risk faktörleridir (Brubaker *et al.* 2018).

Diyabet hastaları, hamile kadınlar, yaşlılar, multipl skleroz hastaları, altta yatan ürolojik anomalileri olanlar ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve kanseri olanlar gibi bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda İYE gelişme riski daha yüksektir (Oghotuama 2018).

İYE'nin küresel insidansı veya prevalansı hakkında kesin bir tahminde bulunmak zor olsa da, kanıtlar İYE'nin çocuklar ve yaşlılar da dahil olmak üzere hem erkekleri hem de kadınları etkileyen bir enfeksiyon olduğunu göstermektedir (Öztürk and Murt 2020).

2.7 İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Etiyolojisi ve Türleri

İYE'lerin büyük çoğunluğuna *E. coli* neden olmaktadır (Alves and Reis 2020). Bu Gram-negatif bakteri, önemli hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olan Gram-negatif bakterileri içeren Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesidir (Bedenić and Meštrović 2021). Enterobacteriaceae ailesindeki *Klebsiella, Proteus* ve *Enterobacter* türleri gibi diğer bakterilerin yanı sıra *Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus* türleri, B Grubu *streptokok* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi diğer patojenler (Bush and Bradford 2020).

İdrar yolu enfeksiyonları, İYE'nin edinildiği yere ve sağlık hizmetlerinin sunumuna bağlı olarak toplum kaynaklı İYE veya hastane kaynaklı enfeksiyonları içeren geniş bir kategori olan sağlık hizmetleriyle ilişkili İYE olarak sınıflandırılabilir. Yöntemler bölümünde enfeksiyonun edinildiği yere göre sınıflandırma ayrıntılı olarak ele alınmaktadır çünkü bu önemli bir metodolojik husustur. Bu bölümde, anatomik ve klinik sınıflandırmaya dayalı çeşitli İYE türleri ele alınacaktır (Wagenlehner *et al.* 2020).

İdrar yolu enfeksiyonları, etkilenen idrar yolu bölümüne göre anatomik olarak sınıflandırılır. Sistit, mesaneyi etkileyen bir alt idrar yolu enfeksiyonudur. Piyelonefrit, böbrek dokusunu etkileyen bir üst idrar yolu enfeksiyonudur (Wagenlehner *et al.* 2020).

Basit ve komplike İYE'nin klinik sınıflandırması konakçı durumuna göre belirlenir. Komplike olmayan İYE sağlıklı insanları etkiler ve komplike olmayan sistit ve komplike olmayan piyelonefrit olarak kendini gösterir. Komplike olmayan İYE olan hastalarda idrar yollarında yapısal anormallik olduğuna dair bir kanıt yoktur. Yapısal ve işlevsel olarak anormal bir idrar yolu olan ve altta yatan tıbbi veya cerrahi bir sağlık sorunu olan kişiler komplike İYE için risk altındadır. Komplike İYE, üriner obstrüksiyon, gebelik, diabetes mellitus ve immünosupresyon gibi idrar yolu veya konakçı savunma faktörleri ile ilişkilidir. Komplike bir İYE akut piyelonefrit, intrarenal, perirenal veya pararenal apse ve septisemi ile ortaya çıkabilir (Li *et al.* 2021).

2.8 İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisi

Antibiyotikler, bakteriyel İYE için en yaygın kullanılan tedavidir. Etken organizmaları ortadan kaldırmaya çalışırken aynı zamanda hastalara semptomların giderilmesini de sağlarlar (Cai *et al.* 2018).

Tedavi tamamen ampiriktir, yani reçete edilen antibiyotik mikrobiyoloji sonuçlarıyla karşılaştırılmamakta, bunun yerine en olası etkene ve yerel direnç modellerine ilişkin ön bilgilere dayanarak seçilmektedir (Pandey *et al.* 2020).

Sonuç olarak, hastaların en uygun antimikrobiyal tedaviyi almalarını sağlamak için bu patojenlerin direnç paternlerini izlemek kritik önem taşımaktadır. 'Uygun' tedavi terimi, patojenin duyarlı olduğu tedaviyi ifade eder. Uygun olmayan tedavi ise dirençli patojenlerin gelişmesine ve enfeksiyonun tekrarlamasına yol açar (Zhao *et al.* 2020).

Siprofloksasin ve diğer florokinolonlar ilk basamak İYE ilaçları olarak önerilmemektedir (Dobbyn *et al.* 2022).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), florokinolonları üçüncü ve dördüncü nesil sefalosporinler, makrolidler ve glikopeptidlerle birlikte en kritik antimikrobiyallerden biri olarak belirlemiştir (Stapleton *et al.* 2020). Florokinolonlar, septisemi gibi daha ciddi enfeksiyonların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır, bu nedenle florokinolon direncinin ciddi klinik sonuçları olabilir. Florokinolonlar ayrıca ciddi *Salmonella türleri* ve *E. coli* enfeksiyonları için mevcut birkaç tedaviden biridir. Florokinolon direnci hızla gelişir, bu nedenle dikkatli kullanılmalı ve ciddi enfeksiyonlar için kullanılmalı ve öncesinde ilgili bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalıdır (Jubeh *et al.* 2020).

Siprofloksasin, idrar yolu enfeksiyonu için en sık reçete edilen florokinolondur. Bu antimikrobiyal ajan, çok çeşitli Gram-negatif organizmalara karşı etkilidir ve oral

uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden iyi emilir ve idrarla atılım oranı yüksektir (Webb *et al.* 2021).

Florokinolonlar, özellikle de siprofloksasin, ampisilin veya trimetoprim-sülfametoksazol gibi diğer antimikrobiyallere karşı direncin yüksek olduğu ülkelerde İYE için ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (Soucy *et al.* 2020).

Siprofloksasine dirençli *E. coli* İYE'sindeki artış, trimetoprim-sülfametoksazole karşı artan dirençten etkilenmiş olabilir. Siprofloksasin direncindeki artış, İYE gibi bakteriyel enfeksiyonların tedavisi açısından ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Bu araştırmanın ilk bölümünde ele alınacak olan, siprofloksasine dirençli *E. coli* İYE prevalansına ilişkin kantitatif sentezlerin eksikliği, literatürde tespit edilen önemli bir boşluktur (Burton 2021).

2.9 Antimikrobiyal Direnç

DSÖ, AMR'yi bakteriyel, viral, parazitik ve fungal enfeksiyonların başarılı bir şekilde önlenmesi ve tedavisini tehdit eden, halk sağlığına yönelik uluslararası bir tehdit olarak tanımlamıştır (Dünya Sağlık Örgütü 2012). Bu nedenle, önlenmesi ve azaltılmasına yönelik araştırmalar çok önemlidir. Antimikrobiyal direnç küresel olarak artmaktadır ve mevcut veriler bu sorunun ne ülkeye ne de bölgeye özgü olduğunu hem sanayileşmiş hem de sanayileşmemiş ülkeleri etkilediğini göstermektedir. DSÖ'nün altı bölgesinin tamamında (Afrika, Amerika, Doğu Akdeniz, Avrupa, Güneydoğu Asya ve Batı Pasifik), İYE ve pnömoni gibi yaygın hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olan bakterilerde yüksek direnç kaydedilmiştir (Dünya Sağlık Örgütü 2014). Bu bölümde genel olarak AMR'nin sağlık ve ekonomik yükü, özel olarak da dirençli E. coli İYE'si ele alınmaktadır. *E. coli* İYE'de artan AMR'yi destekleyen uluslararası ve ulusal kanıtlar da tartışılmaktadır.

2.10 Antimikrobiyal Direnç Örüntüleri

E. coli enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan antimikrobiyallere karşı direncin küresel olarak arttığı görülmektedir (WHO 2021).

DSÖ'nün beş bölgesinde, 2014 yılında yayınlanan küresel dirence ilişkin mevcut veriler, *E. coli*'de florokinolonlara ve üçüncü nesil sefalosporinlere karşı en az %50 direnç olduğunu göstermiştir (Vounba *et al.* 2019).

Hastalık Dinamikleri, Ekonomisi ve Politikası Merkezi'nin (CDDEP) Direnç Haritası'ndan elde edilen veriler de *E. coli* izolatlarındaki küresel AMR hakkında bilgi sağlamaktadır (Booth ve Wester 2021).

Direnç Haritası'nda bir araya getirilen veriler, kan ve beyin omurilik sıvısından elde edilen invaziv *E. coli* izolatlarını temsil etmekte olup, idrar örneklerinden elde edilen AMR'ye ilişkin küresel veri eksikliğini vurgulamaktadır. Antimikrobiyal dirençli *E. coli* İYE'sini gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde karşılaştıran yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır (Oldenkamp *et al.* 2021).

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Örneklerin Toplanması

Örnekler, Nisan 2020 ve Temmuz 2021 tarihleri arasında Bağdat/Irak'taki iki hastaneden (Al-Yarmouk ve Al-Karama) toplanmıştır. Bu çalışmaya idrar yolu enfeksiyonu olan çeşitli yaşlardan 140 hasta (60 erkek ve 80 kadın) dahil edilmiştir. İYE hastalığının teşhisi hastane hekimleri tarafından konulmuştur. Diğer üriner sistem anormallikleri ve vezikoüreteral reflüsü olan hastalar kayıtlardan çıkarılmıştır. Çalışmadaki tüm katılımcıların örneklemeden en az beş gün önce herhangi bir antibiyotik almadığından, her vakanın belgeleri incelenerek emin olunmuştur.

3.2 Etik Onay

Herhangi bir örnek toplamadan önce tüm katılımcılardan veya hastalardan yazılı izin alınmıştır (EK-1 ve EK-2).

3.3 İdrar Kültürü ve Antibiyotik Duyarlılık Testi

Orta akım idrar numuneleri (140) toplanmış ve protokollere göre ilgili numune toplama yerlerinde seçici besiyerine (MacConkey kanlı agar) ekilmiş ve numuneler için bakteri kolonilerinin varlığını tespit etmek üzere 37°C'de bir gece inkübe edilmiştir.

Bakteri kolonilerinin 105 CFU/mL düzeyinde olması İYE enfeksiyonunun kanıtı olarak kabul edilmiştir. İnkübasyon sonrasında kolonilerin morfolojik özellikleri gram boyası ve bazı biyokimyasal testler kullanılarak belirlenmiştir.

Tam otomatik VITEK 2 Compact sistemi (5 µg-30 µg) kullanılarak 21 antibiyotiğe karşı antibiyotik duyarlılığı test edilmiştir (Eritromisin, Klindamisin, Sülfametoksazol, Rifampisin, Linezolid, Sefaleksin, Tetrasiklin, Ampicillin, Teicoplanin, Piperacilin,

Cefazolin, Cefoxitin, Ceftazidim, Ceftraxone, Cefepime, Imipenem, Amikacin, Gentamicin, Ciprofloxacin, Levofloxacin ve Tigecycline) (Çizelge 3. 1)

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan antibiyotikler ve sınıfları

No	Sınıf	Antibiyotik
1	Makrolid	Eritromisin
2	Aminoglikozid	Amikasin
		Gentamisin
3	Antimikobakteriyel	Rifampisin
4	Karbapenem	İmipenem
5	Sefalosporin	Cephalexin
		Sefazolin
		Seftazidim
		Ceftriaxone
		Sefepim
6	Cephamycin	Cefoxitin
7	Glikopeptit	Teikoplanin
8	Glycylcycline	Tigesiklin
9	İzoksazoller	Sülfametoksazol
10	Lincomycin	Klindamisin
11	Oksazolidinonlar	Linezolid
12	Penisilin	Piperasilin
		Ampisilin
13	Kinolon	Siprofloksasin
		Levofloksasin
14	Tetrasiklin	Tetrasiklin

Her numuneden beş ila on koloni seçilmiştir. Tüm duyarlılık sonuçları Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kılavuzlarına göre yorumlanmıştır. Ayrıca, hastane laboratuvarında Amerikan tip kültür koleksiyonu (ATCC) suşları ile kalite kontrolü yapılmıştır.

MDR indeksi, bir izolatın dirençli olduğu antibiyotik sayısının organizmanın maruz kaldığı toplam antibiyotik sayısına oranı olarak hesaplanır. MDR'nin 0,2'den büyük olması, yüksek riskli kontaminasyon kaynağının antibiyotiklerin yaygın olarak kullanıldığı bir yer olduğunu gösterir (Sandhu *et al.* 2016).

3.4 Aşılama ve İnkübasyon

Plakalar, steril bir çubuğun inokuluma daldırılması, ardından çubuğun besiyerinin tüm yüzeyine sürülmesi, her uygulamadan sonra plakanın 60 derecelik bir açıyla 3 kez döndürülmesi ve son olarak çubuğun agar yüzeyinin kenarından geçirilmesi yoluyla inoküle edilmiştir. Birkaç dakika boyunca plaka, kapağı kapalı olarak oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. 15 dakika sonra antibiyotik diskleri uygulanmış ve agar yüzeyinde nem birikmesini önlemek için plakalar inkübasyon için ters çevrilmiştir (Forbes *et al.* 2007).

En fazla beş antibiyotik diski seçilmiş ve alevli pensler kullanılarak her bir plakaya yerleştirilmiş, her bir disk besiyeriyle eşit teması sağlamak için hafifçe bastırılmıştır. 37°C'de bir gecelik inkübasyonun ardından, zon inhibisyon çapı da dahil olmak üzere her bir zonun çapı ölçülerek mm cinsinden kaydedilmiş ve sonuçlar standart inhibisyon zonu ile karşılaştırılmıştır (Forbes *et al.* 2007).

3.5 Bakteri İzolasyonu

Örnekler, kalibre edilmiş bir tel halka [0,001 mL] kullanılarak Sistein Laktoz Elektrolit Eksik besiyeri [CLED] agarına aşılanmıştır. Koloniler 37 santigrat derecede 24-48 saatlik gece inkübasyonundan sonra sayılmıştır. İdrarda 105/mL [İYE tanısı en az 105 koloni oluşturan birim (CFU)/mL olduğunda konulmuştur] koloni sayımı bakteriüri için anlamlı kabul edilmiştir. CLED kolonileri MacConkey agar ve kanlı agar plaklarına [BAP] [Oxoid, LTD] alt kültüre alınmış ve 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. (Nagalakshmi 2020).

Bakteriyel tanımlama, standart bakteriyolojik prosedürlere uygun olarak koloni özellikleri, organizmaların gram reaksiyonu ve biyokimyasal testler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kontamine numuneler için kültür tekrarlanmıştır (Hensel and Petzoldt 2020).

3.6 Biyofilm Oluşturma Testi

İzolatlardaki biyofilm oluşturma kapasitesi, güçlü biyofilm üreticileri (%75) (OD590nm≥2,5), orta biyofilm üreticileri (%17,5) (1,5≤OD590nm<2,5) ve zayıf biyofilm üreticileri (%7,5) (0,7≤OD590nm<1,5) olmak üzere üç grupta sınıflandırılmıştır (Mirzaei *et al.* 2019).

3.7 İstatistiksel Analiz

Mevcut çalışmanın istatistiksel analizleri Microsoft Office Excel 2010, SPSS sürüm 25 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. F-testi, T-testi ve Ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışma popülasyonunun karakterizasyonu için ortalama değerler ve standart sapma (SD) hesaplamaları yapılmıştır. Veriler arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığı Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında karşılaştırma yapmak için p değeri (0.05) ile t-testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

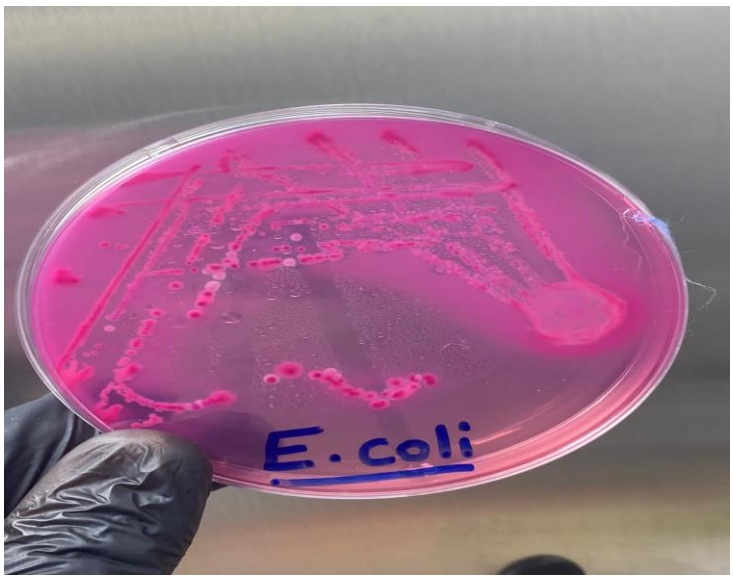
Bu çalışmada, İYE'ye neden olan bakteri türlerini taramak ve bu türlerin 21 antibiyotiğe karşı direncini test etmek amacıyla 140 İYE hastası çalışmaya katılmıştır.

4.1 Cinsiyet ve İYE

Bu çalışmaya toplam 60 erkek ve 80 kadın İYE hastası dahil edilmiştir (Çizelge 4.1). Kadınların erkeklere kıyasla İYE enfeksiyonuna daha yatkın olduğu görülmüştür. İYE enfeksiyonu olan kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılıklar kaydedilmiştir ($p<0.05$).

4.1.1 *E. coli*

E. coli, İYE hastalarından izole edilen diğer bakteri türleri arasında en sık görülen (%30) bakteri türü olarak kaydedilmiştir. İzole edilen 140 bakteri arasında 63 izolatın *E. Coli* olduğu tespit edilmiştir. *E. coli* erkeklerde (%75) kadınlara (%0) kıyasla daha sık bulunmuştur. *E. Coli* enfeksiyonunda erkekler ve kadınlar arasında anlamlı farklılıklar kaydedilmiştir ($p<0.05$) (Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1).



Şekil 4.1 İYE hastalarından izole edilen *E. coli*

4.1.2 *Klebsiella pneumoniae*

140 bakteri izolatı arasında 5 (%12,5) izolatın *Klebsiella pneumoniae* olduğu tespit edilmiştir. Kadınlarda (%20,8) erkeklere (%0) kıyasla daha sık görülmüştür. *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonunda erkekler ve kadınlar arasında anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p<0.05$) (Çizelge 4.1 ve Şekil 4.2).



Şekil 4.2 İYE hastalarından izole edilen *Klebsiella pneumoniae*

4.1.3 *Proteus mirabilis*

140 bakteri izolatı arasında 10 (%25) izolatın *Proteus mirabilis* olduğu tespit edilmiştir. Kadınlarda (%15) erkeklere (%10) kıyasla daha sık görülmüştür. *Proteus mirabilis* enfeksiyonunda erkekler ve kadınlar arasında anlamlı farklılıklar kaydedilmiştir ($p<0.05$) (Çizelge 4.1 ve Şekil 4.3).



Şekil 4.3 İYE hastalarından izole edilen *Proteus mirabilis*

4.1.4 *Pseudomonas aeruginosa*

140 bakteri izolatı arasında 6 (%15) izolatın *Pseudomonas aeruginosa* olduğu tespit edilmiştir. Kadınlarda (%15) erkeklere (%0) kıyasla daha sık görülmüştür. *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonunda erkekler ve kadınlar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0.05$) (Çizelge 4.1 ve Şekil 4.4).



Şekil 4.4 İYE hastalarından izole edilen *Proteus mirabilis*

4.1.5 *Serratia marcescens*

140 bakteri izolatı arasında 1 (%2,5) izolatın *Serratia marcescens* olduğu tespit edilmiştir. Kadınlarda (%2,5) erkeklere (%0) kıyasla daha sık görülmüştür. Serratia marcescens enfeksiyonunda erkekler ve kadınlar arasında anlamlı farklılıklar kaydedilmiştir ($p<0.05$) (Çizelge 4.1).

4.1.6 *Staphylococcus aureus*

140 bakteri izolatı arasında 4 (%10) izolatın Staphylococcus aureus olduğu tespit edilmiştir. Kadınlarda (%10) erkeklere (%0) kıyasla daha sık görülmüştür. *Staphylococcus aureus* enfeksiyonunda erkekler ve kadınlar arasında anlamlı farklılıklar kaydedilmiştir ($p<0.05$) (Çizelge 4.1 ve Şekil 4.5).



Şekil 4.5 İYE hastalarından izole edilen *Staph aureus*

4.1.7 *Staphylococcus saprophyticus*

140 bakteri izolatı arasında 2 (%5) izolatın Staphylococcus saprophyticus olduğu tespit edilmiştir. Kadınlarda (%5) erkeklere (%0) kıyasla daha sık görülmüştür. *S. saprophyticus* enfeksiyonunda erkekler ve kadınlar arasında anlamlı farklılıklar kaydedilmiştir ($p<0.05$) Çizelge 4.1.

Çizelge 4.1 İYE hastalarından izole edilen bakteri türleri ile katılımcıların cinsiyet dağılımı

Tür	**Erkek**		**Kadın**		**Toplam**		**Chi-squire**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
E. coli	46	30	0	0	46	30	30, p=0.000
Klebsiella pneumoniae	0	0	16	12.5	16	12.5	
Proteus mirabilis	14	10	20	15	34	25	
Pseudomonas aeruginosa	0	0	22	15	22	15	
Serratia marcescens	0	0	4	2.5	4	2.5	
Staphylococcus aureus	0	0	12	10	12	10	
Staphylococcus saprophyticus	0	0	6	5	6	5	
Toplam	60	40	80	60	140	100	

4.2 Yaş ve İYE

Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 20.83±2.32 ile 70.75±0.95 arasında değişmektedir. En yüksek yaş 70.75±0.95 ile *Straph aureus* ile enfekte iken, en düşük yaş 20.83±2.32 ile *E. coli* ile enfekte olarak bulunmuştur. İYE hastalarından izole edilen yedi bakteri türü arasında hastaların yaşına göre anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (Çizelge 4.2).

4.2.1 *E. coli*

E. coli genç yaşta daha sık görülmüştür (20.83±2.32). İYE hastalarından izole edilen *E. coli* ve diğer bakteri türleri arasında yaşa göre anlamlı farklılıklar Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

4.2.2 *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae yaşa göre (53.6±2.70) daha sık görülmüştür. *K. pneumoniae* ve İYE hastalarından izole edilen diğer bakteri türleri arasında yaşa göre anlamlı farklılıklar Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

4.2.3 *Proteus mirabilis*

P. mirabilis yaşa göre (31.4±5.98) daha sık görülmüştür. *P. mirabilisa* ve İYE hastalarından izole edilen diğer bakteri türleri arasında yaşa göre anlamlı farklılıklar Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

4.2.4 *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa yaşa göre (44.5±1.97) daha sık görülmüştür. *P. aeruginosa* ve İYE hastalarından izole edilen diğer bakteri türleri arasında yaşa göre anlamlı farklılıklar Çizelge 4.2'de verilmiştir.

4.2.5 *Serratia marcescens*

S. marcescens yaşa bağlı olarak daha sık görülmüştür (64). *S. marcescens* ve İYE hastalarından izole edilen diğer bakteri türleri arasında yaşa göre anlamlı farklılıklar Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

4.2.6 *Staphylococcus aureus*

Staph aureus yaşa bağlı olarak daha sık görülmüştür (70.75±0.95). İYE hastalarından izole edilen *Staphylococcus aureus* ve diğer bakteri türleri arasında yaşa göre anlamlı farklılıklar Çizelge 4.2. de gösterilmiştir.

4.2.7 *Staphylococcus saprophyticus*

Staphylococcus saprophyticus yaşa bağlı olarak daha sık görülmüştür (67.5±2.12). *Staph saprophyticus* ile İYE hastalarından izole edilen diğer bakteri türleri arasında yaşa göre anlamlı farklılıklar Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2 Katılımcıların yaşı ile İYE hastalarından izole edilen bakteri türlerinin dağılımı

Tür	**Yaş (yıl)**
	Ortalama ± SD
E. coli	20.83±2.32
Klebsiella pneumoniae	53.6±2.70
Proteus mirabilis	31.4±5.98
Pseudomonas aeruginosa	44.5±1.97
Serratia marcescens	64
Staphylococcus aureus	70.75±0.95
Staphylococcus saprophyticus	67.5±2.12
p-value	0.000

4.3 Antimikrobiyal Direnç Modeli

Bu çalışmada en yüksek direnç oranları 40 (%100) ile Clindamycin ve Cephalexin, 39 (%97,5) ile Cefepime, Imipenem, Amikacin, Gentamicin, Ciprofloxacin ve Tigecycline'e karşı gözlenmiştir. Öte yandan, en düşük direnç oranı Linezolid 4 (%10), Teicoplanin 5 (%12,5) ve Ampicillin 8 (%20) için tespit edilmiştir (Çizelge 4.3.).

4.3.1 *E. Coli*'nin antibiyotiklere direnci

İYE hastalarından izole edilen *E. coli* bakterileri Ampisiline duyarlı bulunmuştur. Ancak antibiyotik duyarlılık sonuçları *E. coli* izolatları için en etkili antibiyotikler olarak Klindamisin, Sefaleksin, Tetrasiklin, Sefepim, İmipenem, Amikasin, Gentamisin ve Siprofloksasini göstermiştir (Çizelge 4.3).

4.3.2 *K. pneumonia'nın antibiyotiklere karşı direnci*

İYE hastalarından izole edilen *K. pneumonia* bakterileri Linezolid'e duyarlı bulunmuştur. Ancak antibiyotik duyarlılık sonuçları *K. pneumonia* izolatları için en etkili antibiyotikler olarak Klindamisin, Sülfametoksazol, Sefaleksin ve Tigesiklin'i göstermiştir (Çizelge 4.3).

4.3.3 *P. mirabilis*'nın antibiyotiklere karşı direnci

İYE hastalarından izole edilen *P. mirabilis* bakterileri Linezolid'e duyarlı bulunmuştur. Ancak antibiyotik duyarlılık sonuçları *P. mirabilis* izolatları için en etkili antibiyotiklerin Klindamisin, Sülfametoksazol, Sefaleksin, Sefepim, İmipenem, Amikasin, Gentamisin, Siprofloksasin, Levofloksasin ve Tigesiklin olduğunu göstermiştir (Çizelge 4.3.).

4.3.4 *P. aeruginosa*'nın antibiyotiklere karşı direnci

İYE hastalarından izole edilen *P. aeruginosa* bakterileri Linezolid'e duyarlı bulunmuştur. Ancak antibiyotik duyarlılık sonuçları *P. aeruginosa* izolatları için en etkili antibiyotikler olarak Klindamisin, Sefaleksin, Tetrasiklin, Sefepim, İmipenem, Amikasin, Gentamisin, Siprofloksasin, Levofloksasin ve Tigesiklin'i göstermiştir (Çizelge 4.3.).

4.3.5 *S. marcescens*'in antibiyotiklere karşı direnci

İYE hastalarından izole edilen *S. marcescens* bakterileri Rifampisin, Linezolid, Cephalexin ve Ceftriaxone'a duyarlı bulunmuştur. Ancak antibiyotik duyarlılık sonuçları, test edilen diğer tüm antibiyotiklerin *S. marcescens* izolatları için en etkili antibiyotikler olduğunu göstermiştir (Çizelge 4.3).

4.3.6 *S. aureus*'un antibiyotiklere karşı direnci

İYE hastalarından izole edilen *S. aureus* bakterileri Linezolid'e duyarlı bulunmuştur. Ancak antibiyotik duyarlılık sonuçları *S. aureus* izolatları için en etkili antibiyotikler olarak Klindamisin, Sülfametoksazol, Sefaleksin, Sefepim, İmipenem, Amikasin, Gentamisin, Siprofloksasin ve Tigesiklin'i göstermiştir (Çizelge 4.3.).

4.3.7 *S. saprophyticus*'un antibiyotiklere karşı direnci

İYE hastalarından izole edilen *S. saprophyticus* bakterileri Linezolid ve Teicoplanin'e duyarlı bulunmuştur. Ancak antibiyotik duyarlılık sonuçları Sefazolin ve Seftriakson dışında test edilen tüm antibiyotiklerin *S. saprophyticus* izolatları için en etkili antibiyotikler olduğunu göstermiştir (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3 İYE hastalarından izole edilen bakterilerin antimikrobiyal direnç durumu

Antibiyotik	**İzole edilen bakteri türleri, n=40**							**Toplam**
	***E. coli*, n=12**	***K. pneumonia*, n=5**	***P. mirabilis*, n=10**	***P. aeruginosa*, n=6**	***S. marcescens*, n=1**	***S. aureus*, n=4**	***S. saprophyticus*, n=2**	
Eritromisin	11 (91.7)	3(60)	9(90)	5(83.3)	1(100)	3(75)	2(100)	34(85)
Klindamisin	12 (100)	5(100)	10(100)	6(100)	1(100)	4(100)	2(100)	40(100)
Sülfametoksazol	11 (91.7)	5(100)	10(100)	5(83.3)	1(100)	4(100)	2(100)	38(95)
Rifampisin	9 (75)	4(80)	6(60)	5(83.3)	0	3(75)	2(100)	29(72.5)
Linezolid	4 (33.3)	0	0	0	0	0	0	4(10)
Cephalexin	12 (100)	5(100)	10(100)	6(100)	1(100)	4(100)	2(100)	40(100)
Tetrasiklin	12 (100)	4(80)	8(80)	6(100)	1(100)	3(75)	2(100)	36(90)
Ampisilin	0	1(20)	2(20)	1(16.6)	1(100)	1(25)	2(100)	8(20)
Teikoplanin	1 (8.3)	1(20)	1(10)	1(16.6)	0(0)	1(25)	0(0)	5(12.5)
Piperasilin	10 (83.3)	2(40)	9(90)	5(83.3)	1(100)	3(75)	2(100)	32(80)
Sefazolin	3 (25.0)	1(20)	2(20)	2(33.3)	0	2(50)	1(50)	11(27.5)
Cefoxitin	7 (58.3)	2(40)	6(60)	4(66.6)	1(100)	2(50)	2(100)	24(60)
Ceftazidim	6 (50.0)	2(40)	7(70)	3(50)	1(100)	3(75)	2(100)	24(60)
Ceftriaxone	6 (50.0)	4(80)	8(80)	4(66.6)	0	3(75)	1(50)	26(65)
Sefepim	12 (100.0)	4(80)	10(100)	6(100)	1(100)	4(100)	2(100)	39(97.5)
İmipenem	12 (100.0)	4(80)	10(100)	6(100)	1(100)	4(100)	2(100)	39(97.5)
Amikasin	12 (100.0)	4(80)	10(100)	6(100)	1(100)	4(100)	2(100)	39(97.5)
Gentamisin	12 (100.0)	4(80)	10(100)	6(100)	1(100)	4(100)	2(100)	39(97.5)
Siprofloksasin	12 (100.0)	4(80)	10(100)	6(100)	1(100)	4(100)	2(100)	39(97.5)
Levofloksasin	11 (91.7)	3(60)	10(100)	6(100)	1(100)	3(75)	2(100)	36(90)
Tigesiklin	11 (91.7)	5(100)	10(100)	6(100)	1(100)	4(100)	2(100)	39(97.5)

4.4 Çoklu İlaç Direnci (MDR)

E. coli ve *Proteus mirabilis* bakterilerinin 17 izolatında çoklu ilaç direnci (5'ten fazla antibiyotiğe direnç) tespit edilirken, diğer bakteri türleri 5'ten az antibiyotiğe dirençli olarak tespit edilmiştir. *Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus saprophyticus* olmak üzere dört bakteri türü test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı olarak bulunmuştur. İzole edilen bakterilerin hiçbiri test edilen tüm antibiyotiklere dirençli değildir. Bununla birlikte, türler arasında karşılaştırılan MDR paternlerinin sonucu, *E. coli* ve *Proteus mirabilis* izolatlarının %38,6'sının MDR olduğunu ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının %22,7'sinin MDR olduğunu göstermiştir (Çizelge 4.4.)

Çizelge 4.4 İYE hastalarından izole edilen bakterilerin çoklu ilaç direnç özellikleri

Bakteriyel izolatlar	**n**	**Direnç sıklığı, n=21**						
		R0	**R1**	**R2**	**R3**	**R4**	**R5**	**MDR**
E. coli	38	1	1	0	1	1	0	17 (38.6%)
Klebsiella pneumoniae	17	1	3	3	2	8	4	0
Proteus mirabilis	32	1	1	2	0	0	0	17 (38.6%)
Pseudomonas aeruginosa	26	1	2	1	1	2	4	10 (22.7%)
Serratia marcescens	5	4	17	0	0	0	0	0
Staphylococcus aureus	14	1	2	2	7	9	0	0
Staphylococcus saprophyticus	8	2	2	17	0	0	0	0
Toplam	140	11	28	25	11	20	8	44 (100)

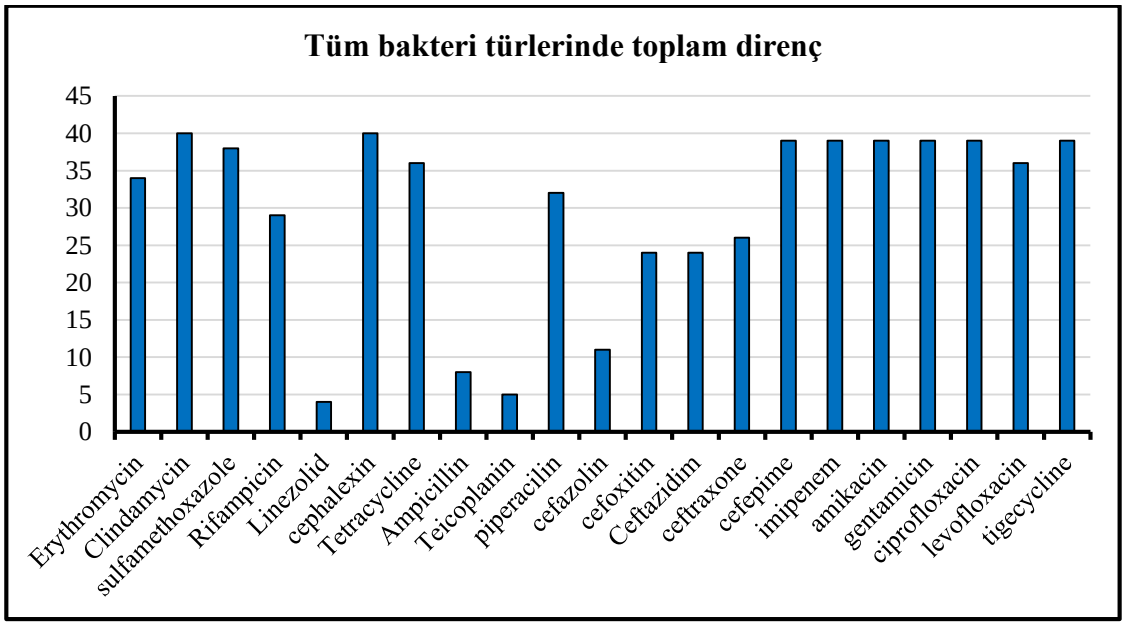
R0: tüm antibiyotik sınıfları için duyarlı, R1: bir antibiyotik sınıfı için dirençli, R2: iki antibiyotik sınıfı için dirençli, R3: üç antibiyotik sınıfı için dirençli, R4: dört antibiyotik sınıfı için dirençli, R5: beş antibiyotik sınıfı için dirençli, MDR-çoklu ilaç direnci

4.5 Antibiyotik Direnci

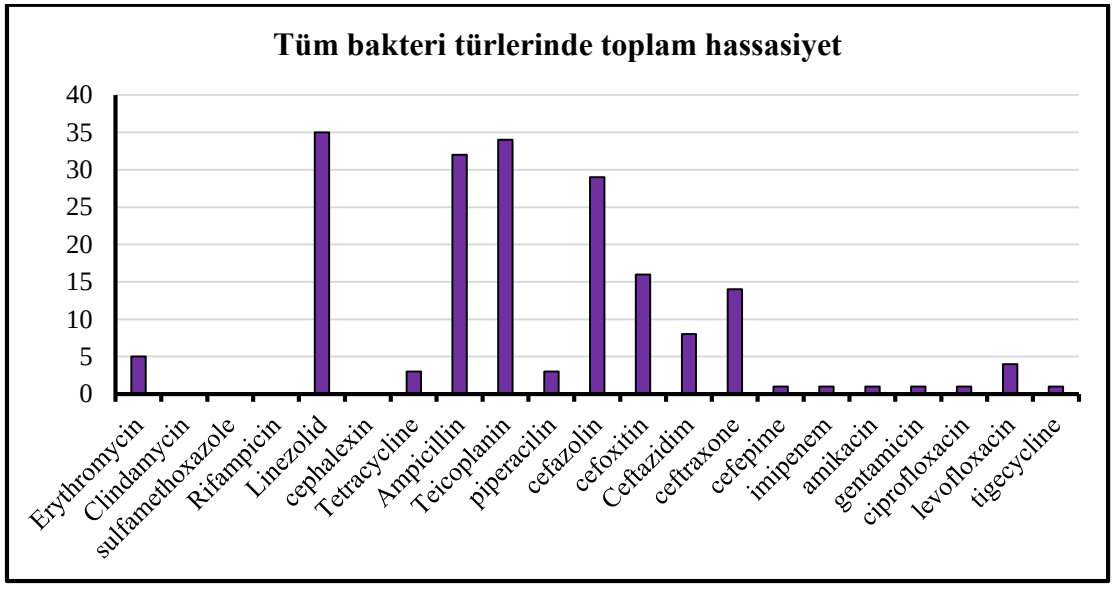
Antibiyotiklerden hiçbiri İYE hastalarından izole edilen tüm bakteri türlerine karşı tam inhibisyon göstermemiş ve izole edilen hiçbir bakteri türüne etki etmemiştir. Linezolid, Ampisilin ve Tigesiklin, İYE hastalarından izole edilen tüm bakteri türlerine karşı en düşük direnci gösterirken, Klindamisin ve Sefaleksin, İYE hastalarından izole edilen tüm bakteri türlerine karşı en yüksek direnci göstermiştir (Şekil 4.5). Öte yandan, Linezolid antibiyotiği İYE hastalarından izole edilen tüm bakteri türlerine karşı en yüksek duyarlılık oranını göstermiştir. Klindamisin, Sülfametoksazol ve Rifampisin,

İYE hastalarından izole edilen tüm bakteri türlerine karşı en düşük duyarlılığı göstermiştir (Şekil 4.7).

İzole edilen bakteri türlerinin %85'i Gram-pozitif, %15'i ise Gram-negatif bakterilerden oluşmakta olup, iki tür arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır (Çizelge 4.5).



Şekil 4.6 İYE hastalarından alınan bakteri izolatlarının test edilen tüm antibiyotiklere direnç oranları



Şekil 4.7 İYE hastalarından toplanan bakteri izolatlarının test edilen tüm antibiyotiklere hassasiyet oranları

Çizelge 4.5 Gram boyama testi ile izole edilen bakteri türleri

Gram testi	Bakteri türleri							Toplam	p-value
	E. coli	***K. pneumoniae***	***P. mirabilis***	***P. aeruginosa***	***S. marcescens***	***S. aureus***	***S. saprophyticus***		
Negatif	37(0.3)	18(0.125)	31(0.25)	20(0.15)	9(0.025)	0(0)	0(0)	115 (85)	0.000
n(%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	15(0.1)	10(0.05)	25 (15)	
Pozitif	37(0.3)	18(0.125)	31(0.25)	20(0.15)	9(0.025)	15(0.1)	10(0.05)	140(100)	

4.6 Biyofilm Oluşumu

Biyofilm oluşumunun test edilmesi, izole edilen bakterilerin %75'inin güçlü biyofilm oluşumuna sahip olduğunu, %17,5'inin ise orta düzeyde biyofilm oluşumuna sahip olduğunu göstermiştir. Beş bakteri türü yüzde olarak (%7.5) zayıf biyofilm oluşumu göstermiştir (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6 İYE hastalarından izole edilen bakteri türlerine göre biyofilm oluşumu

Biyofilm	İzolat türleri							Total
	E. coli	*K. pneumoniae*	*P. mirabilis*	*P. aeruginosa*	*S. marcescens*	*S. aureus*	*S. saprophyticus*	
Zayıf	0	1(2.5)	1(2.5)	0	0	1(2.5)	0	3(7.5)
Orta düzeyde	1(2.5)	0	3 (7.5)	1 (2.5)	0	1 (2.5)	1 (2.5)	7 (17.5)
Güçlü	11(27.5)	4(10)	6(15)	5 (12.5)	1(2.5)	2(5)	1(2.5)	30(75)
Toplam	12(30)	5(12.5)	10(25)	6(15)	1(2.5)	4(10)	2(5)	40 (100)

Bu çalışmada, idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve antibiyotik direnci araştırılmıştır.

İdrar yolu enfeksiyonları, hızlı başlangıcı ve yüksek morbidite ve mortalite düzeyi nedeniyle bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (Sime *et al*. 2020).

İdrar yolu enfeksiyonu etiyolojisinin ve antibiyotik direnç paternlerinin çeşitliliği nedeniyle idrar yolu enfeksiyonu patojenlerinin ortaya çıkmasını ve bulaşmasını önlemek için periyodik aralıklarla rutin sürveyans yapılması gerekmektedir (Fazeli *et al.* 2018). Bu çalışmanın sonuçları, cinsiyetin İYE enfeksiyonunda risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç, erkeklerde mesane mikrobiyotası ile alt üriner sistem (AÜSS) derecesi arasında bir bağlantı bulan ve nedenlerini açıklayan diğer çalışmalarla da desteklenmiştir (Bajic *et al.* 2020). Rabdofan gelişimindeki varyasyonlar, idrar yapma modellerinde gözlenen cinsel dimorfizme neden olurken, mesane mukozasındaki immün hücrelerin diferansiyel ekspresyonu veya ürotelyumun diferansiyel yanıtları kadınlarda idrar yolu enfeksiyonu oranını artırabilir. Erkekler ve kadınlar arasındaki anatomik ve işlevsel farklılıklara ek olarak, patolojiyi tedavi ederken hücresel düzeydeki gelişimsel ve morfolojik eşitsizlikler de dikkate alınmalıdır (Abelson *et al.* 2018).

Bu çalışmanın bulguları, *E. coli* türünün İYE hastalığına neden olan en sık (%30) tür olduğunu kaydetmiştir. Bu bulgu, İYE'de E. coli izolatlarının çoğunluğunun filogrup B2

60 (%30) olduğunu kaydeden bir çalışmanın bulgusuyla uyumludur (Dadi *et al*. 2020). Bu çalışmada, 40 bakteri izolatı arasında 5 (%12,5) izolatın İYE nedeni olarak *Klebsiella pneumoniae* olduğu bulunmuştur. Sonuçlarımız, *K. pneumoniae*'nın K İYE'nin nedenlerinden biri olduğunu gösteren bir çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur (Caneiras *et al*. 2019). Mevcut çalışmanın sonuçları, *Proteus mirabilis* türünün İYE nedenlerinden biri olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, bu tür bir İYE nedeni olarak kaydedilmiştir (Sanches *et al*. 2021). İYE hastalarında *Pseudomonas aeruginosa* yaygın olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Paz-Zarza et al. (2019) tarafından yapılan başka bir çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Ayrıca, *Serratia marcescens* de diğerleri gibi İYE'nin bir nedeni ve insan enfeksiyonlarında yaygın bir bakteri türü olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuç, Bhattacharya *et al.* (2022) tarafından yapılan başka bir çalışmanın sonucuyla uyumludur. Ayrıca, bulgularımız *Staphylococcus saprophyticus* ve *Staphylococcus aureus* türlerinin İYE'ye neden olan başlıca türler olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, uzun süreli bakım hastalarından elde edilen idrar örneklerinden sıklıkla izole edildiğini tespit eden başka bir çalışmanın sonuçları ile desteklenmiştir (Singh *et al.* 2019).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmanın sonuçları, İYE'nin 20-70 yaş aralığında dağıldığını göstermiştir. Başka bir çalışmada ise İYE'nin 18-85 yaş aralığında dağılım gösterdiği bulunmuştur (Sime *et al.* 2020). Bu çalışmada en yüksek direnç oranları Clindamycin ve Cephalexin'e karşı gözlenmiştir. Bu sonuç, (Sun *et al.* 2021) tarafından yapılan başka bir çalışmada da bildirilmiştir. Çalışmada, İYE hastalarından izole edilen tüm *E. coli* izolatlarının, test edilen antibiyotiklerden en az birine (klindamisin ve sefaleksin) dirençli olduğu bulunmuştur. *E. coli*'nin çok çeşitli antibiyotiklere dirençli olduğu bulunmuştur. Bir başka çalışmada, broyler kökenli *E. coli*'de tetrasiklin, sülfametoksazol, streptomisin ve ampisilin gibi antibiyotik sınıflarının temsilcilerine karşı direnç oranları bulunmuştur (Van Driel *et al.* 2019). İYE hastalarından izole edilen *K. pneumonia* bakterilerinin Clindamycin, Sulfamethoxazole, Cephalexin ve Tigecycline antibiyotiklerine dirençli olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, Caneiras et aladaşları 2019 tarafından yapılan bir çalışmanın sonucuyla benzerlik göstermektedir. İYE hastalarından izole edilen *P. mirabilis* bakterilerinin Clindamycin, Sulfamethoxazole, Cephalexin, Cefepime, Imipenem, Amikacin, Gentamicin,

Ciprofloxacin, Levofloxacin ve Tigecycline antibiyotiklerine dirençli olduğu bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada *P. mirabilis*'in antimikrobiyal ilaçlara karşı değişen derecelerde direnç gösterdiği kaydedilmiştir (Sharma *et al.* 2019). Çalışmamızda, *Pseudomonades aeruginosa* olarak adlandırılan bakteri türlerinin bu çalışmada test edilen çok sayıda antibiyotiğe dirençli olduğu bildirilmiştir. Bu noktada, *P. aeruginosa* idrar yolu enfeksiyonlarının Fosfomisin gibi oral antibiyotiklerle simüle edilen tedavisinin, yüksek idrar konsantrasyonlarına maruz kalmasına ve 7 gün boyunca tekrarlanan günlük dozlara rağmen etkisiz olduğuna dair bir çalışmaya atıfta bulunulmuştur (Abbott *et al.* 2020).

Biyofilm oluşumunun sonuçları, izolatların %75'inin (30 izolat) biyofilm oluşturabildiğini ve ($0.7 \leq OD590nm < 1.5$) düşük veya zayıf biyofilm oluşturma yeteneği olarak kabul edildiğini göstermiştir. Biyofilm gelişiminin hastane enfeksiyonlarının %65'inden fazlasından ve tüm mikrobiyal enfeksiyonların %80'inden sorumlu olduğu belgelenmiştir (Hernandez *et al.* 2000). Öte yandan biyofilm oluşumu, genitoüriner sistemdeki bakterilerin direncinden sorumlu bir virülans faktörü olarak kabul edilmiştir (Feglo *et al.* 2010).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, kadınların erkeklere kıyasla İYE enfeksiyonuna daha yatkın olduğu sonucuna varılmıştır. İYE enfeksiyonu olan kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılıklar kaydedilmiştir ($p<0.05$). En yüksek yaş 70.75±0.95 ile *Staphylococcus aureus* ile enfekte iken, en düşük yaş 20.83±2.32 ile *E. coli* ile enfekte olarak bulunmuştur ve aralarında anlamlı farklar vardır. Çalışma bulguları *E. coli, K. pneumoniae, Pseudomonades aeruginosaPseudomonades aeruginosa, P. mirabilis, Serratia marcescens, Staphylococcus saprophyticus* ve *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direncinin çok yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada en yüksek direnç oranları Clindamycin ve Cephalexin'e (%100), Cefepime, Imipenem, Amikacin, Gentamicin, Ciprofloxacin ve Tigecycline'e (%97,5) karşı gözlenmiştir. Diğer yandan, en düşük direnç oranı Linezolid (%10), Teicoplanin (%12,5) ve Ampicillin 8 (%20) için tespit edilmiştir. Çoklu ilaç direnci MDR, *E. coli* ve *Proteus mirabilis* bakterilerinin 17 izolatında tespit edilirken, diğer bakteri türleri 5'ten az antibiyotiğe dirençli olarak tespit edilmiştir. Biyofilm oluşumu, izole edilen bakterilerin %75'inin güçlü biyofilm oluşumuna sahip olduğunu, %17,5'inin ise orta düzeyde biyofilm oluşumuna sahip olduğunu göstermiştir. İYE hastalarında yaygın olarak görülen dirençli bakteri türlerini tedavi etmek için yeni antibiyotiklerin üretilmesi gerekmektedir.

Uzman bir doktora danışmadan ilaç ve antibiyotik kullanmaması. Uzman bir doktora danıştıktan sonra aşağıdaki ilaçları kullanılmasının önerilmesi: Rifampisin, Linezolid ve Cefoxitin. Sıvıların üriner sistemdeki bakteri varlığını azaltabileceğinden dolayı fazla miktarda su tüketilmesi. Kişisel hijyenin korunması.

KAYNAKLAR

Abbott, I. J., van Gorp, E., Wijma, R. A., Dekker, J., Croughs, P. D., Meletiadis, J. and Peleg, A. Y. 2020. Efficacy of single and multiple oral doses of fosfomycin against Pseudomonas aeruginosa urinary tract infections in a dynamic in vitro bladder infection model. Journal of Antimicrobial Chemotherapy., 75(7): 1879-1888.

Abelson, B., Sun, D., Que, L., Nebel, R. A., Baker, D., Popiel, P. and Damaser, M. S. 2018. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. Biology of sex differences., 9(1): 1-13.

Abou Heidar, N. F., Degheili, J. A., Yacoubian, A. A. and Khauli, R. B. 2019. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. Urology annals., 11(4): 339.

Abushaheen, M. A., Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Acharya, S. and Jhugroo, P. 2020. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. Disease-a-Month., 66(6): 100971.

Abushaheen, M. A., Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Acharya, S. and Jhugroo, P. 2020. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. Disease-a-Month., 66(6): 100971.

Acharya, Y., Bhattacharyya, S., Dhanda, G. and Haldar, J. 2021. Emerging Roles of Glycopeptide Antibiotics: Moving beyond Gram-Positive Bacteria. ACS Infectious Diseases., 8(1): 1-28.

Alanazi, M. Q. 2018. An evaluation of community-acquired urinary tract infection and appropriateness of treatment in an emergency department in Saudi Arabia. Therapeutics and clinical risk management., 14: 2363.

Al-Jebouri, M. M. and Atalah, N. 2012. A study on the interrelationship between renal calculi, hormonal abnormalities and urinary tract infections in Iraqi patients., 2(1): 6-10.

Alves, I. P. and Reis, N. M. 2019. Microfluidic smartphone quantitation of *Escherichia coli* in synthetic urine. Biosensors and Bioelectronics., 145: 111624.

Andersson, D. I., Balaban, N. Q., Baquero, F., Courvalin, P., Glaser, P., Gophna, U. and Tønjum, T. 2020. Antibiotic resistance: turning evolutionary principles into clinical reality. FEMS Microbiology Reviews., 44(2): 171-188.

Azevedo-Barbosa, H., Dias, D. F., Franco, L. L., Hawkes, J. A. and Carvalho, D. T. 2020. From antibacterial to antitumour agents: a brief review on the chemical and medicinal aspects of sulfonamides. Mini Reviews in Medicinal Chemistry., 20(19): 2052-2066.

Bader, M. S., Loeb, M., Leto, D. and Brooks, A. A. 2020. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. Postgraduate medicine., 132(3): 234-250.

Bajic, P., Van Kuiken, M. E., Burge, B. K., Kirshenbaum, E. J., Joyce, C. J., Wolfe, A. J. and Farooq, A. V. 2020. Male bladder microbiome relates to lower urinary tract symptoms. European urology focus., 6(2): 376-382.

Barreiro, C. and Barredo, J. L. 2021. Worldwide Clinical Demand for Antibiotics: Is It a Real Countdown?. Antimicrobial Therapies., 3: 3-15.

Bedenić, B. and Meštrović, T. 2021. Mechanisms of Resistance in Gram-Negative Urinary Pathogens: From Country-Specific Molecular Insights to Global Clinical Relevance. Diagnostics., 11(5): 800.

Behzadi, P. 2018. Introductory chapter: an overview on urinary tract infections, pathogens, and risk factors. In Microbiology of urinary tract infections: microbial agents and predisposing factors. Croatia: IntechOpen., 4: 6-9.

Bhattacharya, S., Dey, R. and Nath, R. 2022. A Rare Case of Purple Urine Bag Syndrome Presenting with Delirium and Associated with Acidic Urine and UTI due to Serratia Marcescens: But Do We Still Know Enough?. Journal of Clinical and Diagnostic Research., 1: 62.

Bischoff, S., Walter, T., Gerigk, M., Ebert, M. and Vogelmann, R. 2018. Empiric antibiotic therapy in urinary tract infection in patients with risk factors for antibiotic resistance in a German emergency department. BMC infectious diseases., 18(1): 1-7.

Bloom, D. E., Black, S., Salisbury, D. and Rappuoli, R. 2018. Antimicrobial resistance and the role of vaccines. Proceedings of the National Academy of Sciences., 115(51): 12868-12871.

Booth, A. and Wester, A. L. 2022. A multivariable analysis of the contribution of socioeconomic and environmental factors to blood culture *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in high-and middle-income countries. BMC public health., 22(1): 1-12.

Bowler, P., Murphy, C. and Wolcott, R. 2020. Biofilm exacerbates antibiotic resistance: Is this a current oversight in antimicrobial stewardship?. Antimicrobial Resistance and Infection Control., 9(1): 1-5.

Browne, K., Chakraborty, S., Chen, R., Willcox, M. D., Black, D. S., Walsh, W. R. and Kumar, N. 2020. A new era of antibiotics: The clinical potential of antimicrobial peptides. International journal of molecular sciences., 21(19): 7047.

Brubaker, L., Carberry, C., Nardos, R., Carter-Brooks, C. and Lowder, J. L. 2018. American urogynecologic society best-practice statement: recurrent urinary tract infection in adult women. Female pelvic medicine and reconstructive surgery., 24(5): 321-335.

Burton, M. 2021. Quantification of *Escherichia coli* and Salmonella spp. isolates within the Australian silver gull (Choricocephalus Novaehollandiae) population on Rottnest Island capable of interspecies transmission resulting in human infection (Doctoral dissertation, Murdoch University).

Bush, K. and Bradford, P. A. 2020. Epidemiology of β-lactamase-producing pathogens. Clinical microbiology reviews., 33(2): e00047-19

Cai, T., Cocci, A., Tiscione, D., Puglisi, M., Di Maida, F., Malossini, G. and Johansen, T. E. B. 2018. L-Methionine associated with Hibiscus sabdariffa and Boswellia serrata extracts are not inferior to antibiotic treatment for symptoms relief in patients affected by recurrent uncomplicated urinary tract infections: Focus on antibiotic-sparing approach. Archivio italiano di urologia, andrologia., 9(2): 97-100.

Caneiras, C., Lito, L., Melo-Cristino, J. and Duarte, A. 2019. Community-and hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections in Portugal: virulence and antibiotic resistance. Microorganisms., 7(5): 138.

Caneiras, C., Lito, L., Melo-Cristino, J. and Duarte, A. 2019. Community-and hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections in Portugal: virulence and antibiotic resistance. Microorganisms., 7(5): 138.

Christaki, E., Marcou, M. and Tofarides, A. 2020. Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence. Journal of molecular evolution., 88(1): 26-40.

Critchley, I. A., Cotroneo, N., Pucci, M. J. and Mendes, R. 2019. The burden of antimicrobial resistance among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in the United States in 2017. PloS one., 14(12): e0220265.

Dadi, B. R., Abebe, T., Zhang, L., Mihret, A., Abebe, W. and Amogne, W. 2020. Distribution of virulence genes and phylogenetics of uropathogenic *Escherichia coli* among urinary tract infection patients in Addis Ababa, Ethiopia. BMC infectious diseases., 20(1): 1-12.

Dhingra, S., Rahman, N. A. A., Peile, E., Rahman, M., Sartelli, M., Hassali, M. A. and Haque, M. 2020. Microbial resistance movements: an overview of global public health threats posed by antimicrobial resistance, and how best to counter. Frontiers in Public Health, (8): 535668.

Dhital, S., Deo, P., Bharathwaj, M., Horan, K., Nickson, J., Azad, M. and Naderer, T. 2022. Neisseria gonorrhoeae-derived outer membrane vesicles package β-lactamases to promote antibiotic resistance. microLife., 5: 23-27.

Dobbyn, D., Zeggil, T., Kudrowich, B. and Beahm, N. P. 2022. Ciprofloxacin resistances rates in *Escherichia coli* across Canada (CREAC): a longitudinal analysis 2015–2019. International Journal of Antimicrobial Agents., 59(3): 106532.

El-Sweih, N., Jamal, W. and Rotimi, V. O. 2005. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens isolated from hospital and community patients with urinary tract infections in two large hospitals in Kuwait. Medical Principles and Practice., 14(6): 401-407.

Fazeli, H., Moghim, S. and Zare, D. 2018. Antimicrobial resistance pattern and spectrum of multiple-drug-resistant enterobacteriaceae in Iranian hospitalized patients with cancer. Advanced Biomedical Research., 2: 7.

Fattah S. 2018. Web sitesi. https://www.slideshare.net/HiwrHastear/ecoli. Erişim Tarihi: 08.01.2023.

Feglo, P. K., Gbedema, S. Y., Quay, S. N. A., Adu-Sarkodie, Y. and Opoku-Okrah, C. 2010. Occurrence, species distribution and antibiotic resistance of Proteus

isolates: A case study at the Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH) in Ghana. Int J Pharm Sci Res., 1(9): 347-52.

Forbes B. A., Sahm, D. F. and Weissfeld, A. S. 2007. Baily and Scott Diagnostic Microbiology," 12th Edition, Mosby Elsevier, Philadeliphia., 4: 93-107.

Garcia-Gutierrez, E., Mayer, M. J., Cotter, P. D. and Narbad, A. 2019. Gut microbiota as a source of novel antimicrobials. Gut microbes., 10(1): 1-21.

Gupta, K., Hooton, T. M. and Stamm, W. E. 2001. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. Annals of internal medicine., 135(1): 41-50.

Gurjar, V., Khurana, A., Shaily, G., Kaushik, S. and Singh, N. 2022. Current Challenges in Treating MDR. Current Developments in the Detection and Control of Multi Drug Resistance., 1: 3.

Habarugira, J. M. V. and Figueras, A. 2021. Antimicrobial stewardship: can we add pharmacovigilance networks to the toolbox?. European Journal of Clinical Pharmacology., 77(5): 787-790.

Hensel, A. and Petzoldt, K. 2020. Biological and biochemical analysis of bacteria and viruses. In Bioaerosols Handbook, pp. 335-360, CRC Press.

Hernandez, J. R., Martinez-Martinez, L., Pascual, A., Suárez, A. I. and Perea, E. J. 2000. Trends in the susceptibilities of Proteus mirabilis isolates to quinolones. Journal of Antimicrobial Chemotherapy., 45(3): 407-408.

Hossain, A., Hossain, S. A., Fatema, A. N., Wahab, A., Alam, M. M., Islam, M. N. and Ahsan, G. U. 2020. Age and gender-specific antibiotic resistance patterns among Bangladeshi patients with urinary tract infection caused by *Escherichia coli*. Heliyon., 6(6): e04161.

Huang, G., Huang, Q., Zhang, G., Jiang, H. and Lin, Z. 2020. Point-prevalence surveys of hospital-acquired infections in a Chinese cancer hospital: From 2014 to 2018. Journal of Infection and Public Health., 13(12): 1981-1987.

Hvidberg, H., Struve, C., Krogfelt, K. A., Christensen, N., Rasmussen, S. N. and Frimodt-Møller, N. 2000. Development of a long-term ascending urinary tract infection mouse model for antibiotic treatment studies. Antimicrobial agents and chemotherapy., 44(1): 156-163.

Jones, R. A., Inabo, H. I. and Obanibi, H. B. T. 2006. Antimicrobial susceptibility of some urinary tract clinical isolates to commonly used antibiotics. African Journal of Biotechnology., 5(5): 487-489.

Jubeh, B., Breijyeh, Z. and Karaman, R. 2020. Resistance of gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches. Molecules., 25(12): 2888.

Karam, M. R. A., Habibi, M. and Bouzari, S. 2019. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*. Molecular immunology., 108: 56-67.

Khezerlou, A., Alizadeh-Sani, M., Azizi-Lalabadi, M. and Ehsani, A. 2018. Nanoparticles and their antimicrobial properties against pathogens including bacteria, fungi, parasites and viruses. Microbial pathogenesis., 123: 505-526.

Klessig, D. F., Choi, H. W. and Dempsey, D. M. A. 2018. Systemic acquired resistance and salicylic acid: past, present, and future. Molecular plant-microbe interactions., 31(9): 871-888.

Kolawole, A. S., Kolawole, O. M., Kandaki-Olukemi, Y. T., Babatunde, S. K., Durowade, K. A. and Kolawole, C. F. 2009. Prevalence of urinary tract infections (UTI) among patients attending Dalhatu Araf Specialist Hospital, Lafia, Nasarawa state, Nigeria. International journal of medicine and medical sciences., 1(5): 163-167.

Kotwani, A., Joshi, J. and Kaloni, D. 2021. Pharmaceutical effluent: a critical link in the interconnected ecosystem promoting antimicrobial resistance. Environmental Science and Pollution Research., 28(25): 32111-32124.

Kwaśniewska, D., Chen, Y. L. and Wieczorek, D. 2020. Biological activity of quaternary ammonium salts and their derivatives. Pathogens., 9(6): 459.

Li, Y., Yin, Y., Peng, X., Zheng, H., Fu, F., Liu, Z. and Zhang, Y. 2021. A randomized, active-controlled, multicentre clinical trial to evaluate the efficacy and safety of oral sitafloxacin versus levofloxacin in Chinese adults with acute uncomplicated or complicated urinary tract infection. Annals of Medicine., 53(1): 217-226.

Loncaric, I., Misic, D., Szostak, M. P., Künzel, F., Schäfer-Somi, S. and Spergser, J. 2020. Broad-spectrum cephalosporin-resistant and/or fluoroquinolone-resistant

enterobacterales associated with canine and feline urogenital infections. Antibiotics., 9(7): 387.

Medina, M. and Castillo-Pino, E. 2019. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. Therapeutic advances in urology., 11: 1756287219832172.

Mirzaei, A., Habibi, M., Bouzari, S. and Karam, M. R. A. 2019. Characterization of antibiotic-susceptibility patterns, virulence factor profiles and clonal relatedness in Proteus mirabilis isolates from patients with urinary tract infection in Iran. Infection and drug resistance., 1: 3967.

Moo, C. L., Yang, S. K., Yusoff, K., Ajat, M., Thomas, W., Abushelaibi, A. and Lai, K. S. 2020. Mechanisms of antimicrobial resistance (AMR) and alternative approaches to overcome AMR. Current drug discovery technologies., 17(4): 430-447.

Nagalakshmi, K. 2020. Detection of Pap Virulence Gene among Uropathogenic *Escherichia coli* and Their Correlation with Antimicrobial Susceptibility: An Observational study (Doctoral dissertation, Dhanalakshmi Srinivasan Medical College and Hospital, Perambalur).

Nik-Ahd, F., Lenore Ackerman, A. and Anger, J. 2018. Recurrent urinary tract infections in females and the overlap with overactive bladder. Current Urology Reports., 19(11): 1-5.

O'Grady, M. C., Barry, L., Corcoran, G. D., Hooton, C., Sleator, R. D. and Lucey, B. 2019. Empirical treatment of urinary tract infections: how rational are our guidelines?. Journal of Antimicrobial Chemotherapy., 74(1): 214-217.

Oghotuama, C. N. 2018. Studies on Urinary Tract Infections among HIV–Seropositive Individuals with Particular Reference to Antiretroviral Drug Usage (Doctoral dissertation, Nnamdı Azıkıwe Unıversıty, AWKA).

Oldenkamp, R., Schultsz, C., Mancini, E. and Cappuccio, A. 2021. Filling the gaps in the global prevalence map of clinical antimicrobial resistance. Proceedings of the National Academy of Sciences., 118(1): e2013515118.

Ong, Y. C. and Gasser, G. 2020. Organometallic compounds in drug discovery: Past, present and future. Drug Discovery Today: Technologies., 37: 117-124.

Oumer, Y., Dadi, B. R., Seid, M., Biresaw, G. and Manilal, A. 2021. Catheter-associated urinary tract infection: Incidence, associated factors and drug resistance patterns of bacterial isolates in southern ethiopia. Infection and Drug Resistance., 14: 2883.

Oyaert, M., Van Meensel, B., Cartuyvels, R., Frans, J., Laffut, W., Vandecandelaere, P. and BILULU Study Group. 2018. Laboratory diagnosis of urinary tract infections: Towards a BILULU consensus guideline. Journal of microbiological methods., 146: 92-99.

Öztürk, R. and Murt, A. 2020. Epidemiology of urological infections: a global burden. World journal of urology., 38(11): 2669-2679.

Pandey, B., Pandit, M., Jaiswal, S., Sah, A. K., Chand, R. S. and Shrestha, R. 2020. Antimicrobial Susceptibility Pattern of Pathogenic Bacteria Causing Urinary Tract Infection in Tertiary Care Hospital in Kathmandu, Nepal. IJPSR., 11: 6448-55.

Paz-Zarza, V. M., Mangwani-Mordani, S., Martínez-Maldonado, A., Álvarez-Hernández, D., Solano-Gálvez, S. G. and Vázquez-López, R. 2019. Pseudomonas aeruginosa: pathogenicity and antimicrobial resistance in urinary tract infection. Revista Chilena de Infectologia: Organo Oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia., 36(2): 180-189.

Pellaud, C., Grandmaison, G., Thien, H. P. P. H., Baumberger, M., Carrel, G., Ksouri, H. and Sridharan, G. 2020. Characteristics, comorbidities, 30-day outcome and in-hospital mortality of patients hospitalised with COVID-19 in a Swiss area–a retrospective cohort study. Swiss Medical Weekly., 2: 9.

Rahman, G., Price, L. and Rabanes, H. G. 2018. Implications of Foodborne Bacteria on Human Health: Isolation and Antibiotic Resistance of Salmonella enterica and Campylobater Spp. On Retail Chicken Sold in California., 4: 67-69.

Rebelo, J. S., Domingues, C. P., Monteiro, F., Nogueira, T. and Dionisio, F. 2021. Bacterial persistence is essential for susceptible cell survival in indirect resistance, mainly for lower cell densities. PloS one., 16(9): e0246500.

Reygaert, W. C. 2018. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. AIMS microbiology., 4(3): 482.

Richter, M. F. and Hergenrother, P. J. 2019. The challenge of converting Gram-positive-only compounds into broad-spectrum antibiotics. Annals of the New York Academy of Sciences., 1435(1): 18-38.

Sanches, M. S., da Silva, C. R., Silva, L. C., Montini, V. H., Barboza, M. G. L., Guidone, G. H. M. and Rocha, S. P. D. 2021. Proteus mirabilis from community-acquired urinary tract infections (UTI-CA) shares genetic similarity and virulence factors with isolates from chicken, beef and pork meat. Microbial Pathogenesis., 158: 105098.

Sandhu, R., Dahiya, S. and Sayal, P. 2016. Evaluation of Multiple Antibiotic Resistance (MAR) Index and Doxycycline Susceptibility of Acinetobacter Species among Inpatients. Indian Journal of Microbial Research., 3: 299-304.

Serwecińska, L. 2020. Antimicrobials and antibiotic-resistant bacteria: a risk to the environment and to public health. Water., 12(12): 3313.

Sevin, T., Daniau, C., Alfandari, S., Piednoir, E., Dumartin, C., Blanchard, H. and Le Vu, S. 2021. Patterns of antibiotic use in hospital-acquired infections. Journal of Hospital Infection., 114: 104-110.

Shaheen, G., Akram, M., Jabeen, F., Ali Shah, S. M., Munir, N., Daniyal, M. and Khan, M. 2019. Therapeutic potential of medicinal plants for the management of urinary tract infection: A systematic review. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology., 46(7): 613-624.

Sharma, D., Preston, S. E. and Hage, R. 2019. Emerging antibiotic resistance to bacterial isolates from human urinary tract infections in Grenada. Cureus., 1: 19.

Shenoy, E. S., Macy, E., Rowe, T. and Blumenthal, K. G. 2019. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. Jama., 321(2): 188-199.

Shurbaji, S., Huong, P. T. and Altahtamouni, T. M. 2021. Review on the visible light photocatalysis for the decomposition of ciprofloxacin, norfloxacin, tetracyclines, and sulfonamides antibiotics in wastewater. Catalysts., 11(4): 437.

Sime, W. T., Biazin, H., Zeleke, T. A. and Desalegn, Z. 2020. Urinary tract infection in cancer patients and antimicrobial susceptibility of isolates in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. Plos one., 15(12): e0243474.

Sime, W. T., Biazin, H., Zeleke, T. A. and Desalegn, Z. 2020. Urinary tract infection in cancer patients and antimicrobial susceptibility of isolates in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. Plos one., 15(12): e0243474.

Singh, A., Shahid, M., Khan, P. A., Khan, H. M. and Sami, H. 2022. An Overview on Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria. Beta-Lactam Resistance in Gram-Negative Bacteria., 2: 3-15.

Singh, D., Chand, A. and Goel, S. 2019. Prevalence of MRSA among Staphylococcus aureus isolated from patients of urinary tract infection along with its antibiogram. Int J., 2(4): 364.

Soucy, J. P. R., Schmidt, A. M., Quach, C. and Buckeridge, D. L. 2020. Fluoroquinolone use and seasonal patterns of ciprofloxacin resistance in community-acquired urinary *Escherichia coli* infection in a large Urban Center. American journal of epidemiology., 189(3): 215-223.

Stapleton, A. E., Wagenlehner, F. M., Mulgirigama, A. and Twynholm, M. 2020. *Escherichia coli* resistance to fluoroquinolones in community-acquired uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review. Antimicrobial agents and chemotherapy., 64(10): e00862-20.

Streicher, L. M. 2021. Exploring the future of infectious disease treatment in a post-antibiotic era: A comparative review of alternative therapeutics. Journal of Global Antimicrobial Resistance., 24: 285-295.

Sun, S., Jones, R. C., Fricchione, M. J., Scardina, T. L., Healy, D., Patel, R. M. and Patel, S. J. 2021. Short-duration electronic health record option buttons to reduce prolonged length of antibiotic therapy in outpatients. Pediatrics., 14: 76-79.

Takahashi, Y. and Nakashima, T. 2018. Actinomycetes, an inexhaustible source of naturally occurring antibiotics. Antibiotics., 7(2): 45.

Uddin, T. M., Chakraborty, A. J., Khusro, A., Zidan, B. R. M., Mitra, S., Emran, T. B. and Koirala, N. 2021. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. Journal of Infection and Public Health., 14(12): 1750-1766.

van Driel, A. A., Notermans, D. W., Meima, A., Mulder, M., Donker, G. A., Stobberingh, E. E. and Verbon, A. 2019. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from uncomplicated UTI in general practice patients over a 10-year

period. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases., 38(11): 2151-2158.

Vivas, R., Barbosa, A. A. T., Dolabela, S. S. and Jain, S. 2019. Multidrug-resistant bacteria and alternative methods to control them: an overview. Microbial Drug Resistance., 25(6): 890-908.

Vounba, P., Arsenault, J., Bada-Alambédji, R. and Fairbrother, J. M. 2019. Prevalence of antimicrobial resistance and potential pathogenicity, and possible spread of third generation cephalosporin resistance, in *Escherichia coli* isolated from healthy chicken farms in the region of Dakar, Senegal. PloS one., 14(3): e0214304.

Wagenlehner, F. M., Bjerklund Johansen, T. E., Cai, T., Koves, B., Kranz, J., Pilatz, A. and Tandogdu, Z. 2020. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. Nature Reviews Urology., 17(10): 586-600.

Waksman, S. A. 1973. History of the word 'antibiotic'. Journal of the History of Medicine and Allied Sciences., 28(3): 284-286.

Webb, T. E., Pang, K. H. and Ali, A. 2021. Antimicrobial Agents. In Basic Urological Sciences, pp. 271-281, CRC Press.

World Health Organization | Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. 2014. [Last accessed on 2017 Mar 05]. Available from: http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/.

World Health Organization. (2021). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2021.

Zhao, F., Yang, H., Bi, D., Khaledi, A. and Qiao, M. 2020. A systematic review and meta-analysis of antibiotic resistance patterns, and the correlation between biofilm formation with virulence factors in uropathogenic E. coli isolated from urinary tract infections. Microbial pathogenesis., 144: 104196.

Zhi, S., Banting, G., Stothard, P., Ashbolt, N. J., Checkley, S., Meyer, K. and Neumann, N. F. 2019. Evidence for the evolution, clonal expansion and global dissemination of water treatment-resistant naturalized strains of *Escherichia coli* in wastewater. Water research., 156: 208-222.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi (Arapça)

EK 2. Etik Kurul Onay Belgesi (Türkçe)

EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi (Arapça)



جمهورية العراق

محافظة ديالى
دائرة صحة ديالى
مستشفى البتول التعليمي
العدد: ٧٥٦٥
التاريخ: ٢٠٢٣/٦/

No: 7759

الى /جامعة جانكيري/ تركيا

8 Haziran 2023

م/ تسهيل مهمة

تحية طيبة

لامانع لدينا من تسهيل مهمة الطالب (سهاد صبحي وزير) احد طلبه جامعتكم لدراسة الماجستير في مستشفانا وبناء على طلبه زود بهذا الكتاب

للتفضل بالاطلاع مع الاحترام

الدكتور
علي جديس شريف
مدير المستشفى

الدكتور
علي جديس شريف
مـدير المســتشفى

DEDE TERCÜME
Telefon: 0312 410 22 67
Cep: 0536 057 28 43
0555 305 55 05
V.D.No: Çankaya 272 106 1693
Mersis No: 0272106169300001
No: 64 Çankaya/ANKARA

ANKARA 34. NOTERLİĞİ
İmza Yetkili Memur
Mehmet DOĞRU

نسخة منه إلى/
الموارد البشرية

EK 2. Etik Kurul Onay Belgesi (Türkçe)

SOĞUK MÜHÜRLÜDÜR

T.C.
ANKARA 34. NOTERLİĞİ
Karanfil Sok. No. 19/3 Kızılay/ANKARA
Tel: 0312 425 46 40 - 419 59 30

№ 7759

Irak Cumhuriyeti
Diyala Valiliği
Diyala İl Sağlık Dairesi
Betül Eğitim Hastanesi

Sayı : 3565
Tarih : 01.06.2023

TERCÜME

Türkiye Çankırı Üniversitesine

Konu/İşlemlerin Kolaylaştırılması

08 Haziran 2023

Öncelikle saygı ve selamlarımızı arz ederiz.

İşbu belge ile üniversitenizde öğrenci olan (**SUHAD SUBHI WAZIR**) isimli kişinin, hastanemizde yüksek lisans eğitimi görmesinde herhangi bir sakınca bulunmadığı bilgisini tarafınıza arz ederiz.
İşbu belge ilgili kişinin isteği üzerine verilmiştir.

Saygılarımızla.

Hastane Müdürü
Dr. Ali Cıdes Şerif
Mühür ve İmza

İşbu belge tarafımdan tercüme edilen (Asıl/Fotokopisine) sadık kalınarak (Türkçe-Arapça/Arapça-Türkçe) tercümesi Yeminli Tercümanı Ömer DEDE

İşbu belgenin dairemiz yeminli tercümanı Ömer DEDE tarafından (Türkçe-Arapça, asıl/Türkçe-Arapça'ya çevrildiğini onaylarım.

DEDE TERCÜME

T.C. ANKARA 34. NOTERLİĞİ
İmza Yetkili Memur
Mehmet DOĞRU

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Suhad Subhi Wazir AL AZZAWI

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2020-2023
Lisans	Diala Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2000-2004