

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Figen KULOĞLU

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI SERVİSİNDE ÜST
ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU TANISIYLA
İZLENEN HASTALARDA GENİŞLEMİŞ
SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETİMİNE
NEDEN OLAN RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gül DURMUŞ

EDİRNE 2009

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasında katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Filiz AKATA'ya, tez yöneticim Doç. Dr. Figen KULOĞLU'na, Doç. Dr. Özlem TANSEL BOZKURT'a, Yrd. Doç. Dr. Aygöl DOĐAN ÇELİK'e, Yrd. Doç. Dr. Zerrin YULUĞKURAL'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Fatma Nesrin TURAN'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU	3
NOZOKOMİYAL ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU	13
GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZLAR	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
BULGULAR	32
TARTIŞMA	55
SONUÇLAR	72
ÖZET	75
SUMMARY	77
KAYNAKLAR	79
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BPH	: Benign Prostat Hipertrofisi
CDC	: Centers for Disease Control
CLSI	: Clinical Laboratory Standarts Institute
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
IDSA	: Infectious Diseases Society Of America
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOB	: Koloni Oluşturan Birim
MHA	: Mueller-Hinton Agar
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MSSA	: Metisilin Sensitive Staphylococcus Aureus
NÜSE	: Nozokomiyal Üriner Sistem Enfeksiyonu
USG	: Ultrasonografi
ÜSE	: Üriner sistem Enfeksiyonu
TMP-SMX	: Trimetoprim-sulfametoksazol
VÜR	: Vesikoüreteral Reflü
WBC	: White Blood Cell
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde üriner sistem enfeksiyonları tüm yaş gruplarında, gerek hastane ortamında gerekse hastane dışında en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), yalnızca alt üriner sistemi (sistit) veya hem alt hem üst üriner sistemi (akut pyelonefrit) tutabilir (1).

Üriner sistem enfeksiyonları fonksiyonel veya yapısal anomalilerin olup olmamasına göre komplike olmayan yada komplike üriner sistem enfeksiyonları olarak sınıflandırılır. Genel olarak genç, sağlıklı, gebe olmayan kadın hastalarda gelişen enfeksiyonlar komplike olmayan; erkek, gebe, çocuk ve hastanede yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlar ise komplike üriner sistem enfeksiyonu olarak kabul edilmektedir (2).

Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık izole edilen mikroorganizma *Escherichia coli*'dir. Yineleyen üriner sistem enfeksiyonlarında, özellikle yapısal anomalilerin varlığında *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türleri, enterokok ve stafilokokların görülme sıklıkları artmaktadır (1).

Üriner sistem enfeksiyonları, antibiyotik kullanım nedenlerinin başında gelir. Beta-laktam antibiyotiklere karşı gram negatif bakterilerde görülen direnç tüm dünyada ve ülkemizde artmaktadır. Direnç oluşumunda plazmidlerle kodlanan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve kromozom kaynaklı tip 1 beta-laktamaz direnci önemli rol oynamaktadır (3).

Geniş spektrumlu sefalosporinlerin kullanıma girmesinden sonra ilk olarak 1983 yılında SHV-1'i kodlayan genlerde tek mutasyonla oluşan yeni bir beta-laktamaz tanımlanmıştır. Bundan kısa süre sonra da aynı özelliklere sahip TEM-1 ve TEM-2 derivativesi

olan beta-laktamazlar bulunmuştur. GSBL olarak tanımlanan bu enzimlerin temel özelliği dar ve geniş spektrumlu sefalosporinleri, penisilinleri ve monobaktamları hidrolize etmeleri ancak sefamisinler ve karbapenemleri hidrolize edememeleridir. TEM ve SHV dışında tanımlanmış diğer GSBL türleri; OXA, CTX-M, PER, VEB, GES, TLA ve BES'dir. Günümüzde tanımlanmış 200'den fazla GSBL mevcuttur ve gün geçtikçe yenileri listeye eklenmektedir (4).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalarla kolonizasyon-enfeksiyon için risk faktörleri birçok olgu-kontrol çalışması ile araştırılmıştır. Sonuçlardan bir genelleme yapılacak olursa; bu hastalar çoğunlukla ciddi hastalardır, uzun süreli hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde yatış ve önceden antibiyotik kullanım öyküleri vardır. Ayrıca kateter kullanımı, idrar sondası, entübasyon, mekanik ventilasyon, altta yatan hastalık, hemodiyaliz, geçirilmiş operasyon öyküleri sıktır. Yapılan girişimlerin yanı sıra termometre, oksijen problemleri, sabunlar, ultrason jeli gibi hastalarda kullanılan malzemeler ve hastane personeli GSBL pozitif bakterilerin hastadan hastaya taşınmasından sorumludur. Hastane dışında ise bakım evleri bu bakteriler için önemli bir kaynaktır (4).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalarla enfeksiyon riski özellikle yoğun bakım ünitelerinde en fazladır; transplantasyon hastaları, onkoloji hastaları, yanıklı olgular ve yenidoğanlarda sık görülürler (4).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar başlıca sepsis, üriner sistem enfeksiyonu ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Yapılan klinik çalışmalar göstermiştir ki bu bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda mortalite artmakta, hastanede kalış süresi uzamakta, tedavi giderleri artmakta, klinik ve mikrobiyolojik cevap azalmaktadır (4). Çalışmamızda, gerek toplumdan edinilen gerekse hastanede yatış sırasında gelişen, üst üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen hastalardan izole edilen gram negatif basillerin GSBL üretimi ve bu hastalarda GSBL üretimine neden olan risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Hastanemizde üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan gram negatif basillerin GSBL üretim oranları ve risk faktörlerinin belirlenmesi, bu risk faktörlerine yönelik önlemlerin alınması ve etkili antibiyotik tedavisi açısından yardımcı olacaktır.

GENEL BİLGİLER

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Üriner sistemin herhangi bir bölgesine çok sayıda mikroorganizmanın yerleşmesi ile oluşan hastalık tablosu genel olarak üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olarak ifade edilir. Bu enfeksiyonlar toplumda yada hastanede kazanılmış enfeksiyonlar içerisinde ilk sırada yer almakta ve nozokomiyal enfeksiyonların yaklaşık %40-60'ından sorumlu tutulmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonu terimi asemptomatik bakteriüriden sepsisle seyreden akut piyelonefrite kadar değişebilen çok farklı klinik formları tanımlar (1).

Tanımlamalar

Bakteriüri: İdrarda bakteri bulunmasıdır. Anlamli bakteriüri, idrarda anterior üreterden kontamine olma ihtimalinin üzerindeki değerlerde yani $>10^5$ kob/ml olması, asemptomatik bakteriüri ise semptomları olmayan bir hastada anlamli bakteriüri varlığıdır (1).

Sistit: Dizüri, sık idrara çıkma, idrara sıkışma hissi ve sıklıkla suprapubik hassasiyetle karakterize olan sendromu tanımlamaktadır (1,5).

Akut piyelonefrit: Ateş, yan ağrısı ve kostovertebral açığı hassasiyetine, anlamli bakteriürinin eşlik ettiği böbreğin akut enfeksiyonudur. Bu bulgulara alt üriner sistem semptomları da eşlik edebilir. Üst üriner sistem semptomları olmadan alt üriner sistem semptomlarının varlığı akut piyelonefriti ekarte ettirmez (2,5).

Papiller nekroz, piyelonefritin akut komplikasyonudur. Genellikle üriner sistemde

tıkanıklık, diabetes mellitus ve orak hücreli anemisi olan, fazla analjezik kullanan hastalarda görülmektedir. İntrarenal apse, bakteriyemi sırasında veya piyelonefrit komplikasyonu olarak, perinefritik apse ise renal parankim veya kan yoluyla gelen mikroorganizmaların böbreği çevreleyen yumuşak dokuda birikmesi sonucu meydana gelmektedir (1).

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu: Yapısal ve nörolojik olarak normal bir üriner sisteme sahip ve genellikle genç, sağlıklı, hamile olmayan kadınlarda gelişen enfeksiyondur (2,5).

Komplike üriner sistem enfeksiyonu: Fonksiyonel veya yapısal anomalileri olan üriner sistemde gelişen enfeksiyondur. Genel olarak erkekler, hamile kadınlar, çocuklar ve hastanede yatan hastalarda görülen enfeksiyonlar komplike olarak kabul edilmektedir (2,5).

Yineleyen üriner sistem enfeksiyonu: Relaps ve reenfeksiyon şeklinde görülür. Relaps tedavi öncesi saptanan aynı etken mikroorganizmayla bakteriürinin yinelenmesidir. Bu durum üriner sistemde bakterinin persistansına bağlıdır. Reenfeksiyon ise farklı yeni bir etkenle enfeksiyonun tekrarlamasıdır (1).

Ürosepsis: Üriner sistem enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen sepsis sendromudur. Mevcut ÜSE klinik bulgularına aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının eklenmesi ile gelişir (2).

1. Ateşin $>38^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde veya $<36^{\circ}\text{C}$ 'nin altında olması
2. Kalp hızının 90 atım/dakika'nın üzerinde olması
3. Solunum sayısının 20/dakika'dan fazla veya PaCO₂'nin 32 mmHg'dan düşük olması
4. $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ lökosit veya %10'dan fazla band formunun bulunması.

Kronik üriner sistem enfeksiyonu: Tedavi sonrasında relapslarla seyreden, aynı mikroorganizmanın aylarca veya yıllarca persiste ettiği durumdur. Reenfeksiyon, kronik enfeksiyon tanımına girmez (1).

Etiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonlarının %95'inden fazlası tek bir bakteri türü ile gelişir. *Escherichia coli* akut enfeksiyonda en sık saptanan mikroorganizmadır. Yineleyen üriner

sistem enfeksiyonlarında, özellikle yapısal anomalilerin (obstrüktif üropati, kongenital anomaliler, nörojenik mesane, fistülizasyon) varlığında *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* türleri, enterokok ve stafilokokların görülme sıklığı artmaktadır. Toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık *E.coli* saptanırken, hastane kökenli enfeksiyonlarda sıklıkla *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* türleri, enterokok ve stafilokoklar izole edilmektedir (1,6).

Bazı yayınlarda, koagülaz negatif stafilokokların üriner sistem enfeksiyonlarında sık görülen bir etken olduğu bildirilmektedir. *Staphylococcus saprophyticus* seksüel aktif genç kadınlarda görülen akut sistit ataklarının %5-15'inden sorumludur (1). Enterokoklar prostat bezi ile ilgili anomalileri olan yaşlı erkek hastalarda sıklıkla etkendir (5). Koagülaz pozitif stafilokoklar ise böbreğe hematogen yolla ulaşmakta ve intrarenal, perirenel abselere yol açmaktadır (7).

Mantarlar, özellikle *Candida* türleri antibiyotik tedavisi alan kateterize hastalarda enfeksiyonlara yol açmaktadır. Anaerob mikroorganizmalar nadiren ÜSE'e neden olmaktadır. *Gardnerella vaginalis* üriner sistem semptomları olan ve olmayan kadınlarda sıklıkla izole edilmesine rağmen patojenik rolü tam olarak bilinmemektedir. *Ureaplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis* piyelonefrit ve sisto-üretit kanıtlanmamış etkenleridir (1,8).

Epidemiyoloji

Hamile olmayan genç kadınlarda bakteriüri prevalansı %1-3, hamilelerde ise %4-7 arasındadır. Kadınların %40-50'si hayatlarının herhangi bir döneminde semptomatik ÜSE geçirmektedir. Sık seksüel ilişki, diyafram kullanımı, yineleyen ÜSE hikayesi üriner enfeksiyon için risk faktörleridir. Kadınlarda ikinci ÜSE geçirme riski, ilk ÜSE geçirme riskine göre daha yüksektir. Hastaların %20'sinde 6 ay içerisinde yineleyen enfeksiyon gelişmektedir (6,9).

Erişkin erkeklerde bakteriüri prevalansı oldukça düşüktür (%0,1 veya daha az). Yaşlı hastalarda prostat hastalıkları ve enstrümantasyona bağlı olarak bu oran yükselir. Bakteriüri sıklıkla üriner sistem anomalileriyle birlikte görülür. Sünnetsiz ve homoseksüel erkeklerde üropatojenik *Escherichia coli* suşları ile ÜSE gelişme riski artmaktadır (1,6).

Altmış beş yaş üzerindeki erkeklerin en az %10'u, kadınların ise %20'sinde asemptomatik bakteriüri mevcuttur. Genç yaşlarda kadın/erkek oranı 30 iken 65 yaşından sonra bu oran dramatik olarak düşmektedir. Erkeklerde obstrüktif üropati, prostat salgılarının azalmasına bağlı bakterisidal aktivite kaybı, kadınlarda prolapsus nedeniyle mesane

boşalmasında yetersizlik, demansa bağlı fekal inkontinans nedeniyle perinede kirlenme ve her iki cinste nöromüsküler hastalıklar, artmış kateterizasyon ve enstrümantasyon ÜSE riskini arttırmaktadır (2,10).

Hastanede yatan hastalarda bakteriüri prevalansı daha yüksektir. Bunun nedeni üriner enstrümantasyonun sıklığı olabilir (1). Ayaktan hastalarda tek bir kateterizasyon ile ÜSE riski %1 iken hospitalize hastalarda bu oran %10 ve üzerindedir (11).

Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda ve orak hücreli anemisi olan gebelerde bakteriüri prevalansı daha yüksektir. Diabetes mellitus ÜSE'de önemli bir risk faktörüdür (12). HIV ile enfekte ve CD4 sayısı $<200/\text{mm}^3$ olan erkek hastalarda ÜSE sıklığının arttığı ve daha ağır seyrettiği saptanmıştır. Renal transplantlı hastaların en az %50'sinde erken postoperatif dönemde ÜSE gelişmekte, bu hastalarda %40 oranında bakteriyemi görülmektedir (1).

Patogenez

Bakterilerin üriner sisteme ulaşması üç yolla olmaktadır:

1. Asendan yol: Kadınlarda erkeklere göre ÜSE'nin daha fazla görülmesi asendan yolun önemini ortaya koymaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların periüretral alan ve vajina ağzında kolonize olduğu gösterilmiştir. Kadın üretrası daha kısadır, vulvar ve perianal bölgelere yakındır. Dolayısıyla üretra masajı ve seksüel aktivite sonucunda bakterilerin mesaneye girmesi kolaylaşmaktadır. Bakteri mesaneye girdikten sonra orada çoğalmaya başlayarak üreterlere geçmekte, özellikle vezikoüreteral reflü varsa, renal pelvis ve parankime de ulaşmaktadır. Erkeklerde üretranın daha uzun olması ve prostat salgılarının koruyucu antibakteriyel etkileriyle efektif bariyer olarak rol oynamaları, bu yolla enfeksiyon gelişim riskini azaltmaktadır (13). Üriner sistem enfeksiyonu patogenezinde en önemli yol olarak asendan yol gösterilmektedir (5).

2. Hematojen yol: Birkaç etken dışında bu yolla ÜSE gelişimi nadirdir. *Staphylococcus aureus*, *Candida spp*, *Salmonella spp* ve *Mycobacterium tuberculosis* vücudun başka bir yerinde enfeksiyon oluşturduktan sonra sekonder olarak ÜSE'ye neden olmaktadır (13).

3. Lenfatik yol: Bu yolla ÜSE gelişimi tam açıklanmış değildir (13).

Konak-Parazit İlişkisi

Mikroorganizma: Birçok mikroorganizma türü ile oluşabilmesine rağmen üriner sistem enfeksiyonlarında en sık etken *E.coli*'dir. Bununla birlikte enfeksiyonların çoğundan *E.coli*'nin yalnızca birkaç serogrubu; O1, O2, O4, O6, O7, O8, O75, O150 ve O18ab sorumludur. Sistit ve piyelonefrite neden olan *E.coli* izolatlarının O, K ve H antijeninde genetik farklılık saptanmıştır. Virülans faktörleri; vajinal ve üroepitelyal hücrelere artmış aderans (pili ve fimbria olarak adlandırılan adezinler ile), serumun bakterisidal aktivitesine direnç, kapsülde artmış K antijeni (K1, K5, K12), aerobaktin varlığı, sitotoksik nekrotizan faktör tip 1 ve hemolizin üretimidir (14,15). Adeziv özellikler, bakterinin üriner sisteme ulaşması ve enfeksiyonun anatomik seviyesini belirlemede önemlidir (16).

Tip 1 fimbria, mannoza duyarlıdır ve zengin mannoz içeren sekretuar IgA, üriner mukus, Tamm-Horsfall proteini, mesane üroplakin proteini ve fibronektine yapışma özelliği gösterir (14,17). Sistiti olan hastalarda, piyelonefriti olan hastalara göre daha sık görülür. Bakterilerin üriner kateterlere aderansından yine tip 1 fimbria sorumludur. Renal parankim içerisinde *E.coli*, tip 1 fimbriaların opsonizasyonu ve internalizasyonu sonucunda hızla öldürülmekte veya fagosit içerisinde yaşamına devam edebilmekte ve antibiyotik etkisinden korunarak bakteriüri relapsına neden olabilmektedir (14).

P fimbria, mannoza dirençlidir. İnsan eritrositlerinde ve üroepitelyal hücrelerde bulunan P kan grubu antijenine bağlanır. Üropatojen *E.coli*'nin etken olduğu piyelonefritlerde önemli bir aderans faktörüdür (14). Üropatojen *E.coli* suşlarında tip 1 fimbria ve P fimbria dışında, S, tip 1C, G, Dr fimbriaları ve M, X adezinleri tanımlanmıştır (15).

Bakterilerin belirlenmiş diğer özellikleri, üst üriner sistem enfeksiyonlarının patogeneğinde önemli bulunmuştur. Endotoksinlerin üreteral peristaltizmi azalttığı ve bakterinin hareketli olmasının üreterde idrar akımına karşı koyarak asendan ilerlemesini sağladığı gösterilmiştir. O polisakkarid içeren suşlar serumun bakterisidal aktivitesine karşı daha az duyarlıdır. Hemolizin doku invazyonunu kolaylaştırır, renal tübül ve parankim hücre harabiyeti yapar. Aerobaktin demiri temizleyen protein veya siderofor olarak adlandırılmakta ve *E. coli*'nin üropatojenik suşlarında daha fazla bulunmaktadır. K kapsüller antijeninin varlığı bakteriyi fagositozdan korumaktadır (15).

Proteus mirabilis ve *Klebsiella spp.* gibi diğer üropatojen bakterilerde aderansın önemi benzer şekilde gösterilmiştir. *S. aureus* nadiren sistit ve asendan piyelonefrite neden olur, buna karşın *S. saprophyticus* sıklıkla alt üriner sistem enfeksiyonuna neden olmaktadır. *Proteus* suşlarında üreaz üretimi piyelonefrit oluşturabilme yeteneği ile korelasyon

göstermektedir (1).

Konak: Üretral mukoza dışında normal üriner sistem, bakteri kolonizasyonuna karşı dirençlidir. Alt üriner sistemde bulunan antibakteriyel savunma mekanizmaları şunlardır (1):

1. İdrar (osmolalite, pH, organik asitler)
2. İdrar akımı ve miksiyon
3. Üriner sistem mukozası (bakterisidal aktivite, sitokinler)
4. Bakteriyel aderans inhibitörleri (Tamm-Horsfall proteini, düşük molekül ağırlıklı oligosakkaridler, mesane mukopolisakkaridi, sekretuar IgA, laktoferrin)
5. İnflamatuvar cevap (polimorfonükleer lökositler, sitokinler)
6. İmmün sistem (hümorale immünite, hücreli immünite)
7. Prostatik sekresyonlar

Üriner sistemin çeşitli anomalileri enfeksiyona doğal direnci bozmaktadır. Obstrüksiyon idrarın akımını engelleyerek staza neden olmakta ve bu durum enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır. Ekstrarenal obstrüksiyon nedenleri; valv, stenoz, bant, taş, dışarıdan üretere bası ve benign prostat hipertrofisidir. İntrarenal obstrüksiyon nedenleri ise nefrokalsinozis, ürik asit nefropatisi, analjezik nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı, hipokalemik nefropati ve orak hücreli anemiye bağlı renal lezyonlardır (1).

Konjenital anomaliler, mesane basıncındaki artış ve vezikoüreteral reflü asendan yolla gelişen üst üriner sistem enfeksiyonuna neden olmaktadır. Reflü mesanede enfekte idrar havuzu oluşturur. Mekanik nedenlere (mesane boynu obstrüksiyonu, prostatik hipertrofi, üretral valvler ve striktürler) veya nörojenik fonksiyon bozukluklarına (kord yaralanmaları, tabes dorsalis, diabetik nöropati, poliomiyelitis) bağlı mesanenin yetersiz boşalması da üriner sistem enfeksiyonuna yol açmaktadır (1).

Klinik

Alt üriner sistem enfeksiyonu semptomları: sık idrara çıkma, idrar kaçırma, dizüri, bazen suprapubik hassasiyet veya ağrıdır; ateş yoktur. Mikroskopik veya makroskopik hematüri görülebilir (2).

Üst üriner sistem enfeksiyonunun klasik semptomları: ateş, yan ağrısı ve beraberinde alt üriner sistem enfeksiyonu (dizüri, pollaküri ve sıkışma hissi) bulgularıdır. Erkeklerde tersi kanıtlanmadıkça ÜSE komplike bir enfeksiyon olarak kabul edilir. Komplike enfeksiyonu olan hastada etken mikroorganizma genellikle antimikrobiklere karşı daha dirençlidir (1,5).

Üriner sistem enfeksiyonlarında komplike edici faktörler (1):

1. Yapısal bozukluklar: Tıkanıklık (taş, tümör vd.), benign prostat hipertrofisi (BPH), üreter darlıkları, böbrek kisti, mesane divertikülü, sonda kullanımı, nefrostomi tüpü, nörojenik mesane, vezikoüreteral reflü (VÜR).

2. Metabolik bozukluklar: Nefrokalsinoz, primer biliyer siroz, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, gebelik.

3. İmmüsupresyon: Böbrek nakli, nütropeni, doğumsal/edinilmiş immün yetmezlik.

Üriner kateteri olan hastalarda alt üriner sistem enfeksiyonu semptomları görülmez fakat yan ağrısı ve ateş görülebilir. Üriner sistem enfeksiyonu, gram negatif mikroorganizmalarla gelişen bakteriyemilerin en sık nedenidir. Üriner kateter varlığında, enfeksiyon semptomları görülmeden bakteriyemi gelişebilir (11).

Yaşlılarda görülen üriner enfeksiyonlarının büyük bir kısmı asemptomatiktir. Üst üriner sistem enfeksiyonu genellikle atipik (abdominal ağrı, mental değişiklik vb.) seyreder. Piyelonefriti olan yaşlı hastalarda bakteriyemi sıklığı (%61) gençlere göre daha fazladır (10).

Üriner Sistem Enfeksiyonu Tanısı

Ön tanı: Üriner sistem enfeksiyonunun laboratuvar tanısında ilk adım idrarın mikroskopik incelemesidir. Piyüri: taze, santrifüj edilmemiş orta akım idrarında lökosit kamarasıyla yapılan incelemede en az 10 lökosit/mm³ sayılmasıdır. İdrar 5 dakika 2000 devir/dk'da santrifüj edildikten sonra idrar sedimenti büyük büyütmede (x40) incelendiğinde, her sahada 5-10'dan fazla lökosit görülmesi de piyüri karşılığıdır. Piyüri nonspesifik bir bulgudur, enfeksiyon olmadan piyüri varlığı sıktır (5,18).

Dipstik lökosit esteraz testi piyürinin saptanmasında kullanılabilir. Duyarlılık ve özgüllüğü mikroskobiden daha düşüktür (%75-96 ve %94-98). Lökosit esterazı negatif olan semptomatik hastalarda idrar mikroskobisi bakılmalı veya idrar kültürü alınmalıdır (5,18).

Üriner sistem enfeksiyonlarının çoğunda (< 2g/24 saat) proteinüri, alt üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda ise mikroskopik ve bazen makroskopik hematüri görülebilir (1).

İdrar örneğinin bakteri varlığı açısından incelenmesi, ÜSE tanısında en fazla kullanılan testlerdendir. İdrar preparatı (santrifüjlü veya santrifüjsüz) gram veya metilen mavisi ile boyandıktan sonra değerlendirilir. Boyalı idrarda, boyasız idrara göre ve santrifüjlü

idrarda, santrifüjsüz idrara göre daha çok sayıda bakteri görülebilir. Santrifüjsüz orta akım idrarının gram boyasında 1×10^3 büyütmede en az bir bakterinin görülmesi $\geq 10^5$ kob/ml ile uyumludur (1).

Bakteriürinin saptanmasında hızlı indirek bir metod ise idrarda nitrit varlığının gösterilmesidir. Bakteri tarafından nitratın redüklenmesi ile oluşturulur. Özellikle düşük oranda bakteriüri varsa (10^2 - 10^3 /ml) yanlış negatiflik sık görülür (1,5).

İdrar kültürü: Üriner sistem enfeksiyonu olan hastaların idrarında en az 10^5 kob/ml bakteri mevcuttur. Semptomatik enfeksiyonu olan genç kadınların 1/3'ünde 10^5 kob/ml'den daha az bakteri saptanır. "Infectious Disease Society of America" (IDSA) tanımlamalarına göre sistit için idrarda $\geq 10^3$ kob/ml (duyarlılık %80, özgüllük %90), piyelonefrit için $\geq 10^4$ kob/ml (duyarlılık %90, özgüllük %95) bakteri bulunmalıdır (19). Son yayınlanan rehberlere göre sistit tanısı için $\geq 10^2$ kob/ml mikroorganizma yeterlidir (20).

Asemptomatik kadın hastanın orta akım idrarında $\geq 10^5$ kob/ml bakteri varlığı %80 bakteriüri göstergesidir. Eğer iki idrar örneğinde en az 10^5 kob/ml aynı bakteri varsa bakteriüri oranı %95'e çıkar. Tanıyı desteklemek için iki idrar örneği alınmalıdır. Asemptomatik kadın hastada 10^4 - 10^5 kob/ml bakteri varlığı, %95 oranında kontaminasyonu gösterir. Erkeklerde kontaminasyon daha nadir olup $\geq 10^3$ kob/ml bakteri varlığı enfeksiyon göstergesidir (1,22).

İdrar kültüründe üreme olmadan veya ml'de 1000'den az bakteri üremesi ile birlikte görülen piyüri, steril piyüridir. Üriner sistem enfeksiyonu semptomları olmaksızın steril piyüri, Mycoplasma ve Chlamydia uretritleri, üriner tüberküloz, vajinit ve diğer genital sistem enfeksiyonları ve interstisyel sistite bağlı olarak görülebilir (1).

Prognoz

Üriner sistem enfeksiyonu, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür ve %50'sinde enfeksiyon yinelemektedir. Bu hastaların çoğunda çocukluk döneminde geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu hikayesi mevcuttur (1). Asemptomatik bakteriüri, gebe kadınlarda piyelonefrit, prematür doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek ve yenidoğan sepsisine neden olabilir (22). Yetişkinlerde obstrüksiyon varlığında ilerleyici renal hasar ve yineleyen enfeksiyon sonucunda renal yetmezlik gelişebilir (1). Diyabetik kadınlarda asemptomatik ve semptomatik üriner sistem enfeksiyonu sıklığı artmıştır ve piyelonefrit, amfizematöz piyelonefrit ve perinefritik apse gibi komplikasyonlar sık görülür (12).

Tedavi

Nonspesifik tedavi: Hidrasyon üriner sistem enfeksiyonunda destek tedavisi olarak uygulanır. Sıvı alımının artması bakterilerin dilüe olmasını ve enfekte idrarın mesaneden uzaklaştırılmasını sağlar. Dizüri antimikrobiyal tedaviye çok hızlı yanıt verir, bu nedenle sistemik analjeziklerin kullanılmasına gerek kalmaz (1).

Üst üriner sistem enfeksiyonu: Akut piyelonefrit düşünülen genç, sağlıklı ve gebe olmayan hastalarda 14 günlük antimikrobiyal tedavi uygundur. Hafif veya orta şiddette piyelonefrit saptanırsa yedi günlük tedavi yeterli olabilir. Bu hastalar oral antimikrobiyal ajanlara iyi cevap verir, ancak bulantı ve kusma gelişirse parenteral tedaviye geçilir. Ciddi piyelonefriti olan hastalar hastaneye yatırılmalı ve parenteral tedavi başlanmalıdır (20).

Antibiyotik seçiminde idrarın Gram boyasındaki etken mikroorganizmanın morfolojisi önemlidir. Antimikrobiyal tedavi genellikle empirik olarak başlanır. Zincir yapan gram pozitif koklar görüldüyse ampisilin veya amoksisilin, stafilokoklar görüldüyse sefalekssin gibi ajanlar uygun seçenektir. Gram negatif basillerin neden olduğu üst üriner sistem enfeksiyonlarının oral tedavisinde trimetoprim (100 mg, günde iki kez), trimetoprim-sulfametoksazol (fort tablet, günde iki kez) ve florokinolon (siprofloksasin 500 mg, günde iki kez) önerilmektedir. Ancak *E.coli*'de trimetoprim-sulfametoksazol direnci %20'lere ulaştığından empirik tedavide florokinolonlar tercih edilmelidir (20,21). Üst üriner sistem enfeksiyonu kliniği olan tüm hastalardan tedavi öncesi idrar kültürü alınmalıdır (5).

Hastalarda piyelonefrit komplikasyonu olarak bakteriyemi gelişirse (yüksek ateş, üşüme, titreme, hipotansiyon eşlik eder) antibiyotik tedavisi parenteral uygulanmalıdır. Etken mikroorganizma toplum kökenli ise ve idrarın Gram boyamasında gram negatif basiller görülürse empirik tedavide geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar (aminoglikozid, aztreonam, piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam, üçüncü kuşak sefalosporin veya bir parenteral florokinolon) tercih edilmelidir. Hastane kaynaklı ciddi gram negatif basil enfeksiyonu olan hastalarda ise dirençli mikroorganizmaları kapsayacak şekilde ajanlar (seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, azetronam, imipenem, meropenem veya ertapenemin aminoglikozid veya parenteral florokinolon ile kombinasyonu) seçilmelidir. Etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık paterni belirlenince tek ajanlı tedaviye geçilebilir (1,9).

Eğer 48 saatte bakteriyolojik cevap alınmazsa, mevcut tedavi duyarlılık test sonucuna göre başka bir antimikrobiyal ajan ile değiştirilir. Üç gün sonra kan kültürü pozitifliği,

persistan ateş yüksekliği ve toksisitenin devam etmesi durumunda üriner obstrüksiyon, intrarenal apse ve perinefritik apse açısından hasta araştırılmalıdır. Komplike olmayan piyelonefritte klinik cevap alındıktan sonra oral tedaviye geçilerek tedavi 14 güne tamamlanır. Enfeksiyon komplike hale gelirse tedavi süresi uzatılabilir ve cerrahi girişim gerekebilir (20).

Alt üriner sistem enfeksiyonu: Akut basit sistitte kısa süreli (üç gün veya daha az) tedavi yaklaşımı uygundur. Üç günlük tedavi rejimi tek doz ve yedi günlük tedavi rejimlerine üstün bulunmuştur. Çoğu patojene etkili olan trimetoprim-sulfametoksazol (fort tablet, günde iki kez), trimetoprim (100 mg, günde iki kez) ve florokinolonlar (siprofloksasin 500 mg, günde iki kez) tercih edilmelidir. *E.coli*'nin trimetoprim-sulfametoksazol direncinin %20'lere ulaştığı bölgelerde empirik tedavide ilk seçenek florokinolonlar olmalıdır. Amoksisilin ve birinci kuşak sefalosporinler basit sistitin empirik tedavisinde zayıf seçeneklerdir. Amoksisilin-klavulanik asit kullanılacaksa yedi günlük tedavi önerilmektedir (20).

Diabetli, semptomları yedi günden uzun süredir devam eden, yakın zamanda geçirilmiş ÜSE öyküsü olan, diyafram kullanan ve 65 yaş üzerindeki kadın hastalarda, erkeklerde ve çocuklarda yedi-on günlük tedavi rejimi, gebelerde ise amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, sefalekssin veya nitrofurantoin ile yedi-on günlük tedavi önerilmektedir (1).

Kadınlarda tedavi öncesinde idrar kültürü şart değildir, fakat erkeklerde ve çocuklarda mutlaka alınmalıdır. Tedavi kararı kliniğe ve idrarda piyüri olup olmamasına göre verilir. Eğer piyüri varsa antibiyotik tedavisi gereklidir. Dipstik metodu ile piyüri ölçümü yeterlidir. Tedavi cevabı alınamazsa idrar kültürü alınmalı (dirençli mikroorganizma varlığı açısından) ve tedavi değiştirilmelidir. Üretrit varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır (1,5).

Asemptomatik bakteriüri: Asemptomatik bakteriüri hastaların çoğu kadındır ve ileri yaş grubundadır. Sağlıklı yetişkinlerde obstrüksiyon yoksa tedavi endikasyonu nadirdir. Hamile kadınlar, çocuklar ve ürolojik girişim planlanan hastalar için üç-yedi günlük antimikrobiyal tedavi önerilmektedir (22).

Yineleyen üriner sistem enfeksiyonu: Tedavi sonrası relaps renal tutulum, yapısal anomali veya kronik bakteriyel prostatite bağlı olabilir. Kısa süreli veya yedi-on günlük tedavi sonrası relaps gelişen hastalarda iki haftalık tedavi önerilmektedir. Yapısal anomali olmayan ve iki haftalık tedavi sonrası relaps gelişen hastalarda tekrar iki haftalık tedavi uygulanır ve yine relaps gelişirse dört-altı hafta daha tedaviye devam edilir (1,9).

Sık reenfeksiyonu (iki atak/yıl) olmayan hastalarda, alt üriner sistem enfeksiyonu bulguları varsa tedavi verilmelidir. Reenfeksiyonun (üç atak/yıl) sık görüldüğü ve cinsel temasla ilişkili olduğu düşünülen hastalarda, temas sonrası tek doz profilaksi (80/400mg trimetoprim-sulfametoksazol, 100mg nitrofurantoin ve 100mg siprofloksasin tablet), cinsel temasla ilişkili olmadığı düşünülen hastalarda ise uzun süreli profilaksi (40/200mg trimetoprim-sulfametoksazol tablet veya 50mg nitrofurantoin) planlanmalıdır (1).

NOZOKOMİYAL ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Üriner sistem enfeksiyonu en sık görülen nozokomiyal enfeksiyondur ve hastanede edinilen enfeksiyonların yaklaşık %40-60'ını oluşturmaktadır. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu (NÜSE) gelişen olguların önemli bir kısmında üriner sisteme yönelik bir girişim mevcuttur. Bu girişimlerin en önemlisi üretral kateterizasyon olup NÜSE'lerin yaklaşık %80'inden sorumlu tutulmaktadır (23). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir araştırmada, NÜSE'lerin %65'i üriner kateterle ilişkili bulunmuştur (24).

Etiyoloji

Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan mikroorganizmalar hastanın barsak florasından veya hastane florasından kaynaklanır. Etkenler *E. coli* başta olmak üzere *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* gibi gram negatif ve gram pozitif bakterilerdir. *Candida spp.* de sık gözlenen etkenlerdendir (25). Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu gelişiminde kateterlerin önemli bir yeri olduğundan kısa ve uzun süreli kateterizasyonların etiyolojik özellikleri üzerinde ayrı ayrı durulacaktır.

Kısa süreli kateterizasyon uygulanan hastalarda en önemli etken *E. coli*'dir. Diğer önemli etkenler: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.* ve *Candida spp.*'dir. Bu hasta grubunda bakteriüri epizodları genellikle tek mikroorganizmadan kaynaklanır. Sadece %15'i polimikrobiyaldir (26).

Uzun süre kateterize kalan hastalara çok iyi bakım yapılsa da bakteriüri gelişir. Yüksek oranda yeni bakteriüri epizodları görüldüğü gibi bazı bakteri türlerinden kaynaklanan bakteriüri haftalarca hatta aylarca devam edebilir. Bundan dolayı bu hastaların yaklaşık %95'inde etken polimikrobiyaldir. Etkenlerin en önemlileri: *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus mirabilis*'tir. Daha nadir olarak *Providencia stuartii* ve *Morganella morganii* etken olarak görülebilir (26).

Epidemiyoloji

Hastaneye yatan hastaların yaklaşık %15-25'ine çeşitli nedenlerle kateter uygulanmaktadır. Başlıca kateter uygulama endikasyonları: cerrahi uygulama, idrar miktarının ölçümü, idrar retansiyonu ve üriner inkontinansdır. Kateterizasyon uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda 30 gün içinde bakteriüri gelişmektedir. Gelişen bakteriüri için birbirinden bağımsız çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında en önemli risk faktörü kateterizasyon süresi olup, ürinometre kullanılmaması, drenaj torbasının mikrobiyal kolonizasyonu, diabetes mellitus, antibiyotik kullanılmaması, kadın hasta, anormal serum kreatinin değerleri, kateter bakımındaki hatalar, kateterin cerrahi veya idrar ölçümü dışında kullanılması diğer risk faktörleridir (23).

Kısa süreli kateterizasyon, bir-otuz gün arasında uygulanan kateterizasyondur. Kateterler olguların üçte birinden fazlasında, bir günden daha kısa kalırken, ortalama uygulama süresi iki-dört gündür. Bakteriüri riski kateter takıldıktan sonra her gün için %3-10 oranında olup hastaların %10-30'unda bakteriüri gelişmektedir. Kısa süreli kateterizasyon sonucu gelişen bakteriürinin komplikasyonları: ateş, bakteriyemi, akut piyelonefrit ve ölümdür. Sık kateterizasyon uygulananlarda ve erkek hastalarda bakteriyemi daha sık görülür. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları, nozokomiyal bakteriyemilerin yaklaşık %15'inin kaynağını oluşturmaktadır (26).

Uzun süreli kateterizasyon, otuz günden daha uzun süre uygulanan kateterizasyondur. Bu hastaların çoğunda kateterler aylarca hatta bazen yıllarca kalmaktadır. Uzun süreli kateterizasyon en sık üriner inkontinans veya mesane çıkışındaki obstruksiyon nedeniyle uygulanır. Bu hastaların hemen hemen hepsinde (%90) bakteriüri gelişir. Uzun süreli kateterizasyon sonucu gelişen bakteriürinin komplikasyonlarını iki grupta toplamak mümkündür. Birinci grupta semptomatik ÜSE (ateş, bakteriyemi ve akut piyelonefrit) yer alır. İkinci grupta obstruksiyon, taş, lokal periüriner enfeksiyon, kronik piyelonefrit ve çok uzun süre kateter kullanımına bağlı gelişen mesane kanseri yer alır (26).

Patogenez

Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu; nadiren deri enfeksiyonu, apse veya bakteriyel endokardite bağlı gelişen bakteriyemi sonucu ortaya çıksa da, üriner kateteri olan ve olmayan hastalarda çoğunlukla assendan yolla gelişir. Genellikle etken mikroorganizmalar, hastanın kolon florasına ya da hastane florasına aittir. Hastane florası kaynaklı bakteriler sağlık personelinin elleri, kontamine sıvı veya aletlerin kullanımı sonucu bu bölgeye yerleşir ve

periüretal alanda kolonize olur. Kateter varlığında mikroorganizmalar iki şekilde üriner sisteme girer (25).

1. İntraluminal yol: Mikroorganizma kateter sistemine, kateterle toplama tüpünün birleşim yerinden veya toplama torbasından girer.

2. Transüretal yol: Mikroorganizma kateterle üretal mukoza arasından girer. Transüretal yolda meatus kolonizasyonu çok önemlidir ve kadın hastalarda daha çok gözlenir. Bu yol kadınlarda %70-80, erkeklerde ise %20-30 bakteriüri nedenidir (25,26).

Uygulanacak kateterlerin özellikleri katetere bağlı enfeksiyon gelişme riskini etkilemektedir. Kateterin kendisi yabancı cisim olduğu için üretra ve mesanede mekanik ve kimyasal olarak inflamasyonun gelişmesine neden olabildiğinden, hastaya ve uygulamaya en uygun tip ve büyüklükte kateter seçilmelidir. Küçük çaplı kateterler ile teflon, silikon, silikon elastomer ya da hidrojel kateterler üretrayı daha az irrite ederler (25).

Kateterin bir kez yerleştirilmesi, sağlıklı bireylerde %1, hastaneye yatırılan yaşlı hastalarda %20 bakteriüriye neden olmaktadır. Bakteri üriner sistemde rahat bir şekilde çoğalır ve saatler içinde yüksek konsantrasyonlara erişir (26).

Bakterilerin üriner sisteme yerleşmesinde birçok faktör rol oynar:

1. Bakterinin epitel yüzeyi ve katetere tutunmasını sağlayan adezin molekülleri
2. *E.coli* suşlarında bulunan Tip I fimbria, P fimbria, hemolizin ve aerobaktin
3. *Proteus mirabilis*'in kirpik aktivitesi ile üriner sistem boyunca yayılımının kolaylığı
4. *Providencia*, *Proteus* ve *Morganella* cinsi bakterilerde bulunan Tip III fimbria
5. Üreaz
6. Biyofilm tabaka

Biyofilm tabaka bakterilerin antibakteriyel ajanlardan korunmasını sağlayan ve yüzeye sıkıca tutunmalarına olanak veren ekstraselüler polimerlerden oluşan bir yapıdır. Bu tabaka; bakteri, bakteriyel glikokaliks, Tamm-Horsfall proteini ve tuzlardan meydana gelir (27). Tek veya birden fazla mikroorganizma içerebilir. Genellikle tıbbi aletlerin yüzeyinde yer alır. Biyofilm tabaka bakteriyi antibiyotiklerden ve vücudun savunma sistemlerinden korur. Antibiyotik direncini sağlayan en az dört mekanizma bulunmaktadır. Bunlar:

1. Biyofilmin jel matriksi nedeni ile antibiyotiklerin penetrasyonunda gecikme
2. İçindeki bakterilerin yavaş üremesi sonucu antibiyotiklere daha az duyarlı olması
3. Biyofilm içinde direnç plazmidlerinin transferi

4. Biyofilm yaşlanırken içinde bulunan bakterilerin yapısında fizyolojik değişikler olması ve bunun sonucunda antibiyotiklerin etkisine dirençli hale gelmesi (28).

Yedi günden daha kısa süreli kateterlerde biyofilm tabakasının daha az oranda görüldüğü, iki hafta veya daha uzun süreli kateterlerin çok büyük bir kısmında biyofilm oluştuğı tespit edilmiştir. Bu nedenle kateterle ilgili enfeksiyonların tedavisinde başarılı olunması için iki haftadan daha uzun süre kalmış kateterlerin çekilmesi önerilmektedir (26).

Tanı

Tanı için idrarın mikrobiyolojik ve biyokimyasal incelemesi, kan kültürü, gereken olgularda radyolojik ve endoskopik inceleme yapılmalıdır (26).

Üriner sistem enfeksiyonu tanısında kantitatif idrar kültürleri son derece önemlidir. Kateterize olmayan hastalarda 10^5 kob/ml, kateterize hastalarda ise 10^3 kob/ml üreme enfeksiyon lehine yorumlanmaktadır (29). Kandidüri tanımlamasında piyüri ile birlikte $>10^3$ kob/ml üreme anlamlı kabul edilmektedir. Piyüri, kateteri olmayan hastalarda gelişen ÜSE tanısında oldukça yaygın kullanılan bir kriterdir. Ancak kateterli hastada bakteriüri olsun veya olmasın piyüri görülebileceğinden ÜSE tanısında tek başına kullanılmamalıdır (30). Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu tanısında “Centers for Disease Control” (CDC) kriterleri uygulanmaktadır (31). Bu kriterler şu şekildedir:

Semptomatik NÜSE için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Ateş ($>38^0C$), sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik hassasiyet semptomlarından birinin olması ve idrar kültüründe ≤ 2 bakteri türünün $\geq 10^5$ kob/ml üremesi
2. Ateş olması ($>38^0C$), sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik hassasiyet semptomlarından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - a. Lökosit esteraz ve/veya nitrat testi pozitifliği
 - b. Piyüri (10 lökosit/mm³ veya çevrilmemiş idrarın büyük (x40) büyütme ile incelenmesinde her alanda 3 lökosit bulunması)
 - c. Çevrilmemiş idrarın Gram boyamasında bakteri bulunması
 - d. Uygun olarak alınmış iki idrar kültüründe $\geq 10^2$ kob/ml aynı üropatojenin üremesi (gram negatif bakteriler veya *Staphylococcus saprophyticus*)
 - e. Uygun antibiyotik tedavisi alan bir hastada üropatojen bir mikroorganizmanın (gram negatif bakteriler veya *Staphylococcus saprophyticus*) $\leq 10^5$ kob/ml saf olarak üremesi,
 - f. Doktorun ÜSE tanısı koyması
 - g. Doktorun uygun antimikrobiyal tedavi başlaması

Asemptomatik bakteriüri tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri olmalıdır:

1. İdrar kültürü alınmadan yedi gün öncesine dek üriner kateter bulunan bir hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), pollaküri, dizüri ve suprapubik hassasiyet olmaması ve idrar kültüründe ≤ 2 bakteri türünün $\geq 10^5$ kob/ml üremesi

2. Pozitif iki idrar kültüründen ilki alınmadan yedi gün öncesine dek üriner kateteri bulunmayan bir hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet olmaması ve iki idrar kültüründe ≤ 2 bakteri türünün $\geq 10^5$ kob/ml üremesi

Üriner sistemin (böbrekler, üreter, mesane, üretra veya retroperitoneal ya da perinefritik boşluklardaki dokular) diğer enfeksiyonları için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. İlgili taraftaki sıvı (idrar dışında) veya doku kültüründe mikroorganizma izole edilmesi

2. Doğrudan doğruya muayenede, ameliyatta veya histopatolojik inceleme sırasında apse veya başka bir enfeksiyon bulgusu saptanması

3. Ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), ilgili tarafta lokalize ağrı veya hassasiyetten ikisi ve aşağıdakilerden birinin olması:

a. İlgili taraftan pürülan drenaj

b. Kan kültüründen mikroorganizma izole edilmesi

c. Enfeksiyonun radyolojik belirtileri (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve radyonüklid inceleme gibi)

d. Doktorun enfeksiyon tanısı

e. Doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması.

Tedavi

Semptomatik nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu: Tedavi için ideal olanı etken mikroorganizmayı saptamak ve antibiyotik duyarlılığını belirlemektir. Bu işlemler belirli bir süre alacağından, idrar ve kan kültürleri alınıp mümkünse idrarın Gram boyaması incelendikten sonra empirik tedavi başlanmalıdır. Ortalama tedavi süresi 7-10 gün arasında değişmektedir. Ancak bazı yazarlar yaşlı kadın hastalarda, erkek hastalarda ve üst ÜSE semptomları varlığında tedavi süresini 14 güne uzatmayı önermektedir (26). Enfeksiyona neden olan üriner kateter mümkünse çıkarılmalıdır. Kateterin hastada kalması gerekli ise ne yapılması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Bazı yazarlar, üzerindeki biyofilm nedeniyle değiştirilmesini önermektedir (23).

Aseptomatik bakteriüri: Gebelerde, immün yetmezlikli, ürolojik cerrahi uygulanacak veya protez implantasyonu yapılmış hastalarda sondaya bağlı aseptomatik bakteriüri varsa tedavi edilmelidir (26).

Kandidüri: Hastanede yatan hastalarda, risk faktörlerinin varlığında kandidüri gelişebilir. Bu risk faktörleri; DM, antibiyotik kullanımı, üriner kateter, ileri yaş, kadın cinsiyet, immünsüpresif tedavi, intravenöz kateter varlığı, idrar çıkışının azalması, radyoterapi ve genitoüriner tüberkülozudur. Semptomatik üriner kandida enfeksiyonunda antifungal tedavi önerilmekte, aseptomatik ise bazı durumlar hariç önerilmemektedir. Bu hastalarda risk faktörlerinin ortadan kaldırılması en doğru yaklaşımdır (30).

Kateterin çıkarılması ile hastaların 1/3'ünde kandidüri kaybolmaktadır. Ancak böbrek transplantasyonu geçiren hastalara, düşük doğum ağırlıklı bebeklere, nötropenik hastalara ve ürolojik girişim planlanan hastalara antifungal tedavi verilmelidir (30).

GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZLAR

Son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, gram negatif bakterilerde sefalosporinlere dirençte öne çıkan mekanizma olmuş ve klinikte önemli bir sorun haline gelmiştir. İlk olarak 1980'li yıllarda, beta-laktamazlara dayanıklı geniş spektrumlu sefalosporinlerin geliştirilmesinden sonra, hastane enfeksiyon etkeni olan *Klebsiella pneumoniae* suşlarında saptanmıştır (32).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, sefpirom ve sefepim gibi oksimino-sefalosporinleri hidroliz edebilen, aktif bölgelerinde serin bulunan ve genellikle klavulanik asit, sulbaktam veya tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan enzimlerdir. Bu enzimler çoğunlukla bakteri suşları ve türleri arasında geçebilen plazmidlerde kodlanmaktadır. GSBL'ler *Klebsiella spp.* ve *Escherichia coli* 'lerde daha sık bulunmakla birlikte *Salmonella spp.* ve *Shigella flexneri* de dahil birçok enterik bakteride bildirilmiştir (32).

Sınıflandırma

Beta-laktamazlar, Ambler ve Busch-Jacoby-Medeiros sınıflamasına göre gruplara ayrılmıştır. Ambler tarafından yapılmış olan, aminoasit dizilerine dayanan moleküler sınıflamada beta-laktamazlar A, B, C ve D olmak üzere 4 grupta toplanmıştır. A,C ve D grupları aktif bölgelerinde serin enzimi, B grubu ise çinko enzimi içermektedir. Grup A

enzimleri, plazmid ve transpozon kontrolünde olan penisilinaz ve sefalosporinazlardır. B grubundaki enzimler, çoğunlukla karbapenem grubu antibiyotiklere etki göstermektedir. Grup C enzimleri, sefalosporinazlar olup genellikle kromozom kontrolündedir. D grubu enzimler ise oksasilinazlardır. SHV ve TEM türevi enzimler grup A da, OXA türevi enzimler ise grup D de yer almaktadır (33,34). Tablo 1’de beta-laktamazların substrat ve inhibitör profilleri, Busch-Jacoby-Medeiros sınıflaması ve bu enzimlerin moleküler grupları gösterilmiştir.

Tablo 1. Beta-laktamaz grupları ve genel özellikleri (34)

Beta-laktamaz grubu	Alt grup	Molekül Sınıfı	Özellik	Enzim Sayısı
1		C	Çoğunlukla Gram negatif bakterilerdeki kromozomal enzimler, ancak plazmidde de kodlanabilir. Karbapenemler dışında tüm beta-laktamlara direnç oluşturur. Klavulanik asit ile inhibe olmaz.	51
2		A, D	Birçoğu klavulanik asit ile inhibe olur	256
	2a	A	Stafilokok ve enterokoklardaki penisilinazlar	23
	2b	A	Çoğunlukla Gram negatif bakterilerdeki geniş spektrumlu beta-laktamazlar (TEM-1, SHV-1)	16
	2be	A	Oksiimino-sefalosporin ve monobaktamlara direnç oluşturan GSBL’ler	119
	2br	A	İnhibitörlerde dirençli TEM(IRT) beta-laktamazlar; 1 tane SHV türevi	24
	2c	A	Karbenisilini hidroliz eden enzimler.	19
	2d	D	Oksasilini hidroliz eden enzimler ; klavulanik asit ile az inhibe olur	31
	2e	A	Klavulanik asit ile inhibe olan sefalosporinazlar	20
	2f	A	Karbapenemleri hidroliz eden aktif bölgede serin içeren ve klavulanik asit ile inhibe olan enzimler	4
3	3a,3b,3c	B	Karbapenemler ve monobaktamlar dışındaki beta-laktamlar’a direnç oluşturan metallo-beta-laktamazlar. Klavulanik asit ile inhibe olmazlar.	24
4		?	Diğer gruplara girmeyen, dizileri belirlenmemiş enzimler	9

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların in vitro duyarlılıkları: Bush sınıflamasında 2b’de bulunan TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 beta-laktamazlar, penisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere direnç oluşturan, geniş spektrumlu sefalosporinleri etkilemeyen, dar spektrumlu enzimlerdir. 2be’de bulunan enzimler ise penisilin, oksiiimino-sefalosporin ve monobaktamları hidroliz edebilen ve genellikle klavulanik asit, sulbaktam veya tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan GSBL’lerdir. Karbapenem ve sefamisinler (TEM-52 ve TEM-88 dışında) bunlara dayanıklıdır. GSBL üreten mikroorganizmalar genellikle diğer antibiyotiklere de dirençlidir (32,34).

TEM grubu genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: TEM-1, gram negatif bakterilerde en sık bulunan enzimdir. Ampisiline dirençli *E. coli*'lerin %90'unda, dirençten TEM-1 sorumludur. TEM-1 ve TEM-2 enzimleri dar spektrumludur; penisilin ve birinci kuşak sefalosporinleri hidroliz edebilir ancak oksimino-sefalosporinlere karşı aktiviteleri yoktur. GSBL fenotipi gösteren ilk TEM türevi TEM-3 tür ve 1987 yılında bildirilmiştir. O günden başlayarak TEM grubu beta-laktamazların sayısı ve çeşidinde büyük bir artış gözlenmiştir. TEM enziminde oluşan aminoasit değişiklikleri, GSBL'lerin fenotipinde önemli değişikliklere neden olmaktadır (33,34).

TEM grubu betalaktamazlar, *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* başta olmak üzere *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri* ve *Salmonella spp.* gibi Enterobacteriaceae üyelerinde sık bulunmaktadır. Buna karşın TEM-4, TEM-21, TEM-24 ve TEM-42 *Pseudomonas aeruginosa*'da, TEM-17 *Capnocytophaga ochracea* da bildirilmiştir (33,34).

İnhibitörlere dirençli beta-laktamazlar: Klinikte kullanılmaya başlandığında bu antibiyotiklere karşı hemen hiç direnç gözlenmezken 1997 yılından itibaren amoksisilin-klavulanik asite dirençli *E. coli*'ler bildirilmeye başlanmıştır. Nükleotid dizilerinin incelenmesi ile TEM-1 ve TEM-2 enzimlerindeki mutasyonlar sonucu yeni varyantların çıktığı ve bunların beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli olduğu belirlenmiştir. En sık olarak *E. coli*'de bulunmakla birlikte *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* ve *Citrobacter freundii* de bildirilmektedir. İnhibitörlere dirençli TEM türevleri klavulanik asit ve sulbaktama ve bunların klinik kullanımda olan kombinasyonlarına dirençli olmalarına karşın tazobaktam ve piperasilin-tazobaktam kombinasyonuna duyarlıdır (34).

SHV grubu genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: SHV grubu enzimlerin öncüsü olan SHV-1 enzimi en sık *K. pneumoniae*'de bulunmaktadır ve sıklıkla kromozomal bir enzimdir. Ampisilin, tikarsilin ve piperasiline direnç oluşturmaktadır; oksimino-sefalosporinlere karşı aktivitesi yoktur. SHV türü enzimlerin geniş spektrumlu ilk türevi 1983 yılında bulunmuş ve SHV-2 olarak tanımlanmıştır. TEM grubu GSBL'lere kıyasla SHV-1'den köken alan enzimlerin sayısı oldukça düşüktür. SHV grubu enzimler *K. pneumoniae*' dan başka *Citrobacter diversus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* da saptanmıştır (33). Ülkemizde en sık SHV-2, SHV-5 ve SHV-12 bildirilmiştir (35).

CTX-M grubu genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların arasına yeni katılan ve CTX-M olarak tanımlanan bu grup beta-laktamazlar, substrat olarak sefotaksimi tercih etmektedir. Sefotaksimi bir miktar hidroliz etmekle birlikte klinikte dirence yol açacak kadar değildir. Bu enzimlerin önemli diğer bir özelliği bunlara karşı tazobaktamın inhibitör etkisinin klavulanik aside ve sulbaktama göre fazla olmasıdır (33,34).

İlk CTX-M beta-laktamaz 1989 yılında Almanya'dan *E. Coli*'de bildirilmiş, o tarihten bugüne kadar *Salmonella spp.* başta olmak üzere birçok Enterobacteriaceae türünde saptanmış ve 1995 yılından itibaren büyük bir artış göstermiştir. Günümüzde CTX-M ailesinde 40 enzim bulunmaktadır ve bunlar aminoasit dizilerindeki benzerliklere göre 5 gruba ayrılmıştır. CTX-M-14, CTX-M-3 ve CTX-M-2 bu grupta en yaygın olan enzimlerdir. CTX-M enzimleri çoğunlukla hastane infeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmalarda saptanırken, *Vibrio cholerae*, tifo dışı *Salmonella* ve *Shigella spp.* gibi toplum kaynaklı enfeksiyon etkenlerinde de bildirilmiştir. Sefotaksim ve seftriaksonun toplumda yaygın kullanımının bu enzimlerin ortaya çıkışında rol aldığı düşünülmektedir (32). Ülkemizde bildirilen CTX-M grubu beta-laktamazlar CTX-M-3, CTX-M-5, CTX-M-15 ve CTX-M-20 dir (36,37).

OXA grubu genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: Ambler grup D'de yer alan ve daha çok *P. aeruginosa*'da bulunan enzimlerdir. OXA-1 den OXA-10'a kadar olanlar dar spektrumludur ve tercih ettikleri substrat oksasilin ve kloksasilindir. TEM ve SHV türevlerinde olduğu gibi aminoasit dizilerindeki nokta mutasyonları sonucu oksiiminosefalaspörinleri hidroliz edebilen geniş spektrumlu enzimler haline gelmişlerdir. Geniş spektrumlu OXA enzimlerinden ilki OXA-11 enzimidir ve Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde izole edilen bir *Pseudomonas* suşunda bulunmuştur. Daha sonra yine dünyada ilk kez OXA-14, OXA-15, OXA-16 ve OXA-17 enzimleri, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde tanımlanmıştır (38). OXA-11, 14, 15, 16 seftazidim, OXA-17 seftotaksim direncine neden olmaktadır. OXA-31 ise sefepime direnç oluşturup seftazimi etkilememesi ile bir ilk olma özelliği taşımaktadır (34).

Diğer genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: Son yıllarda TEM, SHV, OXA veya CTX-M beta-laktamazlardan köken almayan, geniş spektrumlu başka enzimler bildirilmeye başlanmıştır. Bu enzimlerden biri PER-1 enzimidir ve ilk kez Fransa'da bir Türk hastadan

izole edilen *P. aeruginosa* suşunda bulunmuş, kromozomal bir enzimdir. Kısa bir süre sonra Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde *P.aeruginosa* suşlarında ve İstanbul'da *Salmonella spp.* suşlarında gösterilmiştir. PER-1 enzimi içeren bakterinin en belirgin özelliği, izolatların seftazidime dirençli olmasına rağmen piperasilin için direnç oranlarının düşük olmasıdır. Bu enzimler, klavulanik asit ve tazobaktama duyarlıdır (34,39).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar Tanı Yöntemleri

Rutin laboratuvarlar için tanımlanmış GSBL yöntemleri, tarama ve doğrulama testleri olarak iki kısımda incelenebilir. Bunların dışında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz tiplerinin belirlenmesi amacıyla, araştırma laboratuvarlarında uygulanan tanımlama yöntemleri de bulunmaktadır (40).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz tarama testleri: Klinik Laboratuvarlar için Standartları Belirleme Komitesi (CLSI), *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* izolatlarında GSBL üretiminin taranması ve doğrulanması için standartlar geliştirmiştir. CLSI önerilerine göre; disk difüzyon veya dilüsyon yöntemleri ile sefotaksim, seftriakson, seftazidim, aztreonam veya sefpodoksime karşı duyarlılığın azaldığının saptanması halinde doğrulama testleri uygulanmalıdır. CLSI tarafından tarama testi olarak önerilen inhibisyon zonu ve minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) sınırları Tablo 2'de gösterilmiştir. Yanlış pozitiflik oranlarının çok yüksek olması nedeni ile sefpodoksime için verilen sınırlar yakın zamanda değiştirilmiştir (40).

Tablo 2. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar için önerilen inhibisyon zonu ve minimal inhibitör konsantrasyon değeri sınırları (40)

Antibiyotik	İnhibisyon zonu (mm)	MİK (µgr /ml) *
Sefotaksim (CTX)	≤27	≥2
Seftriakson (CRO)	≤25	≥2
Seftazidim (CAZ)	≤22	≥2
Sefpodoksime (POD)	≤17	≥8
Aztreonam (ATM)	≤27	≥2

*: Clinical Laboratory Standards Institute M100-13'e göre indikatör beta-laktam 1µgr /ml konsantrasyonda olacak şekilde hazırlanan mikrodilüsyon plakları tarama amacı ile kullanılır; **MİK**: Minimal inhibitör konsantrasyon.

Tarama testinin duyarlılığı, test için kullanılan antimikrobiyal ajana göre değişmektedir. CLSI M100-13 dokümanında önerildiği gibi, beş indikatör ajandan en az ikisinin kullanılması testin duyarlılığını belirgin ölçüde arttırmaktadır. GSBL'lerin substrat tercihi farklı olabildiği için duyarlılık testinde farklı geniş spektrumlu beta-laktamlar kullanılmalıdır (40).

Doğrulama testleri: Tenover ve arkadaşları sefpodoksim ile ilgili sınırlar değiştirilmeden önce CLSI'nin tarama testlerine göre şüpheli bulunan *E.coli* izolatlarının sadece %16'sında gerçekten GSBL varlığı belirlemiştir. Sefpodoksim ile ilgili MİK sınırları ≥ 8 µgr/ml olarak değiştirildiğinde yalancı pozitif sonuçların %50'si elimine olmaktadır (38).

Fenotipik doğrulama testleri klavulanik asit ve indikatör sefalosporin ve/veya monobaktam arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır. Bu testler GSBL'leri beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmeyen AmpC tipi enzimlerden ayırmaktadır. AmpC tipi enzim üreten izolatlar, GSBL'lerden etkilenmeyen sefoksitin'e de dirençlidir (40).

Doğrulama amacı ile en sık kullanılan yöntemler şunlardır:

1. Klavulanik asit içeren kombinasyon disklerinin kullanımı: CLSI M100-S13 dokümanında açıklandığı gibi, bu amaçla sefotaksim (30 µgr) ve seftazidim (30 µgr) disklerine 10 µgr klavulanik asit eklenir. McFarland 0.5 standardı yoğunluğundaki bakteri süspansiyonunun yayıldığı Mueller-Hinton agar (MHA) plaklarına klavulanik asit içeren ve içermeyen sefotaksim ve seftazidim diskleri yerleştirilir. Bir gece 35 °C inkübasyondan sonra bu disklerin etrafındaki inhibisyon zonları ölçülerek karşılaştırılır. Kombinasyon diskleri etrafındaki zon klavulanik asit içermeyen disk etrafındaki zona kıyasla ≥ 5 mm daha geniş ise izolat GSBL üretimi açısından pozitif olarak kabul edilir. Bir diğer değerlendirme yöntemi ise klavulanik asit içeren ve içermeyen diskler etrafındaki inhibisyon zonlarının birbirine bölünmesidir. Oranın ≥ 1.5 olması GSBL aktivitesini gösterir (40).

2. Çift disk sinerji yöntemi: Bu yöntemde, GSBL varlığı araştırılan izolattan McFarland 0.5 standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu MHA plağına yayılır. Plağın ortasına bir amoksisilin-klavulanik asit diski (AMC;20/10µgr) ile etrafına disk merkezleri arasındaki uzaklık 30mm olacak şekilde seftazidim (CAZ), seftiriakson-sefotaksim (CRO-CTX), aztreonam (ATM) veya sefpodoksim (POD) diskleri

yerleştirilir. Bir gece 35 °C’de inkübasyondan sonra, sefalosporin veya ATM etrafındaki inhibisyon zonunun AMC diskine doğru genişlemesi veya bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması, GSBL varlığını gösterir (40).

Çift disk sinerji yönteminin avantajı, rutin laboratuvarlarda kullanılmaya uygun ve ucuz olmasıdır. Dezavantajı ise, izolatın ürettiği enzim miktarına veya tipine göre diskler arası uzaklığın değiştirilmesinin gerekmesidir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin fazla olduğu ya da AmpC tipi enzim üretimi ile birlikte olduğu hallerde aradaki uzaklığın 20mm’ye indirilmesinin duyarlılığı arttırdığı belirlenmiştir. AMC ve üçüncü kuşak sefalosporin diskleri çevresinde inhibisyon zonunun bulunmadığı durumlarda diskler 15-17mm ara ile yerleştirilmelidir. Bu yöntemin diğer bir avantajı da, AmpC tipi enzim üreten türlerde kullanılmasıdır. Ancak bu durumda indikatör olarak AmpC tipi enzimlerden daha az etkilenen sefepimin kullanılması gereklidir (40).

3. Sulandırım yöntemleri: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin belirlenmesi amacıyla, beta-laktamaz inhibitörleri varlığında sefalosporin direnç düzeylerindeki azalmanın gösterilmesi için standart mikrodilüsyon yöntemi de kullanılabilir. Bu durumda sefotaksim ve seftazidim MİK değerleri, hem tek başlarına kullanılarak hem de klavulanik asit (4µg/mL) varlığında saptanır. Klavulanik asit varlığında MİK değerlerinde $\geq 3 \log 2$ (8 kat) azalma, GSBL göstergesi olarak kabul edilir (40).

4. E-test genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz stripleri: Klavulanik asit varlığında MİK değerlerinde azalmayı gösteren bir diğer yöntem de E-test GSBL stripleridir. Stripler bir ucunda seftazidim (TZ), diğer ucunda seftazidim ve klavulanik asit (TZL) içerecek şekilde hazırlanmıştır. E-test ile duyarlılık değerlendirilirken, disk difüzyon için bildirilen standartlarda hazırlanan plaklarda inkübasyondan sonra, eliptik inhibisyon zonunun stripi kestiği değer MİK değerini vermektedir. TZ ve TZL MİK değerleri birbiri ile oranlandığında MİK değerinde ≥ 8 kat azalma olması GSBL varlığını gösterir. Çalışmalarda E-test GSBL striplerinin disk yöntemlerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (40).

5. Diğer fenotipik yöntemler: Klavulanik asit ile inhibisyon zonlarının genişlemesine alternatif olarak, klavulanik asit konsantrasyonu 4 µgr/mL olacak şekilde MHA içine katılabilir. Geniş spektrumlu sefalosporinlerin, klavulanik asit içeren ve içermeyen MHA’daki zon çapları ölçülerek klavulanik asit varlığındaki genişleme değerlendirilir.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz saptanmasında diğer bir yöntem Thomson ve Sanders'ın bildirdiği 3 boyutlu testtir. Bu yöntemde test edilecek mikroorganizma agar yüzeyine ekildikten sonra agarda bir yarık açılır. Yarığın içi mikroorganizmanın üretildiği sıvı besi yeri ile doldurulur. Antibiyotik diskleri bu yarıktan 3 mm uzakta olacak şekilde dizilir. Yarığa bakan tarafta inhibisyon zonunda bozulma, daralma pozitif olarak değerlendirilir (40).

Kalite Kontrolü

K. pneumoniae ATCC 700603 GSBL testlerinde pozitif kontrol olarak önerilmektedir. Disk difüzyonda bu suş için beklenen inhibisyon zonları, CAZ için 10-18 mm, CTX için 17-25 mm, ATM için 9-17 mm, CRO için 16-24 mm, sefpodoksim için 9-16 mm'dir. Klavulanik asit varlığında CAZ diski ile ≥ 5 mm genişleme saptanmasına karşın, CTX diski zonundaki genişleme ≥ 3 mm'dir. Sulandırım yönteminde ise, MİK değerleri klavulanik asit varlığında ≥ 3 dilüsyon azalmaktadır. Negatif kontrol olarak ise *E. coli* ATCC 25922 kullanılmaktadır (40).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların Epidemiyolojik Özellikleri

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz epidemiyolojisi, hastanın bulunduğu ünite ve hastane ile coğrafik bölge ve ülke gibi değişik seviyelerde değerlendirilmelidir. Hastaneler arasında farklılıklar olduğundan prevelans belirlenirken seçilen hastanelerde önem kazanmaktadır. Ancak bilinen bir gerçek tüm dünyada GSBL sıklığının arttığıdır. Kuzey Amerika'da *Klebsiella spp.*'de %4.2-44, *E. coli*'de %3.3-4.7, *Proteus mirabilis*'te %3.1-9.5 iken Güney Amerika'da oranlar; *Klebsiella spp.*'de %40-47, *E. coli*'de %6.7-25.4 ve *P. mirabilis*'de %9.5-35.5 olarak saptanmıştır. Uzak doğu ve Pasifik ülkelerinde ise *Klebsiella spp.*'de %11.3-51, *E. coli*'de %7.9-23.6, *Salmonella spp.*'de %3.4, *P. mirabilis*'de %1.4-1.8 olarak saptanmıştır. Avrupa ülkelerinde GSBL oranlarında ciddi farklılıklar görülmektedir. Örneğin kuzey ülkelerinde GSBL prevelansı %1.5 iken (Hollanda'da %1'in altında), Polonya, Rusya, Türkiye gibi ülkelerde ise bu oran %39-47 civarındadır (41).

Ülkemizde TEM ve SHV türü GSBL'lerin dışında PER ve OXA türü GSBL'ler de yüksek oranda saptanmaktadır. Vahapoğlu'nun yaptığı çok merkezli bir çalışmada *P.aeruginosa* izolatlarının %11'i, *Acinetobacter spp.*'nin de %46'sının PER türü GSBL salgıladığı gösterilmiştir. OXA türü GSBL'ler çoğunlukla *P.aeruginosa*'da bazen de Enterobacteriaceae'nın diğer üyelerinde görülebilir. Çoğu olgu ülkemizden bildirilmiştir (41).

Güney Amerika ülkelerinde PER-2 türü GSBL yaygın rapor edilen bir GSBL türüdür ve *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* ve *K. pneumoniae*'da da gösterilmiştir. Son yıllarda tanımlan başka bir GSBL türü *Kluyvera ascorbata*'nın AmpC beta-laktamazından mutasyonla oluştuğu kabul edilen CTX-M'dir. İlk olarak Almanya'dan 1989 yılında rapor edilmiştir. GSBL tanımlamasında sadece seftazidimin kullanıldığı merkezlere bu enzimi saptamak dolayısı ile de prevalansını bildirmek mümkün değildir (41).

Risk Faktörleri

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda belirlenmiş en sık risk faktörleri; uzun süreli hastanede kalma, daha öncesinde hastanede veya yoğun bakım ünitesinde yatma ve uzun süreli üçüncü kuşak sefalosporin kullanımınıdır. Transplantasyon hastaları, onkoloji hastaları, yanıklı olgular ve yenidoğanlar GSBL için risk altındadır. Sık tanımlanan diğer risk faktörleri; santral venöz, arteriyel ve safra drenaj kateter kullanımı ile idrar sondası, entübasyon ve mekanik ventilasyondur (4,41).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten suşla enfeksiyon için tanımlanmış risk faktörleri:

- 1. Hastanede yattığı ünite:** Yoğun bakım, cerrahi ünite, pediatrik ve yenidoğan üniteleri, rehabilitasyon üniteleri, bakım evleri, onkoloji üniteleri
- 2. Aldığı tedavi ve süre:** Uzun süreli antibiyotik, üçüncü kuşak sefalosporin ve aminoglikozid kullanımı, uzun süreli hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatış
- 3. Yabancı materyal ve invaziv girişimler:** Santral venöz kateter, sonda, entübasyon ve mekanik ventilasyon, trakeostomi, gastrostomi ve jejunostomi tüpü, nazogastrik tüp
- 4. Hastanın demografik özelliği ve altta yatan hastalık:** İleri yaş, yaş <12 hafta olması, düşük doğum ağırlığı, altta yatan ciddi hastalık, malignite, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, acil abdominal cerrahi girişim, bağırsak kolonizasyonu ve safra yolu hastalığı (41).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların Klinik Önemi Ve Tedavi Yaklaşımı

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar başlıca sepsis, üriner sistem enfeksiyonu ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Bazı mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından GSBL'nin gerektiği ölçüde rapor edilmemesi, nedeniyle birçok klinisyen GSBL'nin önemini farkında değildir. GSBL'lerin aynı cins ve farklı cins

bakterilere taşınabilmesi hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olabilir. Bu suşlarla gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite riski yüksektir. Özellikle uygunsuz antibiyotik tedavisi, tedavi başarısızlığına ve mortalitede artışa sebep olmaktadır. GSBL üreten suşlar üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere in vitro duyarlı olsa bile tedavide başarısızlık görülebilir (4,42).

Üçüncü kuşak sefalosporinler: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalara karşı üçüncü kuşak sefalosporinler etkili değildir. Antibiyotik duyarlılık testlerinde mikroorganizma inokulumunun 10^5 koloni/ml'den 10^7 koloni/ml'ye arttırılması ile birçok sefalosporinin MİK değerlerinde belirgin artış görülmektedir. Ciddi sistemik enfeksiyonlarda bakteri yoğunluğunun bu düzeye çıkabilmesi nedeniyle tedavide başarısızlık olabilir. GSBL üreten mikroorganizmalar antibiyotik duyarlılık testinde sefalosporinlere duyarlı olsa bile, tedavide kullanılmamalıdır. Ancak ÜSE'de sefalosporinlerin etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu durum beta-laktam antibiyotiklerin idrarda konsantrasyonlarının yüksek olmasına bağlı olabilir (42).

Dördüncü kuşak sefalosporinler: Sefepim özellikle SHV türü birçok GSBL'ye in vitro etkilidir. Bununla birlikte bakteri inokulumunun arttırılması ile sefepim duyarlılığında azalma görülebilir. GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda, sefepim kullanımı sonucu tedavi başarısızlığı veya GSBL üreten suşların seleksiyonu görülebilir. Mevcut verilere göre sefepimin bu enfeksiyonlarda kullanılması önerilmemektedir (42).

Sefamisinler: Sefamisinler, diğer sefalosporinlere göre GSBL'lerden daha az etkilenirler. TEM, SHV ve CTX-M tipi beta-laktamaz yapan birçok Enterobacteriaceae üyesi GSBL yapmasına karşın in vitro sefamisinlere duyarlıdır. Bununla birlikte ciddi enfeksiyonlarda sefamisinlerin kullanımıyla ilgili yeterli klinik çalışma yoktur. Tedavi sırasında porin mutasyonuna bağlı hızla direnç gelişmesi nedeniyle tedavi başarısızlığı görülebilir. GSBL ile birlikte AmpC tipi beta-laktamazları taşıyan mikroorganizmalar sefamisinlere dirençlidir (42).

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar genellikle, klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam ile inhibe olurlar. Bu üç beta-laktamaz inhibitörü içinde GSBL'ye en etkilisi tazobaktamdır. Mikroorganizmalarda yüksek oranda

beta-laktamaz yapımı, diğer beta-laktamazların özellikle inhibitör dirençli beta-laktamazların veya porin defekti olması gibi durumlarda etkisiz kalabilirler. AmpC indüklenebilir beta-laktamazlara beta-laktamaz inhibitörleri etkili değildir. Klavulanik asit beta-laktamaz indüksiyonuna neden olabilir. Bu durum özellikle psödomonas enfeksiyonlarında tikarsilin-klavulanik asit ile tedavi sırasında başarısızlığa neden olabilir. Piperasilin ve sefoperazon ise sefazolin, sefoksitin, seftazidin, sefotaksim ve seftriaksona göre daha az indüksiyon potansiyeline sahiptir. Ciddi sistemik enfeksiyonlarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinin aminoglikozidler ile birlikte kullanılması tedavi başarısını arttırabilir (42).

Aminoglikozidler: Aminoglikozidler GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Ancak GSBL taşıyan plazmidler aminoglikozid direnç genlerini de taşıyabildiğinden özellikle hastane enfeksiyonlarının empirik tedavisinde ÜSE dışında tek başına kullanılmamalıdır (42).

Kinolonlar: Kinolonlar GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Bununla birlikte GSBL ve kinolon direncinin birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Özellikle antibiyotik baskısının arttığı durumlarda GSBL pozitif suşlarda %10-40 arasında kinolon direncinin görülmesi kullanımlarını kısıtlamaktadır (42).

Karbapenemler: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler (imipenem, meropenem) ilk seçenektir. Tedavide tek başına kullanılabilirler. Kombine tedavinin monoterapiye üstünlüğü yoktur. Yeni kullanıma giren ertapenem de GSBL üreten mikroorganizmalara etkilidir. Metallobeta-laktamazlar (grup-4) karbapenemleri hidrolize eder, fakat sık görülmezler. Karbapenemlerin yaygın kullanımı sonucu *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Pseudomonas spp.* 'de porin değişikliğine bağlı direnç sıklığı artmaktadır (42).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1 Mayıs 2007-30 Temmuz 2008 tarihleri arasındaki 15 aylık süre içerisinde Trakya Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde üst üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) tanısıyla izlenen 18 yaşından büyük hastalar incelendi. Yatan hastaların 103'ünde 116 ÜSE atağı saptandı. Hastalar komplike edici faktörler açısından irdelendiğinde hamile olmayan ve herhangi bir risk faktörü taşımayan, genç, sağlıklı kadınlarda gelişen enfeksiyonlar komplike olmayan, bu grubun dışındaki hastalarda gelişen üriner sistem enfeksiyonları ise komplike olarak değerlendirildi.

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan hastaların idrar kültürleri incelendiğinde 131 mikroorganizmanın izole edildiği, 106 atakta gram negatif bakteri, 19 atakta gram pozitif bakteri, altı atakta kandida ve 32 atakta genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretildiği saptandı. İdrar kültüründe GSBL üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* saptanan 32 olgu çalışma grubunu, aynı süre içerisinde idrar kültüründe GSBL üretmeyen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* saptanan 52 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Hastalar retrospektif olarak GSBL gelişimine neden olan risk faktörleri açısından araştırıldı.

Etik kurulun 10 Temmuz 2008 tarih ve 14 sayılı oturumunda çalışma onayı alındı (Ek-1). Hastalara herhangi bir uygulama yapılmadığından gönüllü bilgilendirme formu kullanılmadı.

Çalışmaya başlamadan önce üst üriner sistem enfeksiyonu tanısı konan hastaların değerlendirilmesinde kullanılacak bir hasta formu hazırlandı (Ek-2). Hasta dosyaları ve tıbbi kayıtlar incelenerek verilere ulaşıldı. Toplanan veriler çalışma için hazırlanan hasta kayıt formuna işlendi.

Yaş, cinsiyet, izole edilen mikroorganizmanın cinsi, antibiyotik duyarlılıkları, hastaneye yatış süresi, altta yatan hastalık (diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, malignite, serebrovasküler olay, hematolojik bozukluk, HIV enfeksiyonu, fonksiyonel veya mental bozukluk, vb.), nötropeni varlığı, kateterizasyon, üriner kateter varsa kateterin tipi ve takılma nedeni, ürolojik girişim ve/veya operasyon, son bir ay içerisinde immunsupresif tedavi (kortikosteroid kullanımı veya kemoterapi/radyoterapi), alkol kullanımı, son bir yılda ÜSE geçirme öyküsü, eğer varsa sayısı, komplike edici faktörler (erkek cinsiyet, nörojenik mesane, hamilelik, son bir yıl içinde üçten fazla ÜSE geçirme, BPH, ürolithiazis, ürolojik malignite, hidronefroz, devamlı üriner kateter vb.), hastanede ve/veya yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, geçirilmiş tıbbi girişim ve/veya operasyon öyküsü, bakteriyemi varlığı, antibiyotik kullanım öyküsü gibi veriler Ek-2'de sunulan izlem formuna kayıt edildi.

Hastane yatış öyküsünde, son altı ay içerisinde hastanede yatma şartı arandı. Operasyon öyküsünde son altı ay içerisinde geçirilen büyük ve küçük operasyon dikkate alındı. Öyküde son bir ay içinde en az 48 saat antibiyotik kullanımı olup olmadığı sorgulandı.

Böbrek yetmezlik için kreatinin düzeyi >2 mg/dl veya diyaliz gereksinimine ihtiyaç olması, karaciğer yetmezliği için ALT ve AST düzeylerinin normalin iki katından fazla olması ile bilirubin düzeyinin >2.5 mg/dl olması şartları arandı. Nötropeni için PNL sayısının $500/\text{mm}^3$ ün altında olduğu durumlar değerlendirildi. Kortikosteroid kullanımında 20 mg/gün dozunda prednizolonun iki hafta ve daha fazla süre ile kullanımı, immunsupresif ajan kullanımında ise son 30 gün içinde immunsupresif ilaç kullanımı şartı arandı.

Hastaneye yatırıldıktan 48-72 saat sonra gelişen, taburcu edildikten sonra 10 gün içinde ortaya çıkan ya da başka hastaneden transfer olan hastalarda yatışın ilk 48 saati içinde gelişen ve son bir ay içerisinde operasyon geçirmiş yada son bir yıl içerisinde implant uygulanmış hastalar nozokomiyal enfeksiyon olarak kabul edildi. Verilerden herhangi biri eksik kalan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tespit edilen her bir üst üriner sistem enfeksiyonu atağı için ayrı bir form dolduruldu. Hastalar tedavi başlangıcında, tedavinin yedinci gününde ve tedavi sonunda değerlendirildi. Hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ateş, fizik muayane bulguları ve lökosit sayısı (WBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) düzeyi, renal ultrasonografi (USG), idrar kültürü, kan kültürü ve antibiyotik duyarlılık sonuçları gibi laboratuvar bulguları kullanıldı.

Elde edilen bu bilgilerle, GSBL pozitif etken üreyen ÜSE tanısı alan hastalarla, GSBL negatif etken üreyen ÜSE tanısı alan hastalara ait veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve GSBL gelişimine neden olan risk faktörleri belirlendi.

İSTATİSTİK YÖNTEMLER

İstatistiksel değerlendirmeler, Çeviri ve İstatistik Bürosu olanakları kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirmeler için Program – Statistica 7.1 (Lisans kodu: AXA507C775506FAN3) paket programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD (minimum-median-maksimum), sayı ve yüzde olarak hesaplandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare Testi, Fisher's kesin Ki-kare testi, Kolmogorov Simirnov iki örnek testi, parametrik verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Hastalarda anlamlı bulunan risk faktörleri için çok değişkenli ileri analiz (Lojistik regresyon analizi) yapıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda test sonucu anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde, 1 Mayıs 2007-30 Temmuz 2008 tarihleri arasında izlenen 565 erişkin hasta üst üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) açısından tarandı. Yüz üç hastada 116 ÜSE atağı saptandı. Ortalama ÜSE atak hızı %20.5 (116 ÜSE/565 yatan hasta x 100) olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 66.89±16.76 (18-104 yaş) olarak bulundu. Hastaların 14'ü (%13.6) 50 yaşın altında, 20'si (%19.4) 51-65 yaş arasında, 51'i (%49.5) 66-80 yaş arasında, 18'i (%17.5) 81 yaşın üzerinde bulundu.

Hastaların 54'ü (%52.4) kadın, 49'u (%47.6) erkekti. Kadın hastaların yaş ortalaması 62.98±17.9, erkek hastaların yaş ortalaması ise 71.2±14.3 olarak bulundu. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.011).

Üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen 116 atağın idrar kültüründe 131 farklı mikroorganizma izole edildi. İzlenen 103 ÜSE atağında (%89.7) tek cins mikroorganizma, 13 ÜSE atağında (%11.2) ise birden fazla mikroorganizma üretildi.

Üst üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen 116 atağın 73'ü (%62.9) toplum kökenli, 43'ü ise (%37.1) hastane kökenli enfeksiyonlardı. Toplum kökenli komplike olmayan 12 ÜSE atağında 13 mikroorganizma, toplum kökenli komplike olan 61 ÜSE atağında 67 mikroorganizma üretildi. Hastane kökenli komplike ÜSE tanısı alan 43 atakta ise 51 mikroorganizma izole edildi.

İzole edilen mikroorganizmaların 106'sı (%80.8) gram negatif bakterilerden, 19'u (%14.6) gram pozitif bakterilerden, altısı (%4.6) kandidalardan oluşmaktaydı.

En sık ÜSE etkeni *Escherichia coli* (%58.77) idi. İkinci sırada *Enterococcus spp.* (%13.74) ve üçüncü sırada *Klebsiella spp.* (%7.63) izole edildi. Nonfermentatif bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa* yedi hastada (%5.34) saptandı. Altı hastada *Candida spp.* (%4.58) üredi. Diğer ÜSE etkenleri ve görülme oranları Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde saptanan üriner sistem enfeksiyonu etkenleri

Etken Adı	TK Komplike Olmayan ÜSE n=13 (%)	TK Komplike ÜSE n=67 (%)	HK Komplike ÜSE n=51 (%)	Toplam n=131 (%)
<i>Escherichia coli</i>	10 (76.9)	44 (65.7)	23 (45.0)	77 (58.8)
<i>Enterococcus spp.</i>	0 (0)	9 (13.5)	9 (17.6)	18 (13.7)
<i>Klebsiella spp.</i>	1 (7.7)	5 (7.5)	4 (7.8)	10 (7.6)
<i>P. aeruginosa</i>	0 (0)	2 (2.9)	5 (9.8)	7 (5.3)
<i>Candida spp.</i>	0 (0)	1 (1.5)	5 (9.8)	6 (4.6)
<i>Enterobacter spp.</i>	2 (15.4)	2 (2.9)	1 (1.9)	5 (3.8)
<i>Acinetobacter spp.</i>	0 (0)	1 (1.5)	2 (3.9)	3 (2.3)
<i>Proteus spp.</i>	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)	2 (1.5)
<i>Morganella morganii</i>	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	1 (0.8)
<i>S. maltophilia</i>	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	1 (0.8)
MSSA	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	1 (0.8)
GSBL	2 (15.4)	9 (13.4)	21 (41)	32 (24.4)
GSBL(+) <i>E. coli</i>	1 (7.7)	8 (11.9)	18 (35.2)	27 (20.6)
GSBL(+) <i>K.pneumoniae</i>	1 (7.7)	1 (1.5)	3 (5.8)	5 (3.8)

TK: Toplum kökenli; **HK:** Hastane kökenli; **ÜSE:** Üriner sistem enfeksiyonu; **MSSA:** Metisiline sentitive *Staphylococcus aureus*; **GSBL:** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

Yetmiş beş atakta (%64.7) hastaların kan kültüründe üreme olmazken, 36 atakta (%31) hastaların idrar kültüründe izole edilen etken kan kültüründe de saptandı. Beş atakta (%4.3) kan kültüründe üreyen etken idrar kültüründen farklıydı. Tablo 4'de kan kültüründe üreyen etken mikroorganizmalar gösterilmiştir.

Üriner sistem enfeksiyonu, 103 atakta (%88.79) antibiyoterapi sonrası tamamen iyileşirken, beş atakta (%4.3) relaps, sekiz atakta (%6.9) reenfeksiyon görüldü. Enfeksiyon

hastalıkları servisinde ÜSE tanısıyla izlenen hastalarda yineleyen enfeksiyon oranı %11.2 olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 4. Kan kültüründe üreyen etkenler

KK'da üreyen etkenler	İK ile aynı n=36 (%)	İK'den farklı n=5 (%)
<i>Escherichia coli</i>	29 (80.5)	0 (0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (14)	0 (0)
<i>Candida spp.</i>	0 (0)	4 (80)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (2.7)	0 (0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2.7)	0 (0)
<i>Stapylococcus aureus</i>	0 (0)	1 (20)

KK: Kan kültürü; **İK:** İdrar kültürü.

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı ile izlenen hastaların çoğunda birden fazla altta yatan hastalık vardı. Hastaların 32'sinde (%27.6) diabetes mellitus (DM), 25'inde (%21.6) nörolojik disfonksiyon, 22'sinde (%19) kronik böbrek yetmezliği (KBY), 23'ünde (%19.8) malignite, 21'inde (%18) fekal inkontinans ve 15 hastada (%12.9) fonksiyonel/mental bozukluk saptandı. KBY olan dört hasta hemodiyalize giriyordu. Fonksiyonel/mental bozukluğu olan 15 hastanın yedisinde demans, ikişer hastada Alzheimer ve psikoz, bir hastada hipoksik beyin, üç hastada intrakranial tümör vardı. Takip edilen malignite hastalarının altısı üriner sistemle (üç mesane, iki renal ve bir prostat karsinomu) ilişkiliydi. On hastada serebrovasküler hastalık, sekiz hastada sinir sistemiyle ilişkili malignite, üç hastada epilepsi, iki hastada Parkinson ve birer hastada hipoksik beyin ve multiple skleroz olmak üzere toplam 25 hastada nörolojik disfonksiyon vardı.

Son bir ay içerisinde toplam dört hasta (%3.4) immünsupresif tedavi (kemoterapi) almıştı. Hepatik disfonksiyon saptanan dört hastanın (%3.4) birinde kronik hepatit C, üçünde intraabdominal maligniteye bağlı karaciğer metastazı mevcuttu. İki hastada (%1.7) düşük sosyoekonomik durum, iki hastada (%1.7) hematolojik bozukluk, bir hastada (%0.9) alkol bağımlılığı saptandı. Bir hasta (%0.9) gebeydi. Bir hastada (%0.9) primer bilyer siroz, bir hastada (%0.9) malnütrisyon saptandı.

Üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen 33 hastada (%28.4) son altı ay içinde geçirilmiş cerrahi operasyon, 49 hastada (%42.2) hastanede yatış ve 11 hastada (%9.5) yoğun

bakım ünitesinde yatış öyküsü mevcuttu. Otuz dokuz hastada (%33.6) geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu öyküsü vardı. Atakların 12'sinde (%10.3) üriner sisteme yönelik invaziv bir girişim yapıldığı ve dördünde (%3.4) santral venöz kateter takıldığı tespit edildi.

Üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen 48 hasta (%41.4) enfeksiyon gelişmeden önceki son bir ay içerisinde, en az 48 saat süre ile antibiyotik kullanmıştı. Toplum kökenli komplike olmayan 12 ÜSE atağının birinde (%8.3), toplum kökenli komplike olan 61 ÜSE atağının 14'ünde (%23) ve hastane kökenli komplike olan 43 ÜSE atağının 33'ünde (%76.7) antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. En sık (%27) kullanılan antibiyotik siprofloksasindi. İkinci en sık (%21) kullanılan antibiyotik grubu sefalosporinlerdi. Sefalosporinler içinde en çok tercih edilen seftriaksondu. Üçüncü sıklıkta kullanılan antibiyotik grupları betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri (%15) ve karbapenemlerdi (%15). Hasta dosyalarındaki bilgi yetersizliği nedeni ile üç hastanın (%6) yatış öncesi antibiyotik kullanımını değerlendirilemedi. Son bir ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olan 48 enfeksiyon atağının 13'ünde (%27) hastaların önceden kullandığı antibiyotik, idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaya etkili bulundu. Tablo 5'te hastaların yatış öncesinde kullandığı antibiyotikler ve sıklık oranları gösterilmiştir.

Tablo 5. Üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan hastalarda son bir ayda kullanılan antibiyotikler

Kullanılan Antibiyotik	n=48 (%)
Florokinolon	13 (27)
Sefalosporinler	10 (21)
Üçüncü kuşak sefalosporin	6 (13)
İkinci kuşak sefalosporin	2 (4)
Birini kuşak sefalosporin	2 (4)
Betalaktam-betalaktamaz inhibitörü	7 (15)
Karbapenem	7 (15)
Antifungal	3 (6)
Trimetoprim/sülfametoksazol	2 (4)
Antitüberküloz ve diğer	2 (4)
Glikopeptid	1 (2)

Otuz sekiz atakta (%32.8) hastalara üriner kateter uygulanmıştı. Toplum kökenli ÜSE ataklarının %28,9'unda, hastane kökenli ÜSE ataklarının ise %71'inde üriner kateterizasyon saptandı. Toplum ve hastane kökenli enfeksiyonlar üriner kateter varlığına göre kıyaslandığında, hastane kökenli ÜSE'de kateter varlığı anlamlı bir farklılık gösterdi

(p=0.000). En sık uygulanan kateterizasyon tipi (%86.9) mesane kateterizasyonuydu. Tablo 6'da üriner kateterizasyon tipleri ve sıklık oranları gösterilmiştir.

On bir atakta (%28.7) nörojenik mesane, dokuz atakta (%24.5) obstruksiyon, beş atakta (%13) inkontinans, beş atakta (%13) idrar çıkışı takibi ve dört atakta (%10) perioperatif bakım amacıyla üriner kateter takılmıştı. Dört atakta (%10) hastane dışında kateter uygulanmış ama takılma nedeni kayıt edilmemişti (Tablo 7).

Tablo 6. Kateterizasyon tipleri

Kateterizasyon tipi	n=38 (%)
Mesane	33 (86.9)
Suprapubik (cyclofix)	2 (5.3)
Kondom	1 (2.6)
İntermittant	1 (2.6)
Nefrostomi	1 (2.6)

Tablo 7. Kateterizasyon nedenleri

Kateterizasyon nedeni	n=38 (%)
Nörojenik mesane	11 (28.7)
Obstruksiyon	9 (24.5)
İnkontinans	5 (13)
İdrar çıkışı takibi	5 (13)
Perioperatif takip	4 (10.4)

Üriner sistem enfeksiyonu için predispozan faktörler sorgulandı. Yirmi dört hastada (%20.7) benign prostat hipertrofisi (BPH), 27 hastada (%23.3) nörojenik mesane, 16 hastada (%13.8) üriner sistemde taş, dokuz hastada (%7.8) intrarenal kist, altı hastada (%5.2) üriner sistemde tümör, beş hastada (%4.3) fistül, iki hastada (%1.7) anatomik darlık ve yine iki hastada (%1.7) divertikül saptandı. Takip edilen hastaların hiç birinde vezikoureteral reflü (VÜR) saptanmadı. Üç hasta (%2.6) nefrektomi operasyonu geçirmişti (Tablo 8).

Toplum kökenli komplike olmayan ÜSE (%10.3) ataklarını; anatomik veya fonksiyonel olarak üriner sistem anomalisi içermeyen, toplumdan gelen sağlıklı, hamile olmayan kadın hastalar oluşturdu. Toplum kökenli komplike ÜSE (%52.6) ataklarında saptanan komplike edici faktörler: DM (%31), BPH (%27.9), böbrek yetmezliği (%23),

nörojenik mesane (%19.7), nefrolitiazis (%18) ve mesane kateteri (%16.4) idi. Hastane kökenli komplike ÜSE (%37.0) ataklarında saptanan komplike edici faktörler ise: mesane kateteri (%58), malignite (%39.5), nörojenik mesane (%34.9), DM (%30), böbrek yetmezliği (%18.6) ve BPH (%16) idi. Tablo 8’de üriner sistem enfeksiyonu açısından komplike edici faktörler ve hastaların klinik, epidemiyolojik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 8. Akut pyelonefritli 116 atakta komplike edici faktörler ve hastaların klinik, epidemiyolojik özellikleri

Özellikler	TK Komplike Olmayan ÜSE n=12 (%)	TK Komplike ÜSE n=61 (%)	HK Komplike ÜSE n=43 (%)	Toplam n=116 (%)
Yaş, ortalama yıl	60.9±24.7	69.0±15.2	63.7±14.4	66.2±16.2
Cinsiyet (erkek/kadın)	0/12	28/33	29/14	57/59
Diyabetes mellitus	0 (0)	19 (31)	13 (30.2)	32 (27.6)
Böbrek yetmezliği	0 (0)	14 (23)	8 (18.6)	22 (19)
Malignite	0 (0)	6 (9.8)	17 (39.5)	23 (19.8)
Primer Biliyer Siroz	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)	1 (0.9)
Gebelik	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	1 (0.9)
İmmüsupresif tedavi	0 (0)	2 (3.3)	2 (4.7)	4 (3.4)
Mesane kateteri	0 (0)	10 (16.4)	25 (58.1)	35 (30.2)
Nefrostomi tüpü	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	1 (0.9)
Nefrolitiazis	0 (0)	11 (18)	5 (11.6)	16 (13.8)
BPH	0 (0)	17 (27.9)	7 (16.3)	24 (20.7)
Üreter darlığı	0 (0)	2 (3.3)	0 (0)	2 (1.7)
Fistül	0 (0)	1 (1.6)	4 (9.3)	5 (4.3)
Böbrek kisti	0 (0)	3 (4.9)	6 (14)	9 (7.8)
Nörojenik mesane	0 (0)	12 (19.7)	15 (34.9)	27 (23.3)
Mesane divertikülü	0 (0)	2 (3.3)	0 (0)	2 (1.7)
Nefrektomi	0 (0)	2 (3.3)	1 (2.3)	3 (2.6)
Üriner sistemde tümör	0 (0)	2 (3.3)	4 (9.3)	6 (5.2)
Antibiyotik kullanımı	1 (8.3)	14 (23)	33 (76.7)	48 (41.4)
Hastane yatış öyküsü	1 (8.3)	9 (14.8)	39 (90.7)	49 (42.2)
Yineleyen ÜSE	0 (0)	1 (1.6)	12 (27.9)	13 (11.2)

TK: Toplum kökenli; HK: Hastane kökenli; ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu; BPH: Benign prostat hipertrofisi.

İzlenen 116 ÜSE atağının 82'sinde (%70.7) odak sadece üriner sistem iken, 34 atakta (%29.3) aynı zamanda başka bir enfeksiyon odağı saptandı. En sık saptanan enfeksiyon odağı akciğer olup, 21 atakta (%18) pnomoni saptandı.

Klinik açıdan değerlendirildiğinde 14 atakta (%12) hastaların ateş yanıtının olmadığı, 100 atakta (%86) ateş yüksekliği ve iki atakta (%1.7) hipotermi saptandı. Hastaların genel durumu 29 atakta (%25) kötü, 43 atakta (%37) orta ve 44 atakta (%38) iyi olarak bulundu.

Fizik muayene bulguları incelendiğinde 56 atakta (%48) kostavertebral açı hassasiyeti, 47 atakta (%40.5) dizürü, 33 atakta (%28.4) karın ağrısı ve 11 atakta (%9.5) pollaküri saptandı. Genel durumu kötü, bilinç bozukluğu olan hastalarda fizik muayene bulguları net değerlendirilemedi.

Laboratuvar değerleri incelendiğinde atakların 88'inde (%75.9) lökositoz saptanırken, 28 atakta (%24.1) lökosit değerleri $<10\ 000/\text{mm}^3$ idi. Atakların 110'unda (%94.8) C-reaktif protein (CRP) pozitifliği ($\geq 8\text{mg/L}$) saptandı. Üç atakta (%2.6) CRP negatif; üç hastanın (%2.6) dosyasında CRP düzeyi kayıtlı değildi.

Uygun antibiyoterapi başlandıktan sonra hastaların ateş seyri izlendi. Atakların 14'ünde (%12) hastalar normotermik olduğundan tedavi yanıtı ateş dışındaki diğer klinik bulgular ve laboratuvar değerlerine göre izlendi. Takip edilen 32 atakta (%27.6) hastanın ateşi ilk gün, 30 atakta (%25.9) ikinci gün ve 25 atakta (%21.5) üçüncü gün düştü. Ortalama ateş düşme zamanı 2.2 ± 1.9 gün olarak saptandı.

Uygun antibiyoterapi altında 111 atakta (%95.7) klinik ve laboratuvar yanıt alınırken, beş hastada (%4.3) ölüm saptandı. Bir atakta (%0.8) üriner sistem enfeksiyonuna bağlı, dört atakta (%3.4) ise üriner sistem enfeksiyonu dışında bir sebeple ölüm gerçekleşti.

İdrar örneklerinde izole edilen enterokok ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları sırasıyla Tablo 9 ve Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Gram pozitif kokların antibiyotik duyarlılık sonuçları

Antibiyotikler	<i>E. faecalis</i> n=12 (%)	<i>E. faecium</i> n=6 (%)
Penisilin	9/12 (75)	0/6 (0)
Vankomisin	12/12 (100)	6/6 (100)
Gentamisin (120µg)	12/12 (100)	3/6 (50)
Siprofloksasin	2/12 (17)	1/6 (17)
Nitrofurantoin	8/8 (100)	2/6 (33)

Tablo 10. *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antibiyotik duyarlılık sonuçları.

Antibiyotikler	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=7 (%)
Seftazidim	6 /7 (85.7)
Piperasilin-tazobaktam	6/7 (85.7)
Gentamisin	7/7 (100)
Amikasin	6/6 (100)
İmipenem	7/7 (100)
Siprofloksasin	4/7 (57)

İdrar örneklerinde izole edilen gram negatif enterik çomakların antibiyotik duyarlılıkları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11.Gram negatif enterik çomakların antibiyotik duyarlılık sonuçları.

Antibiyotikler	<i>E.coli</i> n=77 (%)	<i>K.pneumoniae</i> n=9 (%)
Ampisilin	20/77 (26)	0/9 (0)
Amoksisilin-klavulanat	44/67 (65.7)	6/9 (66.7)
Piperasilin-tazobaktam	41/53 (77.4)	2/9 (22.2)
Gentamisin	51/63 (81)	5/8 (62.5)
Amikasin	22/27 (81.5)	2/3 (66.7)
Sefazolin	41/77 (53)	4/9 (44)
Sefuroksim	43/77 (55)	4/9 (44)
Seftriakson	49/77 (63)	4/9 (44)
İmipenem	77/77 (100)	9/9 (100)
Trimetoprim/sülfametoksazol	40/76 (52.6)	4/9 (44.4)
Siprofloksasin	35/77 (45.5)	5/9 (55.6)
Nitrofurantoin	21/23 (91.3)	1/3 (33)
GSBL yapımı	27 (35)	5 (55.5)

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

İzlediğimiz hastalarda en sık gram negatif etken *Escherichia coli* idi ve toplam 77 ÜSE atağından sorumluydu. *E.coli* izolatlarının duyarlı olduğu antibiyotikler: imipenem (%100), nitrofurantoin (%91.3), amikasin (%81.5), gentamisin (%81), piperasilin-tazobaktam (%77.4), amoksisilin-klavulanat (%65.7) ve seftriaksondu (%63). Yetmiş yedi izolatın

27'sinde (%35) GSBL üretimi saptandı. İzole edilen dokuz *Klebsiella pneumoniae* suşunun duyarlı olduğu antibiyotikler: imipenem (%100), amoksisilin-klavulanat (%66.7), amikasin (%66.7) ve gentamisindi (%62.5). Beş izolatta (%55.5) GSBL üretimi saptandı (Tablo 11).

Toplum kökenli komplike olmayan, toplum kökenli komplike ve hastane kökenli komplike üriner sistem enfeksiyonlarında *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Toplum kökenli komplike olmayan, toplum kökenli komplike ve hastane kökenli komplike üriner sistem enfeksiyonlarında *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotikler	TK Komplike Olmayan ÜSE n=10 (%)	TK Komplike ÜSE n=44 (%)	HK Komplike ÜSE n=23 (%)
Ampisilin	4/10 (40)	14/44 (31.8)	2/23 (8.7)
Amoksisilin-klavulanat	8/9 (88.9)	26/38 (68.4)	10/19 (52.6)
Piperasilin-tazobaktam	6/6 (100)	27/30 (90)	10/19 (52.6)
Gentamisin	9/9 (100)	34/39 (87.2)	9/16 (56.3)
Amikasin	5/5 (100)	9/12 (75)	12/14 (85.7)
Sefazolin	8/10 (80)	29/44 (65.9)	4/23 (17.4)
Sefuroksim	9/10 (90)	30/44 (68.2)	4/23 (17.4)
Seftriakson	9/10 (90)	35/44 (79.5)	5/22 (22.7)
İmipenem	10/10 (100)	44/44 (100)	23/23(100)
Trimetoprim/sülfametoksazol	4/10 (40)	27/43 (62.8)	9/23 (39.1)
Siprofloksasin	7/10 (70)	22/44 (50)	6/23 (26.1)
Nitrofurantoin	7/7 (100)	9/10 (90)	7/9(77.8)
GSBL yapımı	1 (10)	8 (18.1)	18 (78.2)

TK: Toplum kökenli; **HK:** Hastane kökenli; **ÜSE:** Üriner sistem enfeksiyonu; **GSBL:** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi saptanan 32 atağın 21'i (%65.6) hastane kökenli ve 11'i (%34.3) toplum kökenliydi. Hastane kökenli izolatların dokuzu dış merkezlerden kaynaklanmıştı. GSBL üretimi saptanan toplum ve hastane kökenli *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Toplum ve hastane kökenli, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotikler	Toplum kökenli n=9 (%)	Hastane kökenli n=18 (%)	Toplam n=27 (%)
Ampisilin	0/9 (0)	0/18 (0)	0/27 (0)
Amoksisilin-klavulanat	4/9 (44)	6/16 (37.5)	10/25 (40)
Piperasilin-tazobaktam	8/9 (88.9)	8/17 (47.1)	16/26 (61.5)
Gentamisin	8/9 (88.9)	4/11 (36.4)	12/20 (60)
Amikasin	*	12/14 (85.7)	*
Sefazolin	0/9 (0)	0/18 (0)	0/27 (0)
Sefuroksim	0/9 (0)	0/18 (0)	0/27 (0)
Seftriakson	0/9 (0)	0/18 (0)	0/27 (0)
İmipenem	9/9 (100)	18/18 (100)	27/27 (100)
Trimetoprim/sülfametoksazol	5/8 (62.5)	6/18 (33.3)	11/26 (42.3)
Siprofloksasin	0/9 (0)	3/18 (16.7)	3/27 (11.1)
Nitrofurantoin	3/4 (75)	6/7 (85.7)	9/11 (81.8)

*: Veri yetersiz.

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ GELİŞİMİNE NEDEN OLAN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Üriner sistem enfeksiyonlarında GSBL gelişimine neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde ÜSE tanısıyla izlenen, idrar kültüründe *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* üreyen, antibiyogramında GSBL yapımı saptanan 32 hasta çalışma grubunu, GSBL yapımı saptanmayan 52 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol ve çalışma grubundaki hastalar yaş, cinsiyet ve idrar kültüründe üreyen etken mikroorganizmanın izolasyon tarihine göre düzenlendi.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi saptanan (çalışma grubu) ÜSE atakları 18 erkek (%56.2) ve 14 kadın (%43.7) hastadan oluşuyordu. Erkek hastaların yaş ortalaması 68.44±15.4, kadın hastaların yaş ortalaması ise 58.57±18.0 idi. GSBL üretimi saptanmayan (kontrol grubu) ÜSE atakları ise 18 erkek (%34.6) ve 34 kadın (%65.3) hastadan oluşuyordu. Erkek hastaların yaş ortalaması 74.61±8.8, kadın hastaların yaş ortalaması 64.74±17.6 olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grubundaki ataklar cinsiyet (p=0.052) açısından

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanırken, yaş ortalamaları ($p=0.236$) açısından farklılık görülmedi (Tablo 16).

Çalışma grubundaki ataklarda, hastaların yaşları 18-89 yaş arasında değişmekteydi. İncelendiğinde, 50 yaşın altında 8 hasta (%25), 51-65 yaş arası 2 hasta (%6.3), 66-80 yaş arası 17 hasta (%53.1) ve 81 yaşın üzerinde 5 hasta (%15.6) tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubundaki ataklar yaş aralığına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık ($p=0.109$) saptanmadı.

Çalışma grubunda 32 enfeksiyon atağının 11'i toplum kökenli (%34.4), 21'i hastane kökenli (%65.6), kontrol grubunda ise 52 enfeksiyon atağının 46'sı toplum kökenli (%88.5), altısı hastane kökenli (%11.5) gelişmişti. Çalışma ve kontrol grubundaki ÜSE atakları bu açıdan kıyaslandığında hastane kökenli enfeksiyonlarda GSBL gelişimi açısından anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.000$) (Tablo 18).

Çalışma grubunda GSBL gelişen 32 enfeksiyon etkeninin 27'si *Escherichia coli* (%84.4), beşi *Klebsiella pneumoniae* (%15.6) olarak saptandı. Kontrol grubunda 52 hastada 54 etken mikroorganizma izole edildi ve bu etkenlerin 50'si *Escherichia coli* (%92.5), dördü *Klebsiella pneumoniae* (%7.5) idi. Kontrol grubunda iki hastanın idrar kültüründe polimikrobiyal üreme saptandı. Enfeksiyon etkenleri Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Çalışma ve kontrol grubunda üriner sistem enfeksiyonu etkenleri

Etken Adı	Çalışma grubu n=32 (%)	Kontrol grubu n=54 (%)
<i>Escherichia coli</i>	27 (84.4)	50 (92.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (15.6)	4 (7.5)
Toplam	32 (100)	54 (100)

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi saptanan (çalışma grubu) hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar 12 atakta (%37.5) idrar kültüründe üreyen etken ile aynı, iki atakta (%6.3, ikisi de *Candida spp.*) idrar kültüründen farklıydı. GSBL üretimi saptanmayan (kontrol grubu) hastaların kan kültüründe ise 22 atakta (%42.3) idrar kültürü ile aynı etken izole edildi. Çalışma ve kontrol grubu bakteriyemi açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.185$).

Çalışma grubunda toplam yedi atakta (%21.9) üriner sistem enfeksiyonu tekrarladı. Yineleyen enfeksiyon ataklarının beşi (%15.6) relaps, ikisi (%6.3) reenfeksiyon şeklindeydi.

Kontrol grubunda ise relaps ve/veya reenfeksiyon atağı görülmedi. Çalışma ve kontrol grubu yineleyen üriner sistem enfeksiyonu açısından kıyaslandığında aralarında anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.002$) (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışma ve kontrol grubundaki atakların yineleyen üriner sistem enfeksiyonu açısından karşılaştırılması

Yineleyen üriner sistem enfeksiyonu	Çalışma grubu n=32 (%)	Kontrol grubu n=52 (%)	p*
Relaps	5 (15.6)	0 (0)	0.002
Reenfeksiyon	2 (6.3)	0 (0)	
Toplam	7 (21.9)	0 (0)	

*: Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten enfeksiyon ataklarıyla, GSBL üretmeyen ataklar karşılaştırıldığında DM, KBY, Primer bilier siroz, hematolojik bozukluklar, alkol kullanımı, son bir ayda immunsupresif tedavi almış olma, gebelik, fekal inkontinans, nörojenik mesane, fonksiyonel veya mental bozukluk, düşük sosyoekonomik durum, başka enfeksiyon odağının olması, yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsünün ve santral venöz kateterinin bulunması istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

Çalışma grubunda üç atakta (%9.4) hepatik disfonksiyon vardı ve kontrol grubu ile kıyaslandığında aralarında anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.052$) (Tablo 19).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten ataklar malignite açısından kontrol grubundaki ataklarla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.009$). (Tablo 19).

Çalışma ve kontrol grubundaki ataklar antibiyotik kullanım öyküsü açısından kıyaslandığında aralarında anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.000$). Ayrı ayrı her bir antibiyotik için karşılaştırma yapılmak istendi ancak değerler birbirine çok yakın ve yetersiz olduğundan istatistiksel olarak hesaplanamadı (Tablo 16).

Nörolojik disfonksiyon açısından iki grup karşılaştırıldığında çalışma grubunda nörolojik disfonksiyon oranlarının yüksek olması nedeniyle aralarında anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.003$). Cinsiyete göre analiz edildiğinde ise kadın hastalarda ($p=0.012$) çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunurken, erkek hastalarda ($p=0.177$) anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 16. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların antibiyotik kullanımını açısından karşılaştırılması

Antibiyotik kullanım öyküsü	Çalışma grubu n=32 (%)	Kontrol grubu n=52 (%)	p*
Kadın	7 (50)	6 (17.6)	0.022
Erkek	13 (72.2)	5 (27.8)	0.018**
Toplam	20 (62.5)	11 (21.2)	0.000
Florokinolon	7 (35)	3 (27)	0.206***
Üçüncü kuşak sefalosporin	3 (15)	1 (9)	0.317***
Sefalosporinler	3 (15)	4 (36)	0.705***
Betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri	2 (10)	1 (9)	0.564***

*: Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için); **: Fisher kesin olasılık testi; ***: Kolmogorov Simirnov iki örnek testi.

Tablo 17. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların nörolojik disfonksiyon açısından karşılaştırılması

Nörolojik disfonksiyon	Çalışma grubu n=32 (%)	Kontrol grubu n=52 (%)	p
Kadın	6 (42.9)	3 (8.8)	0.012*
Erkek	5 (27.8)	1 (5.6)	0.177*
Toplam	11 (34.4)	4 (7.7)	0.003*

*: Fisher kesin olasılık testi.

Çalışma grubunda 32 enfeksiyon atağının 19'unda (%59.4), kontrol grubunda ise 52 atağın dokuzunda (%17.3) son altı ay içerisinde hastanede yatış öyküsü vardı. Hastane yatış öyküsü açısından istatistiksel analiz yapıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.000). Cinsiyete göre analiz edildiğinde erkek hastalarda hastane yatış öyküsü çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık (p=0.000) gösterirken, kadın hastalarda (p=0.115) anlamlı bulunmadı (Tablo 18).

Çalışma grubunda 15 enfeksiyon atağında (%46.9), kontrol grubunda ise yedi atakta (%13.5) hastaların son altı ay içerisinde cerrahi operasyon geçirme öyküsü mevcuttu. GSBL üretimi açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.000). Cinsiyete göre analiz edildiğinde, kadın hastalarda p=0.067 bulunurken, erkek hastalarda (p=0.007) cerrahi operasyon geçirme öyküsü çalışma ve kontrol grupları arasında daha anlamlı bir farklılık gösterdi (Tablo 19).

Tablo 18. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların son altı ay içerisinde hastanede yatış öyküsü açısından karşılaştırılması

Hastane yatış öyküsü (son altı ay)	Çalışma grubu n=32 (%)	Kontrol grubu n=52 (%)	p*
Kadın	6 (42.9)	7 (20.6)	0.115
Erkek	13 (72.2)	2 (11.1)	0.000**
Toplam	19 (59.4)	9 (17.3)	0.000

*: Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için); **: Fisher kesin olasılık testi.

Tablo 19. Çalışma ve kontrol grubunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi açısından hastalara ait bazı özellikler ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

Risk faktörleri	Çalışma grubu n=32 (%)	Kontrol grubu n=52 (%)	p*
Yaş (ortalama yıl±SD)	64.13±17.0	68.15±15.7	0.236**
Kadın / Erkek	14 / 18	34 / 18	0.052
Nozokomiyal enfeksiyon	21 (65.6)	6 (11.5)	0.000
Diyabetes mellitus	9 (28.1)	15 (28.8)	0.943
Kronik böbrek yetmezliği	5 (15.6)	9 (17.3)	1.000***
Primer bilier siroz	0 (0)	1 (1.9)	1.000***
Hematolojik bozukluk	1 (3.1)	0 (0)	0.381***
Alkol kullanımı	0 (0)	1 (1.9)	1.000***
İmmüsupresif tedavi (son bir ay)	3 (9.4)	1 (1.9)	0.152***
Gebelik	0 (0)	1 (3)	1.000***
Nörojenik mesane	9 (28.1)	7 (13.5)	0.097
Fekal inkontinans	7 (21.9)	7 (13.5)	0.315
Fonksiyonel mental bozukluk	2 (6.3)	6 (11.5)	0.704***
Düşük sosyoekonomik durum	2 (6.3)	0 (0)	0.142***
Başka enfeksiyon odağı	10 (31.3)	15 (28.8)	0.815
Yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü	4 (12.5)	1 (1.9)	0.067***
Santral venöz kateter	1 (3.1)	0 (0)	0.381***
Hepatik disfonksiyon	3 (9.4)	0 (0)	0.052***
Malignite	11 (34.4)	5 (9.6)	0.009***
Antibiyotik kullanım öyküsü	20 (62.5)	11 (21.2)	0.000
Nörolojik disfonksiyon	11 (34.4)	4 (7.7)	0.003***
Hastane yatış öyküsü (son altı ay)	19 (59.4)	9 (17.3)	0.000
Geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü	15 (46.9)	7 (13.5)	0.001

*: Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için); **: Mann-Whitney U testi (ortalama değerler için); ***: Fisher kesin olasılık testi.

Çalışma grubunda 12 enfeksiyon atağında (%37.5), kontrol grubunda ise yedi atakta (%13.5) hastalara üriner kateter uygulanmıştı. İki grup kateter kullanımı açısından kıyaslandığında aralarında belirgin bir farklılık saptandı (p=0.011) (Tablo 22). Mesane kateterizasyonu çalışma grubunda %91.7, kontrol grubunda ise %85.7 oranı ile en sık uygulanan kateterizasyondur (Tablo 20). Çalışma ve kontrol grubu, uygulanan kateter tipi açısından kıyaslandığında yine aralarında anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.056).

Tablo 20. Kateterizasyon tipleri

Kateterizasyon tipi	Çalışma grubu n=32 (%)	Kontrol grubu n=52 (%)	p*
Mesane	11 (91.7)	6 (85.7)	0.056
Suprapubik (cyctofix)	0 (0)	1 (14.3)	
İntermittant	0 (0)	0 (0)	
Nefrostomi	1 (8.3)	0 (0)	
Toplam	12 (100)	7 (100)	

*: Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için).

Çalışma grubunda en sık inkontinans (%33.3) ve ikinci sıklıkta obstruksiyon (%25) nedeniyle, kontrol grubunda ise en sık obstruksiyon (%50) ve ikinci sıklıkta nörojenik mesane (%37.5) nedeniyle kateterizasyon uygulanmıştı (Tablo 21). Çalışma ve kontrol grubu kateterizasyon endikasyonu açısından kıyaslandığında aralarında anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.029).

Tablo 21. Kateterizasyon nedenleri

Kateterizasyon nedeni	Çalışma grubu n=32 (%)	Kontrol grubu n=52 (%)	p*
İnkontinans	4 (33.3)	0 (0)	0.029
Obstruksiyon	3 (25)	4 (50)	
Nörojenik mesane	1 (8.3)	3 (37.5)	
Perioperatif takip	2 (16.7)	0 (0)	
Bilinmiyor	2 (16.7)	1 (12.5)	
Toplam	12 (100)	8 (100)	

*: Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için).

Çalışma ve kontrol grubundaki ataklar üriner sistemde taş, tümör, fistül, kist, divertikül, darlık, nefrektomi, geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu ve geçirilmiş ürolojik girişimin varlığı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$). Kontrol grubunda BPH varlığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.046$). Üriner sisteme yönelik risk faktörleri Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Çalışma ve kontrol grubunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi açısından üriner sisteme yönelik bazı risk faktörlerinin karşılaştırılması

Risk faktörleri	Çalışma grubu n=32 (%)	Kontrol grubu n=52 (%)	p
Üriner kateter	12 (37.5)	7 (13.5)	0.011
Taş	5 (15.6)	8 (15.4)	1.000*
Tümör	2 (6.3)	2 (3.8)	0.633*
Fistül	3 (9.4)	1 (1.9)	0.152*
Kist	4 (12.5)	2 (3.8)	0.195*
Divertikül	0 (0)	2 (3.8)	0.523*
Darlık	1 (3.1)	1 (1.9)	1.000*
Nefrektomi	0 (0)	1 (1.9)	1.000*
Benign prostat hipertrofisi	6 (33.3)	12 (66.7)	0.046
Geçirilmiş ürolojik girişim	1 (3.1)	6 (11.5)	0.175*
Geçirilmiş ÜSE	11 (34.4)	16 (30.8)	0.731
Yineleyen ÜSE	7 (21.9)	0 (0)	0.002*

*: Fisher kesin olasılık testi; ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu.

Üriner sistem enfeksiyonu atakları klinik ve fizik muayene bulguları açısından incelendiğinde çalışma grubunda 24 hastada (%75) ateş yüksekliği, yedi hastada (%22) normotermi, bir hastada hipotermi (%3); kontrol grubunda ise 48 hastada (%92.3) ateş yüksekliği ve dört hastada (%7.7) normotermi saptandı. İstatistiksel olarak analiz edildiğinde gruplar arasında belirgin bir farklılık saptanmadı ($p=0.069$). Çalışma ve kontrol grubu dizürü ($p=0.781$), pollaküri ($p=0.305$), kostavertebral açı hassasiyeti ($p=0.559$) ve karın ağrısı ($p=0.468$) açısından karşılaştırıldığında yine aralarında anlamlı bir farklılık görülmedi.

Çalışma grubu enfeksiyon ataklarında altı hastanın (%18) genel durumu kötü, 26 hastanın (%82) genel durumu iyi, kontrol grubunda ise 10 hastanın (%19) genel durumu kötü,

42 hastanın (%81) genel durumu iyiydi. Bu açıdan kıyaslandığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.999).

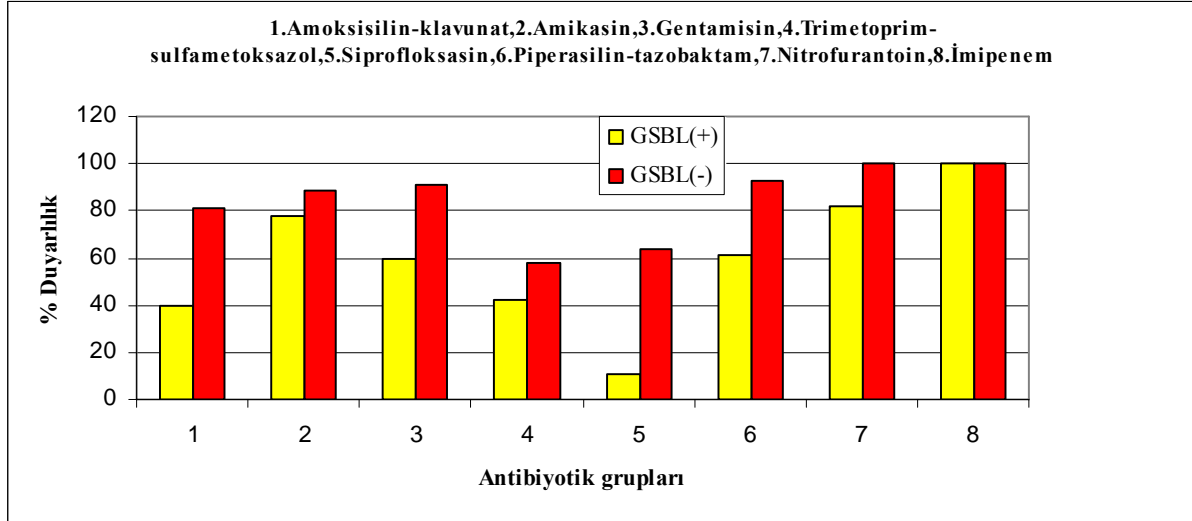
Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde; çalışma (%100) ve kontrol (%98) grubu arasında CRP pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.421). Lökositöz açısından değerlendirildiğinde; GSBL üretimi olmayan kontrol grubunda %80.8 oranında lökositöz saptanırken, GSBL üretimi olan çalışma grubunda %62.5 oranında lökositöz saptandı. İki grup bu açıdan kıyaslandığında aralarında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (p=0.064).

Uygun antibiyoterapi altında, çalışma grubundaki 31 atakta (%96.9) iyileşme, sadece bir hastada (%3.1) üriner sistem enfeksiyonuna (GSBL pozitif) bağlı ölüm, kontrol grubunda ise 49 atakta (%94.2) iyileşme, üç hastada (%5.8) üriner sistem enfeksiyonu dışında başka bir nedenle ölüm saptandı. İki grup bu açıdan kıyaslandığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.175).

Üriner sistem enfeksiyon atakları hastaların yaş aralığına göre incelendiğinde risk faktörleri açısından farklı sonuçlar ortaya çıktı. 50 yaş altı ve 80 yaş üzerinde kontrol ve çalışma grubu karşılaştırıldığında GSBL gelişimi açısından herhangi bir risk faktörü belirlenemedi. Antibiyotik kullanım öyküsü, 51-65 yaş arasındaki hastalarda anlamlı bir farklılık gösterdi (p=0.013). 66-80 yaş arası enfeksiyon ataklarında ise nozokomiyal enfeksiyon (p=0.000), antibiyotik kullanım öyküsü (p=0.021), hastanede yatış öyküsü (p=0.004), malignite (p=0.007), karaciğer yetmezliği (p=0.055), fekal inkontinans (p=0.028), nörojenik mesane (p=0.042), geçirilmiş cerrahi operasyon (p=0.016), üriner sistemde fistül (p=0.055) ve kist (p=0.019) bulunması çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gösterdi.

Çalışma ve kontrol grubundaki *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları Tablo 23'de gösterilmiştir. GSBL üreten izolatların duyarlı olduğu antibiyotikler: imipenem (%100), nitrofurantoin (%81.8), amikasin (%77.8), piperasilin-tazobaktam (%61.5) ve gentamisindir (%60). GSBL üretmeyen izolatların duyarlı olduğu antibiyotikler: imipenem (%100), nitrofurantoin (%100), piperasilin-tazobaktam (%92.6), gentamisin (%90.7), amikasin (%88.9), amoksisilin-klavunat (%81) ve siprofloksasindir (%64). Çalışma grubundaki *E. coli* izolatlarının hepsi ampisilin, sefazolin, sefuroksim ve seftriaksona dirençliydi. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten izolatların farklı gruplardan antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının anlamlı düzeyde azaldığı görüldü (Şekil 1).

Şekil 1. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif ve negatif *Escherichia coli* izolatlarının test edilen antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması



Tablo 23. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif ve negatif *Escherichia coli* izolatlarının test edilen antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması

Antibiyotik	GSBL pozitif n=27 (%)	GSBL negatif n=50 (%)	p*
Ampisilin	0/27 (0)	20/50 (40)	0.000**
Amoksisilin-klavunat	10/25 (40)	34/42 (81)	0.001
Amikasin	14/18 (77.8)	8/9 (88.9)	0.636
Gentamisin	12/20 (60)	39/43 (90.7)	0.012
Sefazolin	0/27 (0)	41/50 (82)	0.000**
Sefuroksim	0/27 (0)	43/50 (86)	0.000**
Seftriakson	0/27 (0)	49/50 (98)	0.000**
Trimetoprim-sulfametoksazol	11/26 (42.3)	29/50 (58)	0.194
Siprofloksasin	3/27 (11)	32/50 (64)	0.000**
Piperasilin-tazobaktam	16/26 (61.5)	25/27 (92.6)	0.009
Nitrofurantoin	9/11 (81.8)	12/12 (100)	0.217
İmipenem	27/27 (100)	50/50 (100)	***

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz; *: Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için); **: Fisher kesin olasılık testi; ***: Değerler sabit olduğundan analiz edilemedi.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminde rolü olduğu düşünülen ve tek değişkenli istatistiksel analizde anlamlı bulunan bazı risk faktörleri ve parametreler çok değişkenli ileri analize alınarak karşılaştırıldı (Tablo 24). Bu ileri analiz sonucunda; antibiyotik kullanım öyküsü (p=0.045) ve nozokomiyal enfeksiyon (p=0.032) varlığının

GSBL üretimi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu ortaya kondu. Antibiyotik kullanımının GSBL gelişimini dört kat, nozokomiyal enfeksiyon varlığının ise 20 kat arttırdığı saptandı.

Tablo 24. Çalışma ve kontrol grubunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi açısından hastalara ait risk faktörlerinin çok değişkenli ileri analizi (Lojistik regresyon analizi)

Risk faktörleri	Çalışma grubu n=32	Kontrol grubu n=52	p
Kadın / Erkek	14 / 18	34 / 18	0.321
Antibiyotik kullanım öyküsü	20 (62.5)	11 (21.2)	0.045
Nozokomiyal enfeksiyon	21 (65.6)	6 (11.5)	0.032
Nörolojik disfonksiyon	11 (34.4)	4 (7.7)	0.061
Hastane yatış öyküsü	19 (59.4)	9 (17.3)	0.096
Malignite	11 (34.4)	5 (9.6)	0.244
Geçirilmiş cerrahi operasyon	15 (46.9)	7 (13.5)	0.281
Üriner kateter	12 (37.5)	7 (13.5)	0.776
Yineleyen üriner sistem enfeksiyonu	7 (21.9)	0 (0)	1.000

Tablo 25’de 116 üriner sistem enfeksiyon atağının protokol numaraları, yaşı, cinsiyeti, etken mikroorganizmalar ve GSBL üretimi gösterilmiştir.

Tablo 25. Üriner sistem enfeksiyonu olan vakaların ad, soyadı, protokol numarası, yaş ve cinsiyet bilgileri ile enfeksiyon etkenleri ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi

Vaka No	Adı Soyadı	Protokol No	Yaş	Cins	GSBL Üretimi	Etkenler
1	N.G.	183739	76	K	Yok	<i>E.coli</i>
2	F.T.	148006	62	K	Yok	<i>E.coli</i>
3	C.C.	211148	82	E	Yok	<i>E.coli</i>
4	M.S.	270793	65	K	-	<i>E.faecium</i>
5	E.Ş.	45081	76	E	Yok	<i>E.coli</i>
6	F.Ö.	1317	86	K	Var	<i>E.coli</i>
7	M.K.	290483	69	E	Yok	<i>E.coli</i>
8	Y.M.	126778	76	E	Var	<i>E.coli</i>
9	M.M.	270800	48	E	Var	<i>E.coli</i>
10	L.C.	70813	73	K	Var	<i>E.coli</i>
11	N.H.	111197	69	K	Yok	<i>E.coli</i>
12	H.Ş.	264977	69	E	Var	<i>E.coli</i>
13	M.T.	252419	77	K	Yok	<i>P.mirabilis</i>
14	R.B.	201910	71	K	Yok	<i>E.coli</i>
15	A.G.	257637	79	E	Yok	<i>E.coli+E.aerogenes+E.faecalis</i>
16	F.D.	294342	73	K	Yok	<i>E.coli+K.pneumoniae</i>
17	F.A.	109663	65	E	Yok	<i>E.coli</i>
18	N.M.	292216	58	K	Yok	<i>E.coli</i>
19	H.Ş.	264977	69	E	-	<i>E.faecium</i>
20	Ş.A.	203524	57	K	Yok	<i>E.coli</i>
21	R.B.	201910	72	K	-	<i>E.faecalis</i>
22	C.K.	277313	55	E	Yok	<i>P.aeruginosa</i>
23	H.Ş.	264977	68	E	Var	<i>E.coli</i>
24	H.G.	271676	84	E	Yok	<i>E.coli</i>
25	H.A.	95181	69	E	Yok	<i>E.cloacae</i>
26	Ş.Ç.	1670	76	E	Yok	<i>E.coli</i>
27	F.B.	296512	74	K	Yok	<i>E.coli</i>
28	L.K.	293586	66	K	Yok	<i>E.cloacae+M.morganii</i>

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

Tablo 25. (devamı) Üriner sistem enfeksiyonu olan vakaların ad, soyadı, protokol numarası, yaş ve cinsiyet bilgileri ile enfeksiyon etkenleri ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi

Vaka No	Adı Soyadı	Protokol No	Yaş	Cins	GSBL üretimi	Etkenler
29	M.K.	262915	78	K	Yok	<i>E.coli</i>
30	M.D.	300272	81	E	Yok	<i>P.aeruginosa</i>
31	A.İ.	300805	58	K	Yok	<i>Acinetobacter spp.</i>
32	H.Ş.	264977	69	E	Var	<i>E.coli</i>
33	S.K.	299876	18	E	Var	<i>K.pneumoniae+Acinetobacter spp.</i>
34	Ş.B.	302347	83	K	Yok	<i>E.coli</i>
35	H.A.	297337	53	K	Var	<i>E.coli</i>
36	A.C.	296344	60	E	-	<i>E.faecium</i>
37	H.S.	120039	100	E	-	<i>E.faecalis</i>
38	S.K.	287789	77	E	Yok	<i>P.aeruginosa</i>
39	İ.M.	305251	81	E	-	<i>E.faecium</i>
40	M.S.	305653	83	K	Var	<i>K.pneumoniae</i>
41	İ.M.	92998	77	K	Yok	<i>E.coli</i>
42	H.K.	133169	65	K	Yok	<i>E.coli</i>
43	A.K.	108420	49	K	Var	<i>E.coli</i>
44	A.K.	108420	49	K	-	<i>E.faecium</i>
45	N.K.	216735	74	E	Yok	<i>E.coli+P.penneri</i>
46	Z.Ç.	298838	59	K	Yok	<i>E.coli</i>
47	Ö.Ş.	308371	21	K	Yok	<i>E.coli</i>
48	H.Ö.	13887	70	K	Var	<i>E.coli</i>
49	F.T.	28937	67	E	Var	<i>E.coli</i>
50	M.B.	184242	69	K	Yok	<i>E.coli</i>
51	A.K.	58071	81	E	Yok	<i>E.coli</i>
52	E.Ç.	310871	76	K	Yok	<i>E.coli</i>
53	S.G.	41106	60	K	Yok	<i>E.coli</i>
54	M.K.	149563	68	E	Var	<i>E.coli</i>
55	S.G.	31533	61	K	Yok	<i>E.coli</i>
56	M.B.	307148	78	E	Var	<i>E.coli+E.faecalis</i>
57	M.A.	245379	55	E	Yok	<i>E.coli</i>

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

Tablo 25. (devamı) Üriner sistem enfeksiyonu olan vakaların ad, soyadı, protokol numarası, yaş ve cinsiyet bilgileri ile enfeksiyon etkenleri ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi

Vaka No	Adı Soyadı	Protokol No	Yaş	Cins	GSBL Üretimi	Etkenler
58	H.A.	72470	57	E	-	<i>E.faecalis</i>
59	İ.N.	314338	70	E	-	<i>E.faecalis</i>
60	B.B.	314317	94	E	Yok	<i>E.coli</i>
61	H.H.	314513	22	K	Yok	<i>E.coli</i>
62	N.M.	314892	34	K	Var	<i>E.coli</i>
63	R.B.	315495	85	E	Var	<i>K.pneumoniae</i> + <i>C.albicans</i>
64	M.K.	73640	89	E	Var	<i>K.pneumoniae</i>
65	F.D.	311468	46	K	Var	<i>E.coli</i>
66	Z.Ö.	749	88	K	Yok	<i>E.coli</i>
67	A.K.	108240	50	K	Var	<i>E.coli</i>
68	S.Ç.	316444	66	E	Yok	<i>E.coli</i>
69	A.K.	287100	24	K	-	<i>E.faecium</i>
70	M.Y.	42334	79	E	Yok	<i>E.coli</i>
71	S.Ö.	272156	67	E	Yok	<i>E.coli</i> + <i>K.pneumoniae</i>
72	T.Ç.	290949	67	E	Var	<i>E.coli</i> + <i>Albicans dışı Candida</i>
73	Ş.V.	323152	75	K	Yok	<i>E.coli</i>
74	F.D.	311468	46	K	Var	<i>E.coli</i>
75	F.K.	171015	72	K	Yok	<i>E.coli</i>
76	S.U.	224629	86	K	Yok	<i>E.coli</i>
77	Z.D.	277577	66	K	Yok	<i>E.coli</i>
78	H.K.	326049	78	K	Yok	<i>E.aerogenes</i> + <i>E.cloaceae</i>
79	İ.G.	110475	75	E	Yok	<i>E.coli</i>
80	T.Ç.	290949	67	E	Var	<i>E.coli</i>
81	N.S.	181735	70	K	Yok	<i>E.coli</i>
82	T.F.	139803	67	E	Var	<i>E.coli</i>
83	M.A.	238303	73	K	Yok	<i>Klebsiella oxytoca</i>
84	A.S.	333952	69	E	-	<i>C.albicans</i>
85	A.A.	135288	81	K	Yok	<i>E.coli</i>
86	G.A.	335015	29	K	Yok	<i>E.coli</i>
87	K.T.	334195	37	K	Yok	<i>E.coli</i>

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

Tablo 25. (devamı) Üriner sistem enfeksiyonu olan vakaların ad, soyadı, protokol numarası, yaş ve cinsiyet bilgileri ile enfeksiyon etkenleri ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi

Vaka No	Adı Soyadı	Protokol No	Yaş	Cins	GSBL Üretimi	Etkenler
88	S.K.	2161	63	E	Yok	<i>E.coli</i>
89	B.Ü.	138820	73	E	Var	<i>E.coli</i>
90	N.G.	123166	38	K	-	<i>E.faecalis</i>
91	B.K.	335910	63	E	-	<i>E.faecalis</i>
92	H.S.	333840	69	E	Yok	<i>E.coli</i>
93	M.K.	310918	81	K	Yok	<i>E.coli</i>
94	H.B.	131824	79	E	Yok	<i>E.coli</i>
95	A.S.	333952	69	E	Var	<i>E.coli</i> + <i>E.faecalis</i>
96	A.G.	338783	82	E	Var	<i>E.coli</i>
97	F.O.	287747	74	K	Var	<i>E.coli</i>
98	F.B.	192167	76	K	Var	<i>K.pneumoniae</i>
99	A.E.	105809	81	K	Yok	<i>E.coli</i>
100	M.A.	339541	32	E	Yok	<i>P.aeruginosa</i>
101	A.D.	339714	51	K	-	<i>Albicans dışı Candida</i>
102	A.D.	339714	51	K	Var	<i>E.coli</i>
103	M.A.	338413	30	K	Var	<i>E.coli</i>
104	S.C.	8121	53	E	-	<i>S.maltophilia</i>
105	H.U.	308921	35	K	Yok	<i>K.pneumoniae</i>
106	H.Y.	96408	78	E	-	<i>C.albicans</i>
107	F.E.	297063	72	K	Yok	<i>P.aeruginosa</i> + <i>E.faecalis</i> +MSSA
108	S.C.	8121	53	E	-	<i>C.albicans</i>
109	B.Ç.	130267	78	E	Yok	<i>K.pneumoniae</i>
110	H.Y.	96408	78	E	Yok	<i>Acinetobacter spp.</i>
111	İ.G.	204412	75	E	Var	<i>E.coli</i>
112	S.C.	8121	53	E	Yok	<i>P.aeruginosa</i>
113	İ.C.	281299	75	E	Yok	<i>E.coli</i>
114	F.Ö.	213724	52	K	Yok	<i>E.coli</i>
115	A.B.	347971	87	E	-	<i>E.faecalis</i>
116	Ş.Ö.	343813	78	E	Yok	<i>Efaecalis</i> + <i>Paeruginosa</i>

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz; MSSA: Metisilin sensitive *Staphylococcus aureus*

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları toplumda gelişen enfeksiyonlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben ikinci sırada, hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda çocukluk ve erişkin dönemi boyunca erkeklerden daha sık görülür. ÜSE'nin en sık insidansı 20-40 yaşları arasında cinsel aktif kadınlarda saptanmıştır. Yaşlılık döneminde kadınların yaklaşık %10 erkeklerin ise %20 kadarında bakteriüri saptanır. Bunun nedeni olarak erkeklerde prostat hipertrofisi, kadınlarda ise mesane ve uterus prolapsusu gösterilmiştir. Hastanede yatan hastalarda üriner kateterizasyona bağlı olarak bakteriüri prevalansı daha yüksektir (1,9).

Toplumda ve hastanede gelişen ÜSE'de en sık izole edilen bakteri üropatojen *Escherichia coli*'dir. Komplike ÜSE'de ve hastane kökenli ÜSE'de ayrıca *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* türleri, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, enterokok ve stafilokoklar etken olabilir (1).

Mikroorganizmalar üriner sisteme sıklıkla assendan yolla ulaşmaktadır. Enfeksiyona yol açmada gram negatif bakterilerin üroepitelyal hücrelere aderansı majör virülans faktörü olarak gösterilmiştir. *E.coli*, tip 1 fimbriaların opsonizasyonu ve internalizasyonu sonucunda fagosit içerisinde yaşamına devam etmekte ve antibiyotik etkisinden korunarak bakteriüri relapsına neden olabilmektedir. Bu nedenle hücrelere penetre olmayan antibiyotikler ile yapılan tedavi süresinin, hücre içi bakterilere karşı etkili olan (florokinolon, kotrimaksazol vb.) antibiyotiklere göre daha uzun tutulması önerilmektedir (9).

Tüm semptomatik ÜSE'lerde antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. ÜSE tedavisinin amaçları: tedaviye etkin ve hızlı yanıt alınması, tedavi edilen hastalarda nüksün önlenmesi ve

mikroorganizmalarda antimikrobiyallere karşı hızla artan direncin önüne geçilmesi olmalıdır. Tedavi seçiminde ÜSE'nin tipi, hastada komplike edici faktörlerin varlığı ve antimikrobiyal direnç göz önüne alınmalıdır (6).

Komplike olmayan ÜSE'de empirik tedavide en sık kullanılan antibiyotikler trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ve florokinolonlardır. *E.coli*'de TMP-SMX direncinin %20'lere ulaştığı bölgelerde kinolonlar tercih edilmelidir. Kinolonların üropatojenlerin büyük bir kısmına etkili olmasına rağmen ÜSE'ye neden olan *E.coli* suşlarında direnç oranlarının giderek arttığı bildirilmektedir. Bu nedenle tedavi verirken antimikrobiyallerin ülke ve bölge direncinin bilinmesi önemlidir (20).

Toplum ve hastane kökenli komplike ÜSE'de empirik tedavide geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar seçilmelidir (1,5). Talan ve ark.(21)'nin acil servise başvuran hastalar üzerinde yaptığı çalışmada komplike olmayan piyelonefritlerde etken olan *E.coli*'de TMP-SMX direnci %24, siprofloksasin direnci %1 komplike piyelonefritlerde ise siprofloksasin direnci %5 olarak saptanmıştır. Komplike piyelonefrit gelişen hastalarda kinolon direncinin yüksek saptanması nedeniyle kinolonlar sadece komplike olmayan piyelonefritlerin empirik tedavisinde önerilmiştir.

Günümüzde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı nedeniyle mikroorganizmalar yeni direnç mekanizmaları geliştirmektedir. Beta-laktam antibiyotiklere karşı gram negatif bakterilerde görülen direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır. Direnç oluşumunda GSBL ve tip 1 beta-laktamaz üretimi önemli rol oynar. Genelde ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yoğun kullanıldığı hastanelerde beta laktamaz üreten türler hızla yayılma eğilimindedir (3,4).

Yıllar içinde hem sayıları hem de merkezlerdeki görülme oranları artan GSBL üretiminin önüne geçecek tedbirleri belirlemek amacıyla hazırlayıcı risk faktörlerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan biri olan bizim çalışmamızda; önceden antibiyotik kullanımı, hastanede yatış öyküsü, geçirilmiş cerrahi operasyon, nozokomiyal enfeksiyon, malignite, yineleyen üriner sistem enfeksiyonu, erkek cinsiyet, karaciğer yetmezliği, nörolojik disfonksiyon ve üriner kateterizasyon GSBL üretiminde bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. Yaş aralığına göre analiz edildiğinde 66-80 yaş arasında, belirtilen risk faktörlerine ilave olarak nörojenik mesane, fekal inkontinans, üriner sistemde kist ve fistül varlığı GSBL üretimi açısından anlamlı bulundu. Çok değişkenli ileri analiz (lojistik regresyon) yapıldığında ise sadece nozokomiyal enfeksiyon ve önceden antibiyotik kullanımının GSBL üretimini arttırdığı saptandı.

Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde izlenen 103 hastanın %52.4'ü kadın ve %47.6'sı erkekti. Kadın (62.9 yıl) ve erkek (71.2 yıl) hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptandı. İleri yaş erkek hastaların ÜSE gelişimi açısından aynı yaş grubundaki kadın hastalara göre daha fazla risk taşıdığı görüldü. Toplum kökenli komplike olmayan ÜSE ataklarını, sağlıklı, gebe olmayan ve komplike edici herhangi bir faktör içermeyen kadın hastalar oluşturuyordu. Toplum kökenli komplike ÜSE ataklarında hastaların yaş ortalaması (69 yıl), komplike olmayan ÜSE ataklarına (60.9 yıl) göre daha yüksekti. Bizim çalışmamıza benzer şekilde pek çok literatürde; toplum kökenli komplike olmayan ÜSE ataklarının en sık genç kadın hastalarda görüldüğü, ileri yaş ve erkek cinsiyetin bu enfeksiyonları komplike edici faktörler olduğu bildirilmiştir (5).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi açısından çalışma (64.1 yıl) ve kontrol (68.1yıl) grubu karşılaştırıldığında hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Cinsiyete göre analiz edildiğinde ise erkek hastaların kadınlara göre daha fazla GSBL gelişme riski taşıdığı saptandı. Brezilya'da bir üniversite hastanesinde Nanci Silva ve ark. (43)'nin yaptığı bir çalışmada; 107 hastanın %46'sı kadın, %54'ü erkek ve ortalama yaşları 63.5 ± 19.7 yıl olarak bulunmuştur. Çalışma (65.8 yıl) ve kontrol (61.5 yıl) grubu yaş ortalamaları açısından kıyaslandığında bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bir farklılık saptanmamış ve ileri yaşın (>60 yaş) bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. A.B.D.'de bir üniversite hastanesinde Graffunder ve ark. (44)'nin yaptığı bir çalışmada, çalışma (60.3 yıl) ve kontrol (58.3 yıl) grubundaki hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyetleri GSBL gelişimi açısından analiz edildiğinde, bizim çalışmamıza benzer şekilde yaş risk faktörü olarak saptanmazken, erkek cinsiyet risk faktörü olarak bulunmuştur. 2006 yılında hastanemizde Sevinç Akkoyun ve ark. (45) tarafından yapılan nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarıyla ilgili bir çalışmada hastaların %50.5'i kadın, %49.5'i erkek ve yaş ortalamaları 60.8 ± 16.1 olarak bulunmuş, çalışma (63.3 yıl) ve kontrol (58.8 yıl) grubundaki hastaların yaşları, cinsiyetleri GSBL gelişimi açısından karşılaştırıldığında risk faktörü oluşturmadığı görülmüştür. İki yıl sonra aynı hastanede bizim yaptığımız çalışmada ÜSE gelişen hastalar yaş ve cinsiyet açısından analiz edildiğinde erkek hastalarda kadın hastalara göre GSBL üretiminin daha fazla olduğu saptandı.

Yapılan pek çok çalışma, altta yatan hastalık varlığının GSBL üretimine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Nanci Silva ve ark. (43)'nin yaptığı çalışmada kronik böbrek yetmezliği ve malignite GSBL gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanmazken diabetes mellitus (DM) anlamlı bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Demir ve ark. (46)'nin yaptığı

çalışmada ise altta yatan hastalıklardan malignite ve böbrek yetmezliği GSBL üretimi ile ilişkili bulunmuştur. Akkoyun ve ark. (45)'nin hastanemizde yaptığı çalışmada üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle izlenen hastalarda en sık görülen komorbid hastalıkların malignite, serebrovasküler hastalık, DM, BPH ve hipertansiyon olduğu bulunmuş ancak risk faktörü olarak gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda ise DM, kronik böbrek yetmezliği ve hematolojik disfonksiyon anlamlı bulunmazken, malignite, nörolojik disfonksiyon ve karaciğer yetmezliği GSBL üretimi açısından risk faktörü olarak gösterildi. Bu grup hastaların sık sık hastaneye yatışı, sık antibiyotik kullanımı, tekrarlayan enfeksiyonlara ve kateterizasyon, entübasyon gibi invaziv işlemlere maruz kalmaları GSBL üreten etkenlerle karşılaşma riskini arttırmaktadır.

Çalışmamızda nörolojik disfonksiyon, GSBL üretimine neden olan önemli bir risk faktörü olarak saptandı. Hastalarımızın %21.6'sında nörolojik disfonksiyon (serebrovasküler hastalık, intrakranial tümör, Parkinson, epilepsi, multiple skleroz) mevcuttu. Bu hastalarda gelişen üriner enfeksiyonlarda GSBL üretiminin dört kat arttığı ve cinsiyete göre analiz edildiğinde ise kadın hastalarda GSBL üretiminin daha sık olduğu görüldü. Elaldı ve ark. (47)'nin yaptığı bir çalışmada nozokomiyal ÜSE en sık nöroloji servisinde saptanmış ve serebrovasküler hastalıkla ÜSE arasındaki ilişki vurgulanmıştır. Yüksel ve ark. (48)'nin hastanemiz nöroloji servisinde yaptığı çalışmada nozokomiyal enfeksiyonlar irdelenmiş ve geçirilmiş inmeye bağlı nörolojik defisiti olan hastalarda ÜSE gelişiminin arttığı gösterilmiştir. Taiwan'da Kuo ve ark. (49) pediatri kliniğinde yaptıkları bir çalışmada *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL gelişimine neden olan risk faktörlerini araştırmış ve nörolojik bozuklukları anlamlı bir risk faktörü olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda, nörojenik mesane (%23) ve fekal inkontinans (%18) varlığının hastalar yaş aralığına göre analiz edildiğinde sadece 66-80 yaş arasındaki hastalarda GSBL üretimini arttırdığı, diğer yaş gruplarında arttırmadığı görüldü. Çalışmamızda saptanan fekal inkontinans oranları 2006 yılında Akkoyun ve ark. (45)'nin yaptığı çalışmaya göre oldukça düşüktü. Akkoyun ve ark. hastanemizdeki nozokomiyal ÜSE'leri incelemiş, bu hastalarda fekal inkontinans oranının %33.7 ve en sık görüldüğü servislerin ise üroloji ve nöroloji olduğunu tespit etmiştir. Nöroloji servisinde izlenen enfekte hastaların; nörolojik bozukluk, bilişsel fonksiyon bozukluğu, immobilizasyon, multiple skleroz, Alzheimer, demans ve ileri yaş (>70 yaş) gibi fekal inkontinans açısından risk oluşturan pek çok altta yatan hastalığı mevcuttur. Bizim yaptığımız çalışmada takip edilen hastaların sadece %21.6'sında nörolojik disfonksiyon olduğu düşünülürse fekal inkontinans oranlarının neden Enfeksiyon Hastalıkları

Servisi'nde daha düşük bulunduğu anlaşılabilir. Özbal ve ark. (50)'nin Türkiye çapında yaptığı taramada, ülkemizde fekal inkontinans görülme sıklığının %3.3 olduğu, ancak bu rakamın 65 yaş ve üzerinde %18.5'a çıktığı tespit edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması (66.8 yıl) dikkate alınırsa bizim çalışmamızdaki fekal inkontinans oranları Türkiye geneli ile uyumluydu ve 66-80 yaş arasındaki hastalarda GSBL gelişimi açısından risk oluşturuyordu.

Nörojenik mesane disfonksiyonu olan hastalarda bazı faktörler üriner sistem enfeksiyonuna yatkınlık sağlar. Bunlardan en önemlileri yüksek miksiyon basıncı, mesanenin yetersiz boşalması, mesane kateterizasyonu ve enstrümantasyondur. Kronik veya yineleyen üriner sistem enfeksiyonu özellikle yüksek basınçlı idrar retansiyonu olan hastalarda renal hasar gelişmesine ve morbidite ile mortalite artışına neden olmaktadır. Çalışmamızda Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde izlenen atakların %23.3'ünde (27 hasta) nörojenik mesane disfonksiyonu olduğu ve bu hastaların %40'ına (11 hasta) mesane kateterizasyonu uygulandığı saptandı. Matsumoto ve ark. (51) Japonya'da bir üniversite hastanesinde spinal kord hasarı olan 220 hastayı incelemiş, nörojenik mesane disfonksiyonu olan bu hastalarda ÜSE sıklığı ve nedenlerini araştırmıştır. Hastaların yaklaşık %80'inde kronik ve yineleyen bakteriüri, erkek hastaların %22.2'sinde kadın hastaların ise %32.7'inde piyelonefrit atakları görülmüştü. Matsumoto ve ark. bu hastalardaki ÜSE sıklığını, üriner kateterizasyona, kateterizasyonun eğitimsiz kişiler tarafından ve uygunsuz şekilde yapılmasına bağlamıştı. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nörojenik mesane disfonksiyonu olan hastalarda (66-80 yaş) üriner kateterizasyon ÜSE gelişim riskini ve beraberinde GSBL üretimini arttırmış olabilir.

Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde ÜSE tanısıyla izlenen atakların %19.8'inde malignite mevcuttu. Akkoyun ve ark. (45)'nin çalışmasında hastanemizde nozokomiyal ÜSE tanısıyla izlenen hastaların %33.6'sında malignite saptanmış ancak GSBL gelişimini arttırmadığı görülmüştür. Silva ve ark. (43)'nin Salvador'da yaptığı bir araştırmada ise *Klebsiella* suşlarında GSBL gelişiminin nedenleri araştırıldığında malignitenin en önemli risk faktörlerinden biri olduğu tespit edilmiştir. Yine Demir ve ark. (46)'nin yaptığı bir çalışmada takip edilen hastaların %20'sinde malignite saptanmış ve GSBL gelişimi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Buna paralel olarak bizim çalışmamızda da benzer oranlar saptandı ve malignitenin GSBL gelişimini arttırdığı gösterildi.

Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde ÜSE tanısıyla izlenen atakların %3.4'ünde karaciğer yetmezliği saptandı ve bu hastaların hepsi çalışma grubunda bulunuyordu. Lautenbach ve ark. (52)'nin yaptığı bir çalışmada hastaların %10'unda hepatik disfonksiyon

saptanmış ancak çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında GSBL gelişimi açısından bir farklılık saptanmamıştır. Akkoyun ve ark. (45)'nin hastanemizde yaptığı çalışmada hastaların %3.8'inde karaciğer yetmezliği tespit edilmiş ancak risk faktörü olarak gösterilmemiştir. Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda verilerin az olması ile birlikte karaciğer yetmezliğinin GSBL üretimini arttırdığı istatistiksel olarak gösterildi.

İzlenen ÜSE ataklarının %28.4'ünde (çalışma grubunda %46.9, kontrol grubunda%13) son altı ay içerisinde hastaların cerrahi operasyon geçirdiği belirlendi. Akkoyun ve ark. (45)'nin hastanemizde yaptığı çalışmada, çalışma grubundaki hastaların %33'ünde, kontrol grubunda ise %28'inde geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü vardı ve aralarında anlamlı bir farklılık olmadığından risk faktörü olarak gösterilmemişti. Lavigne ve ark. (53) Fransa'da dört hastanede yaptıkları bir çalışmada CTX-M beta-laktamaz üreten *E.coli* izolatları incelenmiş ve önceden cerrahi operasyon (özellikle jinekolojik) geçiren hastalarda GSBL üretiminin arttığı görülmüştür. Demir ve ark. (46)'nin Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptığı bir çalışmada ise son altı ay içerisinde cerrahi operasyon geçirmiş olmanın GSBL gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Benzer olarak bizim çalışmamızda da geçirilmiş cerrahi operasyon anlamlı bulundu. Cinsiyete göre analiz edildiğinde erkek hastalarda, kadın hastalara göre GSBL üretimini daha fazla arttırdığı saptandı.

İzlenen atakların %42.2'sinde son altı ay içerisinde hastaların herhangi bir sebeple hastaneye yatırıldığı belirlendi. Toplum kökenli komplike olmayan ÜSE ataklarının %8.3'ünde, toplum kökenli komplike ÜSE ataklarının %14.8'inde ve hastane kökenli komplike ÜSE ataklarının ise %90.7'sinde son altı ay içerisinde hastane yatış öyküsü mevcuttu. Çalışma grubundaki (GSBL üreten) ataklar irdelendiğinde, hastane kökenli atakların 18'inde (%85.7) ve toplum kökenli atakların sadece birinde (%9.1) hastane yatış öyküsü saptandı. GSBL üretimini arttıran risk faktörlerini belirlemek amacıyla istatistiksel analiz yapıldığında hastane yatış öyküsünün önemli bir risk faktörü olduğu belirlendi. Cinsiyete göre analiz edildiğinde ise erkek hastaların GSBL üretimini arttırdığı fakat kadın hastaların anlamlı bir artışa neden olmadığı görüldü. İngiltere'de Woodford ve ark. (54) tarafından yapılan bir çalışmada toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında çoğul dirençli *E.coli* izolatları incelenmiş, GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* izolatları kıyaslandığında son üç ay içerisinde hastane yatış öyküsünün GSBL gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İspanya'da bir üniversite hastanesinde Rodriguez-Bano ve ark. (55) GSBL üreten toplum kökenli *E.coli* izolatlarını risk faktörleri açısından irdelediğinde son bir yıl içerisinde hastaneye yatan hastalarda GSBL üretiminin

anlamli olarak arttığını saptamıştır. GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatları tipik olarak nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumludur ancak günümüzde bu dirençli bakterilerin toplumda görülme sıklığı artmıştır. Bu konuyla ilgili olarak Fransa’da Arpin ve ark. (56)’nın yaptığı bir çalışmada toplumda saptanan beş GSBL pozitif hasta klinik ve moleküler açıdan analiz edilmiş ve hepsinde hastane yatış öyküsü anlamlı bulunmuştur. Lautenbach ve ark. (52) tarafından Pennsylvania üniversite hastanesinde yapılan bir çalışmada son altı ay içerisinde hastane yatış öyküsü olan toplumdan gelen ve hastanede yatan hastaların GSBL gelişimi açısından riskli olduğu gösterilmiştir. Yine Demir ve ark. (46)’nın yaptığı benzer bir çalışmada toplum ve hastane kökenli ÜSE atakları GSBL gelişimi açısından analiz edildiğinde hastane yatış öyküsü olan hastalarda GSBL üretiminin arttığı saptanmıştır.

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) hastane geneline göre invaziv girişimlerin daha sık uygulandığı dirençli mikroorganizmaların daha çok izole edildiği birimlerdir. Hastane genelinde hastane enfeksiyon insidansı %5-10 iken YBÜ’nde bu oran %20-25 olarak bildirilmektedir. YBÜ’nde en sık görülen hastane enfeksiyonları ventilatörle ilişkili pnömoni, üriner sistem ve kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (57). Çalışmamızda Enfeksiyon Hastalıkları Servisi’nde ÜSE tanısıyla izlenen 11 hastanın (%9.5) YBÜ’nde yattığı belirlendi. Çalışma (%12.5) ve kontrol grubu (%1.9) GSBL gelişimi açısından kıyaslandığında daha önce YBÜ’nde yatmış olan hastalarda GSBL üretiminin arttığı saptandı. Demir ve ark. (46)’nın yaptığı bir çalışmada, çalışma grubunda YBÜ’ne yatan altı hasta (%11.7) belirlenmiş ve YBÜ’nde yatmanın GSBL gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşıldı.

Çalışmamızda, GSBL gelişimine neden olan diğer bir risk faktörü, son bir ay içerisinde antibiyotik kullanımıydı. Benzer çalışmalarda da en çok üzerinde durulmuş ve direnç gelişimi açısından en önemli risk faktörü olarak gösterilmiştir. Lautenbach ve ark. (52)’nin yaptığı bir çalışmada, çalışma grubundaki hastalarda kontrol grubuna kıyasla ciddi bir şekilde antibiyotik kullanımı saptanmıştır. Özellikle genişlemiş spektrumlu sefalosporinler başta olmak üzere, florokinolon, aminoglikozid, trimetoprim-sülfometaksazol, vankomisin ve metronidazol gibi farklı gruptan antibiyotik kullanıldığı ve GSBL direnç gelişimi ile arasında ilişki olduğu gösterilmişti. Bizim çalışmamızda hastaların %41.4’ünde son bir ay içerisinde antibiyotik kullanımı vardı. Hastane kökenli komplike ÜSE ataklarının %76.7’sinde ve toplum kökenli komplike ÜSE ataklarının %23’ünde antibiyotik kullanımı saptanırken, toplum kökenli komplike olmayan ÜSE ataklarının sadece birinde (%8.3) saptandı. Cinsiyete göre analiz edildiğinde önceden antibiyotik kullanımının her iki cinste GSBL gelişimini

arttırdığı görüldü. Kullanılan her bir antibiyotik için ayrı analiz yapıldı ancak değerler birbirine çok yakın ve yetersiz olduğundan istatistiksel olarak hesaplanamadı. En sık kullanılan antibiyotik %27 oranı ile siprofloksasindi. İkinci sıklıkta kullanılan antibiyotik grubu sefalosporinlerdi (%21). Sefalosporinler içinde en çok tercih edilen seftriaksondu. Üçüncü sıklıkta kullanılan antibiyotik grupları betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri (%15) ve karbapenemlerdi (%5).

Hastanemizde Akkoyun ve ark. (45)'nin 2006 yılında yaptığı çalışmada hastaların %60.6'sında son bir ay içerisinde sistemik antibiyotik kullanımı saptanmıştır. GSBL gelişen ve gelişmeyen ataklar karşılaştırıldığında önceden antibiyotik kullanımının önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Akkoyun ve ark. (45)'nin sadece nozokomiyal ÜSE ataklarını irdelediği düşünülürse bizim çalışmamızda nozokomiyal ÜSE ataklarında (%76.7) antibiyotik kullanım oranlarının neden bu kadar yüksek saptandığı açıklanabilir. Demir ve ark. (46)'nin yaptığı bir çalışmada ise toplum ve hastane kökenli 98 hasta incelenmiş, bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların %39'unda son bir ay içerisinde sistemik antibiyotik kullanımı saptanmıştır.

Demir ve ark. (46) tarafından yapılan bir çalışmada, önceden antibiyotik kullanan hastalar GSBL gelişimi açısından analiz edilmiş ve antibiyotik kullanım öyküsünün önemli bir risk faktörü olduğu ancak beta-laktam antibiyotikler değil de, florokinolon kullanımının anlamlı bir farklılık yarattığı saptanmıştır. GSBL üretimi ile florokinolon direnci arasında yakın ilişki olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Lautenbach ve ark. (58)'nin yaptığı bir çalışmada GSBL üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında florokinolon direnci araştırılmış ve önceden florokinolon kullanımının direnç gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ülkemizde Tolun ve ark. (59)'nin yaptığı bir çalışmada GSBL üreten *E. coli* suşları ile florokinolon direnci arasındaki ilişki incelenmiş ve GSBL direnç gelişiminin florokinolon direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada *K. pneumoniae* suşlarında aynı ilişki saptanamamıştır. Ülkemizde Arslan ve ark. (60)'nin yaptığı bir çalışmada, siprofloksasin dirençli *E. Coli* izolatları ile GSBL gelişimi ve önceden siprofloksasin kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yine Ankara'da Öktem ve ark. (61)'nin yaptığı bir çalışmada GSBL pozitif izolatlarda PCR ile qnr genleri taranmış ve GSBL direnci ile kinolon direnci (plazmid aracılı kinolon direnci) arasındaki ilişki gösterilmiştir. Benzer bir çalışma İstanbul'da Nazik ve ark. (62) tarafından da yapılmış ve GSBL direnci ile kinolon direnci arasındaki ilişki irdelenmiştir. Tüm bu çalışmaların ortaya koyduğu GSBL ve kinolon direnç birlikteliği, hem kinolonların beta-laktamlar kadar sık

kullanılması hem de GSBL kodlayan genleri taşıyan plazmidlerde çoklu direnç genlerinin de birlikte bulunarak hastadan hastaya aktarılması ile açıklanabilmektedir (52).

Taiwan'da Kuo ve ark. (49) tarafından pediatri kliniğinde yapılan bir çalışmada önceden üçüncü kuşak sefalosporin, ampisilin ve aminoglikozid kullanımının *Klebsiella pneumoniae*'de GSBL gelişimine neden olduğu gösterilmişti. Bu çalışmada görüldüğü gibi çocuklarda beta-laktam grubu antibiyotik kullanımının daha fazla olması, kinolon grubu antibiyotiklerin kullanılmaması gibi nedenlerle GSBL üretiminde sefalosporin kullanımı daha önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. İspanya'da Calbo ve ark. (63) tarafından yapılan başka bir çalışmada toplum kökenli ÜSE'de GSBL gelişimi açısından risk faktörleri araştırılmış, çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, önceden oral sefuroksim kullanan hastalarda GSBL üretiminin arttığı gösterilmiştir. Taiwan'da Wen-Liang Yu ve ark. (64)'nin yaptığı bir çalışmada seftazidim kullanımı GSBL gelişiminde risk faktörü olarak saptanmış ve bu durum hastanede en sık kullanılan üçüncü kuşak sefalosporinin seftazidim olmasına bağlanmıştır. Kore'de Roh ve ark. (65)'nin yaptığı diğer bir çalışmada çoğul dirençli *K. pneumoniae* suşlarında aynı anda SHV-12 tipinde GSBL ve DHA-1 tipinde AmpC tipi beta-laktamaz saptanmış ve direnç gelişiminde risk faktörü olarak geniş spektrumlu sefalosporin kullanımı gösterilmiştir. Brezilya'da Bellissimo-Rodrigues ve ark. (66) hastanede yatan hastalarda GSBL üreten *Klebsiella* türlerini risk faktörleri açısından incelemiş ve lojistik regresyon analizi ile önceden sefepim ve kinolon kullanımının GSBL direncini arttırdığını tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda, tüm bu çalışmalara benzer şekilde hastalar en sık florokinolon ve sefalosporin kullanmıştı, aradaki en önemli fark hastalarımızın betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri ve karbapenemleri bu çalışmalara göre daha sık kullanmış olmalarıydı.

Gerek hastane içinde gerekse hastane dışında üretral kateterler çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaneye yatan hastaların %15-25'ine hastaneye yattığı süre içerisinde en az bir kez üretral kateter uygulanmakta ve hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının yaklaşık %60-80'inden sorumlu tutulmaktadır. Ülkemiz için genel kateterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonları oranını vermek mümkün olmamakla birlikte, yapılan araştırmalarda ÜSE'nin en sık rastlanan nozokomiyal enfeksiyon olduğu görülmektedir. Kateter takılan hastalarda en yaygın komplikasyon; bakteriüri ve bu olguların bir çoğunda ortaya çıkan ÜSE'dir. Kısa süreli kateterizasyon sonucu gelişen bakteriürinin komplikasyonları; ateş, bakteriyemi, akut piyelonefrit ve ölümdür. Sık kateterizasyon uygulananlarda ve erkek hastalarda bakteriyemi daha sık görülür. Uzun süreli kateterizasyon en sık üriner inkontinans

veya mesane çıkışındaki obstruksiyon nedeniyle uygulanır. Bu hastaların hemen hemen hepsinde (%90) bakteriüri gelişir. Uzun süreli kateterizasyon sonucu gelişen bakteriürinin komplikasyonlarını iki grupta toplamak mümkündür: Birinci grupta semptomatik ÜSE (kısa süreli kateterizasyonlarda görüldüğü gibi); ateş, bakteriyemi ve akut piyelonefrit yer alır. Bu komplikasyonlar bazen ölümle sonuçlanabilir. İkinci grupta; obstruksiyon, taş, lokal periüriner enfeksiyon, kronik piyelonefrit ve çok uzun süre kateter kullanımına bağlı gelişen mesane kanseri yer alır (26).

Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde ÜSE tanısıyla izlenen atakların %32.8'inde hastalara üriner kateter uygulanmıştı. Toplum kökenli ÜSE ataklarının %28.9'unda, hastane kökenli ÜSE ataklarının ise %71.1'inde kateterizasyon uygulandığı saptandı. Toplum ve hastane kökenli enfeksiyonlar üriner kateter varlığına göre kıyaslandığında, hastane kökenli ÜSE'de kateter varlığı önemli bir risk faktörü olarak belirlendi. Bu sonuç pek çok çalışma ile uyumluydu (45,67). Çalışmamızda kateterize hastalar GSBL gelişimi açısından kateterize olmayan hastalarla karşılaştırıldığında GSBL gelişimini arttırdığı görüldü. Akkoyun ve ark. (45)'nin 2006 yılında hastanemizde yaptığı çalışmada nozokomiyal ÜSE'nin gelişiminde üriner kateterin anlamlı bir risk faktörü olduğu, fakat bizim çalışmamızdan farklı olarak GSBL gelişimini arttırmadığı tespit edilmiştir. Demir ve ark. (46)'nin yaptığı çalışmada GSBL gelişimine neden olan risk faktörleri araştırılmış ve üriner kateterin risk oluşturduğu gösterilmiştir. Yine Lautenbach ve ark. (52)'nin yaptığı çalışmada üriner kateter kullanımını *E. coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında bizim çalışmamıza benzer şekilde GSBL yapımını arttıran bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda en sık uygulanan kateterizasyon tipinin mesane kateterizasyonu (%86.9), en sık uygulama nedeninin ise nörojenik mesane (%28.7) ve obstruksiyon (%24.5) olduğu belirlendi. Hastalarımızda nörolojik disfonksiyon (%21.6) ve BPH (%20.7) sıklığı dikkate alınırca neden bu endikasyonlarla daha sık kateterize edildiği anlaşılabilir. Kateterize hastalar GSBL gelişimine göre kıyaslandığında kateter tipi açısından farklılık saptanmazken, endikasyon açısından farklılık görüldü. GSBL gelişen hastalarda en sık inkontinans ve obstruksiyon nedeniyle üriner kateter uygulanmıştı. Hastanemizde Akkoyun ve ark. (45)'nin yaptığı çalışmada en sık kateter tipi mesane (%80) ve en sık kateterizasyon endikasyonu idrar çıkışı takibi (%48.9) olarak saptanmıştır. Alavaren ve ark. (67)'nin yaptığı çalışmada ise hastalara en sık inkontinans ve idrar çıkışı takibi nedeniyle kateter uygulanmıştır.

Komplike üriner sistem enfeksiyonları, enfeksiyonun ilerlemesine, persistansına veya yinelemesine neden olan faktörler (yapısal ve metabolik bozukluklar, immunsupresyon)

varlığında karşımıza çıkmaktadır. Erkeklerde ÜSE'ye çoğunlukla ürolojik sorunlar ve/veya immunsupresyon eşlik eder. Bu yüzden erkeklerde aksi kanıtlanmadıkça ÜSE komplike bir enfeksiyon olarak kabul edilir. Aktif homoseksüel, sünnetsiz ya da üropatojenlerle vajinal kolonizasyonu olan cinsel eşi bulunan, 15-50 yaş arasındaki az sayıda erkekte komplike olmayan alt ÜSE olabileceğinden söz edilmektedir. Komplike enfeksiyonu olan hastada etken mikroorganizma genellikle antimikrobiyallere karşı dirençli olmaktadır (2). Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde ÜSE tanısıyla izlenen ataklar bu açıdan irdelendiğinde toplum kökenli komplike ÜSE ataklarında en sık DM (%31), BPH (%27.9) ve böbrek yetmezliği (%23), hastane kökenli komplike ÜSE ataklarında ise en sık mesane kateteri (%58), malignite (%39.5) ve nörojenik mesane (%34.9) komplike edici faktörler olarak saptandı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Akkoyun ve ark. (45)'nin hastanemizde yaptığı çalışmada hastane kökenli ÜSE ataklarında en sık üriner kateter (%78.8), malignite (%33.6), DM (%15.3) ve BPH (%10.5) komplike edici faktörler olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda üriner sisteme yönelik risk faktörleri araştırıldığında üriner kateter dışında hiçbir faktörün GSBL gelişimini arttırmadığı görüldü. Bu risk faktörleri yaş aralığına göre değerlendirildiğinde 66-80 yaş arasındaki hastalarda üriner sistemde fistül ve intarenal kist varlığının GSBL gelişimini arttırdığı saptandı. Akkoyun ve ark. (45)'nin yaptığı çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde üriner kateter dışında üriner sisteme yönelik risk faktörlerinden hiçbiri GSBL açısından anlamlı bulunmamıştır.

Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde ÜSE tanısıyla izlenen atakların %86'sında ateş yüksekliği, %1.7'sinde hipotermi saptandı. En sık fizik muayene bulgusunun kostavertebral açısı hassasiyeti (%48) ve en sık yakınmanın dizürü (%40.5) olduğu belirlendi. Bakır ve ark. (68)'nin yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların %84'ünde ateş yüksekliği, %5'inde hipotermi ve %64'ünde kostavertebral açısı hassasiyeti tespit edilmiştir. Şamlı ve ark. (69) üriner enfeksiyon şikayetiyle başvuran hastalardan aldıkları idrar kültürlerini incelemiş ve kültüründe üreme olan hastaların klinik şikayetleriyle arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Kültüründe üreme olan hastalarda en anlamlı yakınmanın dizürü olduğu saptanmıştır. Benzer olarak bizim çalışmamızda da yüksek ateşten sonra en sık yakınmanın dizürü olduğu görüldü.

Çalışmamızda lökositöz atakların %75.9'unda, CRP pozitifliği ise atakların %94.8'inde tespit edildi. Aynı pozitiflik kriterlerinin baz alındığı Bakır ve ark. (68) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, lökositöz atakların %69.9'unda, CRP %97'sinde pozitif

bulunmuştur. Lökositöz açısından GSBL gelişen (%27) ve gelişmeyen ataklar (%73) karşılaştırıldığında, GSBL gelişen grupta lökositöz anlamlı oranda düşük bulundu.

Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde izlenen ÜSE ataklarının %11.2'sinde uygun antibiyoterapi sonrası yineleyen enfeksiyon görüldü. Yineleyen enfeksiyon ataklarının beşi (%4.3) relaps, sekizi (%6.9) reenfeksiyon şeklindeydi. Hastane kökenli komplike ÜSE ataklarının %27.9'unda, toplum kökenli komplike ÜSE ataklarının ise %1.6'sında saptandı. Toplum kökenli komplike olmayan ÜSE ataklarında yineleyen enfeksiyon görülmedi. GSBL gelişimi açısından çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, GSBL üreten grupta %21.9 oranında yineleyen enfeksiyon görülürken GSBL üretmeyen grupta hiç görülmedi. Fransa'da Arpin ve ark. (56)'nın toplumdan edinilen GSBL izolatları üzerinde yaptığı çalışmada, hastalardaki risk faktörleri incelenmiştir. Pek çok risk faktörü ile birlikte yineleyen ÜSE'nin GSBL üretimine neden olduğu saptanmıştır. Yine İspanya'da Rodriguez-Bano ve ark. (55)'nin yaptığı bir çalışmada GSBL üreten *E.coli* izolatlarıyla gelişen enfeksiyonlar irdelenmiş ve yineleyen ÜSE risk faktörü olarak gösterilmiştir. Çalışmamızdaki hastalar tekrar irdelendiğinde, yineleyen enfeksiyonu olan hastaların tümünde enfeksiyon gelişmeden önce antibiyotik kullanımı, son altı ay içerisinde hastanede yatma ve cerrahi operasyon geçirme öyküsü gibi risk faktörlerinin olduğu görüldü. Biri hariç tüm izolatlar hastane kökenliydi. Bu risk faktörlerinin tümünü GSBL gelişimini arttırdığı düşünülürse, yineleyen ÜSE saptanan hastalarda GSBL yapımının artması olağandı.

Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde ÜSE tanısıyla izlenen 116 atağın %10.3'ünü toplum kökenli komplike olmayan, %52.6'sını toplum kökenli komplike ve %37'sini hastane kökenli komplike ÜSE atakları oluşturuyordu. GSBL üretimi saptanan atakların ise %34.4'ünde toplum, %65.6'sında hastane kökenli enfeksiyon saptandı. Çalışma ve kontrol grubundaki hastane kökenli ataklar GSBL gelişimi açısından kıyaslandığında, hastane kökenli enfeksiyonların risk faktörü olduğu görüldü. Toplum kökenli GSBL pozitif ataklar (%34.4) risk faktörleri açısından tekrar irdelendiğinde; beş hastada nörolojik disfonksiyon, üçer hastada önceden antibiyotik kullanımı ve malignite birer hastada immunsupresif tedavi hastanede yatış öyküsü ve geçirilmiş cerrahi operasyon saptandı. Bu durum bize yakın gelecekte bu risk faktörlerini taşıyan hastalarda toplum kökenli GSBL pozitif izolatların artacağı yönünde sinyal vermektedir. Fransa'da Lavigne ve ark. (53) tarafından yapılan bir çalışmada CTX-M beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* izolatları ve risk faktörleri incelenmiş, nozokomiyal enfeksiyonların risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yine Lautenbach

ve ark. (52)'nin GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarıyla yaptığı bir çalışmada, nozokomiyal enfeksiyonların GSBL gelişimini arttırdığı saptanmıştır.

Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde ÜSE tanısıyla izlenen atakların %31'inde hastaların idrar kültüründeki üremeye eşlik eden bakteriyemi saptandı. ÜSE'ye eşlik eden bakteriyemilerin %37.5'i GSBL pozitif, %43'ü ise GSBL negatif mikroorganizmalarla oluşmuştu. Hastaların kan kültüründe idrarla uyumlu olarak en sık *Escherichia coli* (%80), ikinci sıklıkta *Klebsiella pneumoniae* (%14) izole edildi. Çalışma ve kontrol grubunda bakteriyemi saptanan ataklar karşılaştırıldığında bakteriyeminin GSBL üretimini açısından bir risk faktörü olmadığı gösterildi. Hastanemizde 2006 yılında Akkoyun ve ark. (45) tarafından yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak, hastaların %31.8'inde üriner sistem enfeksiyonuna eşlik eden bakteriyemi saptanmış ve GSBL üretimi ile ilişkisi bulunamamıştı. Ancak farklı olarak, bakteriyemi gelişen ataklarda mortalite oranları (%25.9) yüksek saptanmıştı. Yine İtalya'da Tumbarello ve ark. (70)'nin yaptığı bir çalışmada bakteriyemi saptanan *K. neumoniae* izolatları GSBL gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırılmış ve GSBL üretiminin mortaliteyi arttırdığı gösterilmişti. ÜSE'nin en ciddi komplikasyonu olan bakteriyemi, yüksek oranda fatal seyretmesine rağmen, bizim çalışmamızda mortalite üzerine etkisiz bulundu.

Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde ÜSE tanısıyla izlenen 116 atağın idrar kültüründe %11.2'si polimikrobiyal, %80.8'i gram negatif, %14.6'sı gram pozitif bakteri ve %4.6'sı kandidalar olmak üzere 131 mikroorganizma izole edildi. En sık izole edilen etken *Escherichia coli* (%58.7) idi. İkinci sırada *Enterococcus spp.* (%13.7) ve üçüncü sırada *Klebsiella spp.* (%7.6) izole edildi. Hastanemizde Kuloğlu ve ark. (71)'nin yaptığı bir çalışmada üst ÜSE tanısı ile 106 hasta incelenmiş ve bizim çalışmamıza benzer şekilde idrar kültüründen izole edilen mikroorganizmaların %12'si polimikrobiyal, %67'si *Escherichia coli*, %8'i *Klebsiella pneumoniae*, %4'ü *Proteus mirabilis* ve %3'ü *Enterococcus spp.* olarak saptanmıştır.

Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık izole edilen mantar türü *Candida albicans*'tır. *Albicans* dışı *Candida*'lar ise daha çok diğer bölgelerde etkindir. Diabetes mellitus, immunsupresif tedavi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, üriner kateter, kadın cinsiyet ve İV kateter uygulanması, üriner sistemde mantar enfeksiyonlarına neden olan başlıca risk faktörleridir (72). Çalışmamızda ÜSE tanısıyla izlenen atakların %4.5'inde *Candida spp.* üredi. Dört hastada *C.albicans*, iki hastada *Albicans dışı Candida* izole edildi. Risk faktörleri

açısından irdelendiğinde, dört hastada DM, üç hastada üriner kateter, iki hastada üriner sistemde taş ve hastaların dördünde nozokomiyal enfeksiyon tespit edildi.

Enterokoklar yaşlı, uzun süre antibiyotik kullanan, invaziv girişim uygulanan ve uzun süre hastanede yatan hastalarda nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarına neden olurlar. Son yıllarda enterokokların glikopeptid, yüksek düzeyde aminoglikozid, yüksek düzeyde penisilin, florokinolon, makrolid, rifampin, tetrasiklin ve yüksek düzeyde linkozamid direnci kazandığı bilinmektedir (73). Çalışmamızda ÜSE tanısıyla izlenen atakların 12'sinde *Enterococcus faecalis*, altısında *Enterococcus faecium* izole edildi. Antibiyotik duyarlılık sonuçları incelendiğinde, glikopeptid direncine rastlanmadı. *E. faecalis* suşlarının %25'inde, *E. faecium* suşlarının ise hepsinde penisilin direnci vardı. Akkoyun ve ark. (45)'nin hastanemizde yaptığı çalışmada enterokokların penisilin duyarlılığı %38.5 olarak saptanmış ve bizim çalışmamıza benzer şekilde hiç glikopeptid direnci görülmemiştir. Hastalar risk faktörleri açısından irdelendiğinde, 11 hastada üriner kateter, 10 hastada hastane yatış öyküsü, sekiz hastada böbrek yetmezliği ve önceden antibiyotik kullanımı olduğunu saptandı.

İzole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının duyarlı olduğu antibiyotikler: imipenem (%100), gentamisin (%100), amikasin (%100), seftazidim (%85.7) ve piperasilin-tazobaktam (%85.7) olarak saptandı. Hastanemizde Akkoyun ve ark. (45)'nin yaptığı çalışmada ise *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında; imipeneme %88.9, piperasilin-tazobaktama %66.7 oranında duyarlılık saptanmıştı. Bu çalışmaya göre bizim çalışmamızda duyarlılık oranları daha yüksek bulundu.

İzole edilen 77 *E.coli* suşunun antibiyotik duyarlılık oranları en yüksekten en düşüğe doğru sırasıyla: imipeneme %100, nitrofurantoine %91, amikasine %81, gentamisine %81, piperasilin-tazobaktama %77, amoksisilin-klavulanata %65.7, seftriaksona %63, sefuroksime %55, sefazoline %53, TMP-SMX'e %52.6, siprofloksasine %45 ve ampisiline %26 olarak bulundu. Yetmiş yedi izolatın 27'sinde (%35) GSBL üretimi saptandı. Toplum kökenli komplike olmayan ataklarda *E.coli* izolatlarının duyarlı olduğu antibiyotikler: imipenem (%100), gentamisin (%100), piperasilin-tazobaktam (%100), sefazolin (%100), nitrofurantoin (%100), seftriakson (%90), amoksisilin-klavulanat (%88.9) ve siprofloksasindi (%70). Toplum kökenli komplike ataklarda *E.coli* izolatlarının duyarlı olduğu antibiyotikler: imipenem (%100), piperasilin-tazobaktam (%90), nitrofurantoin (%90), gentamisin (%87), seftriakson (%79), amoksisilin-klavulanat (%68.4), sefazolin (%65.9) ve TMP-SMX (%62.8) idi. Hastane kökenli komplike ataklarda *E.coli* izolatlarının duyarlı olduğu antibiyotikler ise: imipenem (%100), amikasin (%85.7) ve nitrofurantoin (%77.8).

2002 yılında hastanemizde Kuloğlu ve ark. (71)'nin yaptığı çalışmada *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılık oranları: seftriaksona %100, gentamisine %94, amoksisilin-klavulanata %82, ampisiline %55, TMP-SMX'e %73 ve ofloksasine %91 olarak saptanmıştır. 2005 yılında Yuluğkural ve ark. (74)'nin hastanemizde yaptığı çalışmada toplum kökenli ve nozokomiyal *Escherichia coli* suşları antibiyotik duyarlılıklarına göre karşılaştırılmış ve seftriaksona %94-89, gentamisine %89-83, amoksisilin-klavulanata %78-59, ampisiline %63-32, TMP-SMX'e %71-47, siprofloksasine %81-54 oranında duyarlı olduğu tespit edilmiştir. 2006 yılında hastanemizde Akkoyun ve ark. (45)'nin yaptığı çalışmada ise hastane kökenli *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılık oranları: seftriaksona %48, gentamisine %23, amoksisilin-klavulanata %32, TMP-SMX'e %15, siprofloksasine %93 olarak bulunmuştu. 2002 yılından günümüze kadar hastanemizde yapılan bu çalışmalarla bizim çalışmamız kıyaslanırsa, *E.coli* suşlarındaki artan antibiyotik direnci görülebilir. Altı yıl içerisinde ampisilin direnci %45'ten %74'e, gentamisin direnci %6'dan %19'a, seftriakson direnci yokken %37'ye, TMP-SMX direnci %27'den %48'e ve siprofloksasin direnci %19'dan %55'e ulaşmıştır. En yüksek direnç ampisilinde ve en yüksek duyarlılık ise imipenemde görülmüştür.

Ülkemizde, Kaya ve ark. (75)'nin yaptığı bir çalışmada toplum ve hastane kökenli *E. coli* izolatlarında ampisilin direnci %63, TMP-SMX direnci %24, siprofloksasin direnci %35, Bozkurt ve ark. (76)'nin yaptığı bir çalışmada ise ampisilin direnci %63, TMP-SMX direnci %46, siprofloksasin direnci %20 olarak saptanmıştır. Yurtdışında Dromigny ve ark. (77)'nin poliklinik hastaları üzerinde yaptığı bir araştırmada ampisilin direnci %73, kinolon direnci ise %18 bulunmuştur. Talan ve ark. (21)'nin acil servise başvuran hastalar üzerinde yaptığı çalışmada komplike olmayan piyelonefritlerde etken olan *E.coli*'de TMP-SMX direnci %24, siprofloksasin direnci %1 komplike pyelonefritlerde ise siprofloksasin direnci %5 olarak saptanmıştır. Farklı bölgelerde yapılan bu çalışmalar ile bizim sonuçlarımız karşılaştırıldığında antibiyotik duyarlılıklarının benzer olduğu, ancak bölgemiz *E. coli* suşlarında kinolonlara karşı direncin giderek arttığı görülmektedir. Son yıllarda kullanımlarının artması ve bu gruba karşı gelişen GSBL yapımı nedeniyle, bizim çalışmamızda olduğu gibi üçüncü kuşak sefalosporinlerede direnç oranları artmıştır.

İzole edilen dokuz *Klebsiella pneumoniae* antibiyotik duyarlılık oranları en yüksekten en düşüğe doğru sırasıyla: imipeneme %100, amoksisilin-klavulanata %66, amikasine %66, gentamisine %62, siprofloksasine %55, TMP-SMX'e %44, sefazoline %44, sefuroksime %44, seftriaksona %44 ve piperasilin-tazobaktama %22 olarak bulundu. İzolatların hepsi ampisiline dirençliydi. Beş izolatta (%55.5) GSBL üretimi saptandı .

Çalışmamızda *Escherichia coli* suşlarında %35, *Klebsiella pneumoniae* suşlarında ise %55 oranında GSBL üretimi saptandı. 2006 yılında hastanemizde Akkoyun ve ark. (45)'nin yaptığı çalışmada *E.coli* suşlarında %27, *K.neumoniae* suşlarında %25 oranında GSBL üretimi saptanmıştır. Ülkemizde Bozkurt ve ark. (78)'nin yaptığı bir çalışmada *E.coli* suşlarında %24, *K.neumoniae* suşlarında %42, Akçam ve ark. (79)'nin yaptığı çalışmada *E.coli* suşlarında %7.2, *K.pneumoniae* suşlarında %35, Geyik ve ark. (80)'nin çalışmasında ise *E.coli* suşlarında %32, *K.pneumoniae* suşlarında %45 oranında GSBL üretimi saptanmıştır. Winokur ve ark. (81)'nin yaptığı uluslararası bir çalışmada ise *K.pneumoniae* suşlarında GSBL oranları araştırılmış ve her ülkede farklı oranlar (Latin Amerika'da %45, Batı Pasifik Bölgesinde %25, Avrupa'da %23, ABD'inde %8) bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda bildirilen GSBL oranları bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, bizim ulaştığımız sonuçlar bu değerlerle uyumluydu.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi saptanan 32 atağın 21'i (%65.6) hastane kökenli ve 11'i (%34) toplum kökenliydi. Hastane kökenli izolatların dokuzu dış merkezlerden kaynaklanmıştı. GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranları: imipeneme %100, nitrofurantoin %81.8, piperasilin-tazobaktam %61, TMP-SMX'e %42, amoksisilin-klavulanata %40 ve siprofloksasine %11 olarak saptandı. İzolatların hepsi ampisilin ve sefalosporinlere dirençliydi. Toplum kökenli GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının duyarlı olduğu antibiyotikler: imipenem (%100), piperasilin-tazobaktam (%88.9), gentamisin (%88.9), nitrofurantoin (%75) ve TMP-SMX (%62) idi. Hastane kökenli GSBL pozitif *E.coli* izolatlarının duyarlı olduğu antibiyotikler ise imipenem (%100), amikasin (%85) ve nitrofurantoin (%85).

Şahin ve ark. (82)'nin yaptığı bir çalışmada; GSBL üreten suşlarda imipeneme %96, amikasin %97, siprofloksasine %80 duyarlılık oranları belirlenmiştir. Portekiz'de Mendonça ve ark. (83)'nin çalışmasında; GSBL pozitif suşların %92'sinde çoğul direnç saptanırken imipeneme %100, aminoglikozidlere %11, siprofloksasine %7 duyarlılık saptanmıştır. Çalışmamızda GSBL üreten izolatların gram negatif etkinlik için kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının anlamlı düzeyde azaldığı ve direncin genelde çoklu direnç şeklinde ortaya çıktığı görüldü (84,85). Karbapenemler GSBL üreten grupta yüksek duyarlılık oranları ile bu genellemenin dışında kaldı (86,87,88).

Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde Mayıs 2007-Ağustos 2008 tarihleri arasında üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen 116 atağın beşi (%4.3) hastaların ölümüyle sonuçlandı. Bu atakların sadece birinde (%0.8) hastanın ölüm nedeni üriner sistem enfeksiyonuna bağlıydı

ve ölen hastanın idrar kültüründe üreyen etken GSBL pozitif. Yapılan analizlerin sonunda servisimizdeki üriner sistem enfeksiyonuna bağlı mortalite hızı %0.9 olarak belirlendi. Çalışma ve kontrol grubu bu açıdan karşılaştırıldığında GSBL üretiminin mortalite açısından bir risk faktörü oluşturmadığı saptandı. Yapılan pek çok çalışmada (46,52) bizim sonuçlarımızın aksine GSBL üreten mikroorganizmalarla enfekte hastalarda tablonun daha mortal seyrettiği ve uygun antibiyotik tedavisine en kısa sürede başlamanın mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Mortalite oranlarımızın düşük bulunmasının nedeni; çalışmamızda sadece üriner sistem enfeksiyonlarının irdelenmiş olması, Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde uygun antibiyoterapinin zamanında başlanması veya hastalarımızda invaziv girişimlerin azlığı (mekanik ventilasyon, santral venöz kateter) olabilir.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 1 Mayıs 2007-30 Temmuz 2008 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde üst ÜSE tanısıyla izlenen 103 erişkin hastada 116 ÜSE atağı tespit edildi. Ortalama ÜSE atak hızı %20.5 olarak belirlendi.

1. İleri yaşta olmanın, erkek hastalarda aynı yaş grubundaki kadın hastalara göre ÜSE gelişimini daha fazla arttırdığı görüldü.
2. Cinsiyet açısından analiz edildiğinde, erkek hastalarda GSBL üretiminin daha fazla olduğu saptandı.
3. Atakların %21.6'sında nörolojik disfonksiyon mevcuttu. Bu hastalarda gelişen enfeksiyonlarda GSBL üretiminin dört kat arttığı ve cinsiyete göre analiz edildiğinde kadın hastalarda GSBL üretiminin daha fazla olduğu görüldü.
4. Nörojenik mesane (%23) ve fekal inkontinans (%18) varlığının sadece 66-80 yaş arasındaki hastalarda GSBL üretimini arttırdığı saptandı.
5. Atakların %19.8'inde malignite, %3.4'ünde karaciğer yetmezliği saptandı ve hastalarda GSBL üretimini arttırdıkları gösterildi.
6. İzlenen atakların %28.4'ünde hastaların son altı ay içerisinde cerrahi operasyon geçirdiği ve erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla GSBL üretime neden olduğu saptandı.
7. Atakların %42.2'sinde hastaların son altı ay içerisinde herhangi bir sebeple hastaneye ve %9.5'inde YBÜ'e yatırıldığı saptandı. Hastane yatış öyküsü olan erkek hastaların GSBL üretimini arttırdığı fakat kadın hastaların anlamlı bir artışa neden olmadığı saptandı.

8. İzlenen atakların %41.4'ünde son bir ay içerisinde hastalara sistemik antibiyotik uygulandığı ve en sık siprofloksasin tercih edildiği saptandı. Önceden antibiyotik kullanımının GSBL gelişimini dört kat arttırdığı gösterildi.
9. Atakların %32.8'inde hastalara üriner kateter uygulandığı, üriner sisteme yönelik risk faktörleri analiz edildiğinde, üriner kateter dışında hiçbir faktörün GSBL gelişimini arttırmadığı görüldü.
10. Ataklarının %11.2'sinde uygun antibiyoterapi sonrası yineleyen enfeksiyon görüldü. Yineleyen ÜSE ataklarının (%4.3'ü relaps, %6.9'u reenfeksiyon) hepsinde GSBL üreten bakteri izole edildi.
11. GSBL saptanan atakların %34.4'ü toplum, %65.6'sı hastane kökenliydi. Hastane kökenli enfeksiyonların GSBL gelişimini 20 kat arttırdığı saptandı.
12. İzlenen 116 atağın idrar kültüründe 131 mikroorganizma (%11.2'si polimikrobiyal, %80.8'i gram negatif, %14.6'sı gram pozitif bakteri ve %4.6'sı kandidalar) izole edildi. En sık izole edilen etkenler *Escherichia coli* (%58.7), *Enterococcus spp.* (%13.7) ve *Klebsiella spp.* (%7.6) idi.
13. Çalışmamızda *Escherichia coli* suşlarında %35, *Klebsiella pneumoniae* suşlarında ise %55 oranında GSBL üretimi saptandı.
14. GSBL üreten izolatların gram negatif etkinlik için kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının anlamlı düzeyde azaldığı ve direncin genelde çoklu direnç şeklinde ortaya çıktığı görüldü. Karbapenemler, bu genellemenin dışında kaldı.
15. Yapılan analizlerin sonunda servisimizdeki üriner sistem enfeksiyonuna bağlı mortalite hızı %0.9 olarak belirlendi. GSBL üretiminin mortalite açısından bir risk faktörü oluşturmadığı saptandı.

Hastalara ait bazı özelliklerin ve çeşitli risk faktörlerinin gram negatif bakterilerde GSBL üretimine zemin hazırladığı bir gerçektir. Çalışmamızda saptanan risk faktörleri göstermektedir ki; hastane ortamının kendisi ve bu ortamda yapılan girişimler GSBL üreten suşların yayılımı için kaynak oluşturmaktadır. Bu yayılımı önlemek için hastane enfeksiyon kontrol tedbirlerine titizlikle uyulması, dirençli suşların daha sık izole edildiği kronik hastaların takip edildiği kliniklerde, YBÜ'lerinde, ameliyathane, pansuman odaları gibi invaziv girişimlerin yapıldığı birimlerde sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması hasta ile temas eden hastane personelinin el yıkayarak direnci yaymaktan kaçınması gerekmektedir. GSBL üretimini önlemek için her şeyden önce hastanede yatan hastalara

doğru endikasyonda antibiyotik kullanılması için büyük bir titizlik gösterilmesi; uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması gerekmektedir.

ÖZET

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda hastanede kalış süresi uzamakta, klinik ve mikrobiyolojik cevap azalmakta, mortalite ve tedavi giderleri artmaktadır. Gram negatif bakteriler arasından son yıllarda giderek artan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi nedeniyle, üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen hastalardan izole edilen gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve bu hastalarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimine neden olan risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde, 1 Mayıs 2007-30 Temmuz 2008 tarihleri arasında 15 aylık süre içerisinde üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen 103 erişkin hastada 116 üriner sistem enfeksiyonu atağı tespit edildi. İdrar kültüründe genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* saptanan 32 olgu çalışma grubunu, aynı süre içerisinde idrar kültüründe genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz negatif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* saptanan 52 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma ve kontrol grupları yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, malignite, immunsupresif tedavi, üriner kateterizasyon, antibiyotik kullanımı, geçirilmiş cerrahi operasyon, hastanede yatış öyküsü, nozokomiyal enfeksiyon ve üreyen etkenin antibiyotik duyarlılıkları açısından karşılaştırıldı.

Tek değişkenli istatistiksel analizde; erkek cinsiyet ($p=0.052$), nozokomiyal enfeksiyon ($p=0.000$), malignite ($p=0.009$), karaciğer yetmezliği ($p=0.052$), nörolojik disfonksiyon ($p=0.003$), antibiyotik kullanım öyküsü ($p=0.000$), son altı ay içinde hastanede

yatış öyküsü (p=0.000), geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü (p=0.001), üriner kateterizasyon (p=0.011) ve yineleyen üriner sistem enfeksiyonu (p=0.002) anlamlı olarak bulundu. Çok değişkenli ileri analizde ise nozokomiyal enfeksiyon (p=0.032) ve önceden antibiyotik kullanımı (p=0.045) genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimini arttıran risk faktörleri olarak saptandı.

Hastalara ait bazı özellikler ve çeşitli risk faktörleri gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimine zemin hazırlamaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarında tanı ve tedavi kanıta dayalı yapıldığı takdirde tedavi başarısızlığı azalacak, antibiyotiklerin aşırı kullanımı engellenerek direnç gelişimi önlenecektir.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon hastalıkları servisi, üriner sistem enfeksiyonu, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, risk faktörleri.

**INVESTIGATION OF THE RISK FACTORS FOR EXTENDED
SPECTRUM BETA LACTAMASE PRODUCTION IN THE PATIENTS
WITH UPPER URINARY TRACT INFECTIONS IN INFECTIOUS
DISEASES UNIT**

SUMMARY

Infections due to extended spectrum beta-lactamase producing microorganisms cause high mortality, long hospital stay, high treatment cost and decrease clinical and microbiological response. Among gram negative bacteria extended spectrum beta-lactamase producing strains become an increasing problem in recent years. Therefore, the aim of this study was to determine the risk factors for extended spectrum beta-lactamase producing gram negative bacteria isolated from urinary tract infections.

In this study between 1 May 2007 to 30 July 2008 during the period of 15 months, 103 adult patients with urinary tract infection were followed up in Infectious Diseases Unit of Trakya University Hospital and 116 urinary tract infection attacks developed. The study group contained 32 patients urine culture positive for extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*; the control group contained 52 patients urine culture positive for nonextended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. The patients were investigated retrospectively. According to age, sex, underlying systemic disease, malignancy, immunosuppressive therapy, urinary catheterisation, exposure to antibiotic therapy, previous exposure to surgery, hospitalisation, nosocomial infection and antibiotic susceptibility, the study group compared with the control group.

Factors significantly associated with infection on univariate analysis were: male sex (p=0.052), nosocomial infection (p=0.000), malignity (p=0.009), hepatic dysfunction (p=0.052), neurologic dysfunction (p=0.003), exposure to systemic antibiotics in the previous one month (p=0.000), hospitalization in the previous six months (p=0.000), previous exposure to surgery (p=0.001), indwelling urinary catheterisation (p=0.011) and recurrent urinary tract infection (p=0.002). In advanced multivariable analysis nosocomial infection (p=0.032) and previous exposure to antibiotics (p=0.045) were determined as risk factors increasing extended spectrum beta-lactamase production.

Some features of the patients and various risk factors cause extended spectrum beta-lactamase production of the gram negative bacteriae. An evidence-based approach to the diagnosis and management of urinary tract infections lead to fewer treatment failures and avoid overuse of important antibiotics with emerging resistance.

Key Words: Infectious diseases unit, urinary tract infection, extended spectrum beta-lactamase, risk factors

KAYNAKLAR

1. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: p.875-905.
2. Mamikođlu L, İnan D. İdrar yolu enfeksiyonları. Wilke Topçu A, Söyletir G, Dođanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde. Üçüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: p.1487-99.
3. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A. İdrarda üreyen *Escherichia coli*'lerin geniş spektrumlu beta laktamazlar yönünden irdelenmesi. İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2006; 13(4):249-52.
4. Esen ř. GSBL ve IBL yapan enterik bakteriler; klinik önemi, tedavi. Ankem Derg 2008; 22(Ek2): 28-35.
5. Norris DL, Young JD. Urinary tract infections: diagnosis and management in the emergency department. Emerg Med Clin N Am 2008; 26:413-30.
6. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. Clin Infect Dis 2007; 45:273-80
7. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Urinary tract infections caused by *Staphylococcus saprophyticus*. Clin Infect Dis 2005; 40:896-8.
8. Kauffman CA. Candiduria. Clin Infect Dis 2005; 41:371-6.
9. Akata F. Üriner sistem enfeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı. Klimik Derg 2001; 14(3):114-23.
10. Tanyel E, Tařdelen NF, Tülek N, Leblebicioğlu H. Yaşlı hastalardaki üriner sistem enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. İnfeksiyon Derg 2006; 20(2):87-91.
11. Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infections; diagnosis and prophylaxis. Int J Antimicrob Agents 2004; 24:44-8.

12. Hoepelman AIM, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:35-43.
13. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections; an update. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(1):1-7.
14. Stapleton A. Novel mechanism of P-fimbriated *Escherichia coli* virulence in pyelonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3458-60.
15. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4(1):80-128.
16. Arthur M, Johnson CE, Rubin RH, Arbeit RD, Campanelli C, Kim C et al. Molecular epidemiology of adhesin and hemolysin virulence factors among uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1989; 57(2):303-13.
17. Zhou G, Mo WJ, Sebbel P, Min G, Neunert TA, Glockshuber R et al. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*; evidence from in vitro FimH binding. *J Cell Sci* 2001; 114:4095-103.
18. Yıldız A. Tam idrar tahlininin infeksiyon hastalıklarının tanı ve izlemine katkısı. *Ankem Derg* 2005;19(Ek 2):85-6.
19. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis* 1992; 15(Suppl 1):216-27.
20. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999; 29:745-58.
21. Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Stamm WE, Moram GJ. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1150-8.
22. Nicole LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. *Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis* 2005; 40:643-54.
23. Warren JW. Catheter associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:609-22.
24. Hakan Leblebicioğlu. Nosocomial urinary tract infection. *J Intern Med Sci* 2007; 3(11):26-33.
25. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk of infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis* 2001, 7(2):1-6.

26. Warren JW. Nosocomial urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 33:70-9.
27. Darouiche RO. Device-associated infections; a macroproblem that starts with microadherence. Clin Infect Dis 2001; 33:1567-72.
28. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms; survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev 2002; 15(2):155-66.
29. Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infections: diagnosis and prophylaxis. Int J Antimicrob Agents 2004; 24:44-8.
30. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria. Clin Infect Dis 2001; 32:1602-7.
31. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008; 36:309-32.
32. Gür D. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ulusoy S.(Editör). Beta-laktamazlar ve klinik önemi'nde. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005; 70-88.
33. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum B-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18(4):657-86.
34. Gür D. ESBL'lerin genel özellikleri ve ESBL tipleri. Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ. (Editörler). Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar; genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar'da. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; 5-12.
35. Taşlı H, Bahar İH. Molecular characterization of TEM and SHV-derived ESBL in hospital-based *Enterobacteriaceae* in Turkey. Jpn J Infect Dis 2005; 58:162-7.
36. Acıkgöz ZC, Eser OK, Kocagöz S. CTX-M-3 type beta-lactamase producing *Shigella sonnei* isolates from pediatric bacillary dysentery cases. Jpn J Infect Dis 2008; 61:135-7.
37. Eroğlu Ö, Cömert FB, Külâh C, Aktaş E. GSBL üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* kökenlerinde enzim tiplerinin izoelektrik odaklama yöntemi ile belirlenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007; 37(2):76-84.
38. Danel F, Hall L, Gur D, Livermore DM. OXA-16, a further extended-spectrum variant of OXA-10 β -actamase, from two *Pseudomonas aeruginosa* isolates. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42(12):3117-22.
39. Vahaboğlu H, Coşkun F, Tansel O, Ozturk R, Sahin N, Koksali I ve ark. Clinical importance of extended-spectrum β -lactamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter spp.* and *Pseudomonas aeruginosa* strains. J Med Microbiol 2001; 50:642-5.
40. Gülay Z. ESBL'lerin tanı yöntemleri. Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ.(Editörler). Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar; genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar'da. 1.Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; 13-23.

41. Esen Ş. ESBL'lerin epidemiyolojik özellikleri. Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ.(Editörler). Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar; genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar'da. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; 26-30.
42. Leblebicioğlu H. ESBL'lerin klinik önemi ve tedavi yaklaşımları. Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ.(Editörler). Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar; genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar'da. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; 30-4.
43. Silva N, Oliveira M, Bandeira AC, Brites C. Risk factors for infection by extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Salvador, Brazil. Braz J Infect Dis 2006; 10(3):191-3.
44. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia AV. Risk factors associated with extended spectrum β -lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. J Antimicrob Chemother 2005;56:139-45.
45. Akkoyun S. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörlerinin, etken mikroorganizmaların ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması (Tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
46. Demir N. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması (Tez). İstanbul: Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
47. Elaldı N, Turan M, Duran B, Bakır M, Dökmetaş İ, Bakıcı MZ, Şahin F. Bir üniversite hastanesinde nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları; etken mikroorganizmalar ve antimikrobial direnç. Cumhuriyet Univ Tıp Fak Derg 2003: 25(2);63-8.
48. Yüksel Ö. Trakya Üniversitesi Hastanesinde nöroloji servisinde yatan akut inmeli hastalardaki hastane enfeksiyonları ve risk faktörlerinin belirlenmesi (Tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
49. Kuo KC, Shen YH, Hwang KP. Clinical implications and risk factors of extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* infection in children; a case control retrospective study in a medical center in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2007; 40:248-54.
50. Özbal NA. Fekal (anal) inkontinans. Cerrahpaşa Tıp Derg 1998; 29(3):95-97.
51. Matsumoto T, Takahashi K, Manabe N, Iwatsubo E, Kawakami Y. Urinary tract infection in neurogenic bladder. Int J Antimicrob Agents 2001; 17:293-7.
52. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 2001; 32:1162-71.
53. Lavigne JP, Marchandin H, Delmas J, Moreau J, Bouziges N, Lecaillon E et al. CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in French hospitals; prevalence, molecular epidemiology, and risk factors. J Clin Microbiol 2007; 45(2):620-6.

54. Woodford N, Kaufmann ME, Karisik E, Hartley JW. Molecular epidemiology of multiresistant *Escherichia coli* isolates from community-onset urinary tract infections in Cornwall, England. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:106-9.
55. Bano JR, Navarro MD, Romero L, Martinez L, Muniain MA, Perea EJ et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patient. *J Clin Microbiol* 2004; 42(3):1089-94.
56. Arpin C, Dubois V, Maugein J, Jullin J, Dutilh B, Brochet JP et al. Clinical and molecular analysis of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the community setting. *J Clin Microbiol* 2005; 43(10):5048-54.
57. Orucu M, Geyik MF. Yoğun bakım ünitesinde sık görülen enfeksiyonlar. *Düzce Tıp Fak Derg* 2008;1-7.
58. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;33:1288-94.
59. Tolun V, Küçükbasmacı Ö, Akbulut DT, Çatal Ç, Küçüker MA, Anđ Ö. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum β -lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(1):70-83.
60. Arslan H, Azap ÖK, Ergönül Ö, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:914-8.
61. Öktem İM, Gülay Z, Biçmen M, Gür D. qnrA prevalence in extended-spectrum β -lactamase-positive *Enterobacteriaceae* isolates from Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61:13-7.
62. Nazik H, Öngen B, Kuvat N. Investigation of plasmid-mediated quinolone resistance among isolates obtained in a Turkish intensive care unit. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61:310-2.
63. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal CG, Quintana S et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended spectrum β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:780-3.
64. Yu WL, Chuang YC, Rasmussen JW. Extended-spectrum beta-lactamases in Taiwan; epidemiology, detection, treatment and infection control. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39:264-77.
65. Roh KH, Uh Y, Kim JS, Kim HS, Shin DH, Song W. First outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing both SHV-12-type extended spectrum β -lactamase and DHA-1-type AmpC β -lactamase at a Korean Hospital. *Yonsei Med J* 2008; 49(1):53-7.
66. Rodrigues FB, Gomes AC, Passos AD, Achcar JA, Perdona GS, Martinez R. Clinical outcome and risk factors related to extended spectrum beta-lactamase producing

- Klebsiella spp.* infection among hospitalized patients. Mem Inst Oswaldo Cruz 2006; 101(4):415-21.
67. Alavaren HF, Lim JA, Antonio VM, Mendoza MT. Urinary tract infection in patient with indwelling catheter. Phil J Microbiol Infect Dis. 1993; 22(2):65-74.
 68. Bakır M, Elaldı N, Dökmetaş İ, Bilgiç A, Bakıcı Z, Şahin F. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları; insidans, etyoloji ve sonuçlar. Hastane İnfeksiyonları Derg 2003;7:35-44.
 69. Şamlı MM, Dinçel Ç, Karalar M, Sargın R, Aktepe OC, Altındış M. Üriner sistem enfeksiyonlarının klinik ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirilmesi. Türk Üroloji Derg 2003; 29(1):87-94.
 70. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F et al. Bloodstream infections caused by extended spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*; risk factors, molecular epidemiology and clinical outcome. Antimicrob Agents and Chemother 2006; 50(2):498-504.
 71. Kuloğlu F, Akata F, Ekuklu G, Tansel Ö, Erdoğan S, Eker A et al. Evaluation of 106 patients with upper urinary tract infections. 3rd Balkan Conference of Microbiology; 2003 September 4-6; Istanbul, Turkey. Abstract book, 2003;p.324.
 72. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria. Clin Infect Dis 2001; 32:1602-7.
 73. Gültekin M. Enterokoklar; mikrobiyoloji, epidemiyoloji ve patogenez. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Gram-pozitif bakteri enfeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004;121-40.
 74. Yuluğkural Z, Mutlu B. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia Coli* suşlarının sık kullanılan antibakteriyellere karşı duyarlılıkları. Trakya Univ Tıp Fak Derg 2007; 24(1): 6-11.
 75. Kaya O, Akçam FZ, Uyar C, Demir C, Yaylı G. 2000-2004 yılları arasında izole edilen üropatojen *Escherichia Coli* suşlarında artan antibiyotik direnci. Süleyman Demirel Univ Tıp Fak Derg 2006; 13(14):22-6.
 76. Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Gülmez S, Aygül K, İzci H, Berktaş M. Erişkin yaş grubu idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia Coli* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıkları. Van Tıp Derg: 2005;12(4):232-5.
 77. Dromigny JA, Nabeth P, Behr JA, Claude JD. Risk factors for antibiotic resistant *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections in Dakar, Senegal. J Antimicrob Chemother 2005; 56:236-9.
 78. Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Aygül K, Bayram Y, Berktaş M. Nozokomiyal kaynaklı *Klebsiella Pneumoniae* ve *Escherichia Coli* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi. Türk Tıp Derg 2007;1:150-3.
 79. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. Hastane enfeksiyonu etkeni enterobakterilerde beta-laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL sıklığının araştırılması. Süleyman Demirel Univ Tıp Fak Derg 2004;11(1):6-9.

80. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C. Hastane kaynaklı Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. *İnfeksiyon Derg* 2002;16(2):175-8.
81. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variation in the prevalence of strains expressing an extended spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001;32(2):94-103.
82. Şahin İ, Kaya D, Öksüz Ş, Okay A, Şencan İ, Öztürk E. Klinik örneklerden izole edilen Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 2003;17(1):45-8.
83. Mendonça N, Leitao J, Manageiro V, Ferreira E. Spread of extended spectrum β -lactamase CTX-M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in community and nosocomial environments in Portugal. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(6):1946-55.
84. Pieboji JG, Bedenic B, Shiro SK, Randegger C, Adiogo D, Ngassam P et al. Extended spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* in Yaounde, Cameroon. *J Clin Microbiol* 2005;43(7):3273-7.
85. Tankhiwale SS, Jalgaonkar SV, Ahamed S, Hassani U. Evaluation of extended spectrum β -lactamase in urinary isolates. *Indian J Med Res* 2004;120:553-6.
86. Taneja N, Rao P, Arora J, Dogra A. Occurrence of ESBL and Amp-C β -lactamases and susceptibility to newer antimicrobial agents in complicated urinary tract infections. *Indian J Med Res* 2008; 127:85-8.
87. Hoşoğlu S, Gündeş S, Kolaylı F, Karadenizli A, Demirdağ K, Günaydın M et al. Extended spectrum beta-lactamases in cefazidime-resistant *Escherichia Coli* and *Klebsiella Pneumoniae* isolates in Turkish Hospitals. *Indian J Med Microbiol* 2007;25(4):346-50.
88. Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Iribarren AD, Wilhelmi I, Orden B et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol* 2006;44(7):2359-66.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 / 093
	PROTOKOL ADI	İnfeksiyon Hastalıkları Servisinde Üst Üriner Sistem İnfeksiyonu Tanısıyla İzlenen Hastalarda GSBL Üretimine Neden Olan Risk Faktörlerinin Araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Figen KULOĞLU
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Araştırmacıların kendileri
	FAZİ	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	25.06.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 14 / 06	Tarih: 10. 07. 2008
	<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Figen KULOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Gül DURMUŞ'un tez çalışmasının, araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelendi ve araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan üyelerin oybirliği ile karar verildi.</p>	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı / Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	izinli
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	izinli
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Avukat Banuş DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile ilgili

** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU
Dekan V.

Ek 2

ENFEKSİYON HASTALIKLARI SERVİSİNDE ÜST ÜRİNER SİSTEM
ENFEKSİYONU HASTA İZLEM FORMU

1-Hasta bilgileri:

Adı-Soyadı		Vaka No:	
Yaşı/ Cinsiyeti:		Yatış Tarihi:	
Kilo/Boy:		Çıkış Tarihi	
Protokol No:		Tanı:	
Adres/Tel No:			

2- Hastaya ait risk faktörleri:

GENEL RİSK FAKTÖRLERİ		
1- Eşlik eden hastalık	<input type="checkbox"/> Var (süresi-tedavisi)	<input type="checkbox"/> Yok
2- DM	<input type="checkbox"/> Var (süre, tedavi)	<input type="checkbox"/> Yok
3-Malignite	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
4-Nörolojik disfonksiyon	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
5-Hepatik disfonksiyon	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
6-Hematolojik disfonksiyon	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
7- Nötropeni	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
8- Ümmunsupresif tedavi	<input type="checkbox"/> Var- KST /RT/KT(doz/süre)	<input type="checkbox"/> Yok
9- Alkol kullanımı	<input type="checkbox"/> Var - ne zamandır/ne kadar	<input type="checkbox"/> Yok
10- Malnütrisyon	<input type="checkbox"/> Var Albumin düzeyi:	<input type="checkbox"/> Yok
11- Nörojenik mesane	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
12- Fekal inkontinans	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
13-Düşük sosyoekonomik durum	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
14- Fonksiyonel/ mental bozukluk	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
15-Gebelik		
16-Gebede orak hücreli anemi	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
17-Cinsel ilişki	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
18-Spermidal kontraseptif Jel kullanımı	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
19- Uterus prolapsusu	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
20-Diaphragm kullanımı	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
21-Östrojen yetmezliği	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
22-Yüksek viral yüklü HIV	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
23-Antibiyotik kullanımı (son bir ay içerisinde)	<input type="checkbox"/> Var (ismi-dozu-süresi-nedeni)	<input type="checkbox"/> Yok
24- Böbrek transplantasyonu	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
25-İV kateter	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok

26-Sünnet	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
27-Cerrahi girişim (son altı ay içerisinde)	<input type="checkbox"/> Var (elektif-acil-ismi-tarihi)	<input type="checkbox"/> Yok
28-Hastanede yatış öyküsü (son altı ay içerisinde)	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
29- Üriner sistem dışında infeksiyon odağı	<input type="checkbox"/> Var (neresi- ne zamandır)	<input type="checkbox"/> Yok
ÜRİNER SİSTEME YÖNELİK RİSK FAKTÖRLERİ		
1-Üriner kateterizasyon	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Kateterizasyon tipi: <input type="checkbox"/> mesane(sonda) <input type="checkbox"/> intermitant <input type="checkbox"/> suprapubik(cystofix) <input type="checkbox"/> nefrostomi <input type="checkbox"/> intraüretral <input type="checkbox"/> diğer <input type="checkbox"/> prezervatif sonda		
Takılış tarihi:		
Takılma nedeni: <input type="checkbox"/> inkontinans <input type="checkbox"/> nörojenik mesane <input type="checkbox"/> obstruksiyon <input type="checkbox"/> mesane irrigasyonu <input type="checkbox"/> perioperatif bakım <input type="checkbox"/> sitotoksik tedavi <input type="checkbox"/> idrar ölçülmesi <input type="checkbox"/> diğer <input type="checkbox"/> nedeni bilinmiyor		
Takılma şekli: <input type="checkbox"/> acil <input type="checkbox"/> elektif		
Kateterizasyonun takıldığı yer: <input type="checkbox"/> acil <input type="checkbox"/> ameliyathane <input type="checkbox"/> diğer yerler <input type="checkbox"/> servis		
Kateteri takan kişi: <input type="checkbox"/> doktor <input type="checkbox"/> hemşire <input type="checkbox"/> intern <input type="checkbox"/> diğer		
Kateterin takıldığı gün serum kreatini:		
Kateterin cinsi(teflon,silikon,gümüş v.b.):		
Sonda çapı:		
Sonda takılırken kullanılan madde:		
Günlük meatal bakım:	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Antisepsi kurallarına uygunluk	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Antisepsi için ne kullanılmış?	<input type="checkbox"/> povidon iyot <input type="checkbox"/> %70 alkol <input type="checkbox"/> klorheksidin	
İdrar torbasının konumunun uygunluğu:	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
İnfeksiyon varsa tipi:	<input type="checkbox"/> İntra lümünal <input type="checkbox"/> Extralümünal <input type="checkbox"/> Proximal <input type="checkbox"/> Distal	
Kateter infeksiyonu kaçınıcı gün gelişmiş?		
Kateterin çıkarılma tarihi/kalış süresi:		
Şu anda kateterin hastada kalma gerekliliği:	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok

2-Kondon kateter drenajı	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
3-Üriner sistemde taş	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
4-Üriner sistemde tümör	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
5-BPH	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
6-Üriner sistem anomalisi	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
7-Son bir hafta içinde ürolojik girişim	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
8-ÜSİ geçirme öyküsü	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
9-Üriner sistemde protez (Penil protez v.b.)	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok

3- Hastanın şikayetleri

SEMPTOMLAR	1. GÜN	7.GÜN	14.GÜN
Ateş			
Üşüme-titreme			
Halsizlik			
Bulantı			
Kusma			
Karın ağrısı			
Disüri			
Pollaküri			
Yan ağrısı			

4- Klinik bulgular

FİZİK MUAYENE	1.GÜN	7.GÜN	14.GÜN
Ateş			
Nabız hızı			
Tansiyon			
Solunum sayısı			
Genel durumu			
KVAH			
Üreterde hassasiyet			
Suprapubik hassasiyet			
Diğer			

5- Laboratuvar bulguları

Tarih	1.GÜN	7.GÜN	14.GÜN
WBC			
PNL			
HGB			

HCT			
PLT			
SED			
CRP			
PTZ			
AKT			
INR			
ÜRE			
KREATİNİN			
SGOT			
SGPT			
ALP			
T.BİL			
D.BİL			
NA			
K			
DİC paneli			
PH			
PCO2			
PO2			
HCO2			

Radyolojik bulgular:

Direk grafi:
USG:
BT:
MR:

Kültürler:

İDRAR KÜLTÜRÜ		
Tarihi	1.	2.
Alma şekli		
Gram boyama		
Koloni sayısı		

Üreyen mikroorganizma(lar)		
KAN KÜLTÜRÜ		
Tarihi	1.	2.
Üreyen mikroorganizma(lar)		

6-Antibiyotik duyarlılığı

ENTEROBACTERİCAE:	<u>DUYARLI</u>	<u>ORTA DUYARLI</u>	<u>DİRENÇLİ</u>
Amikasin:			
Amoksisilin-klavulanat:			
Ampisilin:			
Ampisilin-sulbaktam:			
Aztreonam:			
Gentamisin:			
İmipenem:			
Levofloksasin:			
Meropenem:			
Nitrofurantain:			
Ofloksasin:			
Piperasilin:			
Piperasilin-tazobaktam:			
Sefazolin:			
Sefepim:			
Sefotaksim:			
Seftazidim:			
Seftriakson:			
Sefuroksim sodyum:			
Siprofloksasin:			
Tobramisin:			
Trimetoprim-sülfametoksazol:			
ACİNETOBACTER / PSEUDOMONAS:	<u>DUYARLI</u>	<u>ORTA DUYARLI</u>	<u>DİRENÇLİ</u>
Amikasin:			
Ampisilin-sulbaktam:			
Aztreonam:			
Gentamisin:			
İmipenem:			
Meropenem:			
Mezlosilin:			
Ofloksasin:			

Piperasilin:			
Piperasilin-tazobaktam:			
Sefaperazon-sulbaktam:			
Seftazidim:			
Siprofloksasin:			
Tobramisin:			
STAPHYLOCOCCUS:	<u>DUYARLI</u>	<u>ORTA DUYARLI</u>	<u>DİRENÇLİ</u>
Ampisilin-sulbaktam:			
Eritromisin:			
Gentamisin:			
Klindamisin:			
Ofloksasin:			
Sefazolin:			
Siprofloksasin:			
Teikoplanin:			
Trimetoprim-sülfametoksazol:			
Vankomisin:			
Metisilin:			
STREPTOCOCCUS:	<u>DUYARLI</u>	<u>ORTA DUYARLI</u>	<u>DİRENÇLİ</u>
Eritromisin:			
Klindamisin:			
Kloramfenikol:			
Levofloksasin:			
Penisilin:			
Trimetoprim-sulfametoksazol:			
Vankomisin:			
ENTEROCOCCUS:	<u>DUYARLI</u>	<u>ORTA DUYARLI</u>	<u>DİRENÇLİ</u>
Nitrofurantoin:			
Penisilin:			
Siprofloksasin:			
Tetrasiklin:			
Vankomisin:			

7- Tedavi ve klinik takip

Antibiyotik	Doz	Gün	Başlama	Bitiş	Toplam süre

Toplam tedavi süresi		Ampirik <input type="checkbox"/>		Etkene yönelik <input type="checkbox"/>	
Tedavi sonrası ateşin düşme zamanı					
Tedavi sonucunun değerlendirilmesi					
Şifa					
ÜSİ'nuna bağlı olmayan ölüm					
ÜSİ'nuna bağlı ölüm					