

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**ÜROLOJİ KLİNİĞİNDE ÜRİNER İNFEKSİYON ETKENİ
OLAN KLEBSİELLA SPP VE ESCHERİCHİA COLİ
İZOLATLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE KLONAL
YAYILIMIN ARAŞTIRILMASI**

EMEL DERİN

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. GÖKHAN AYGÜN**

**MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ABD/MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL- 2010

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

01 / 06 / 2010

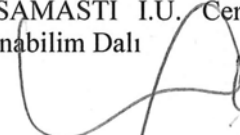
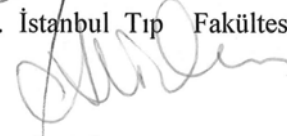
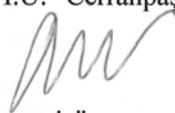
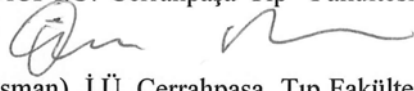


Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : MİKROBİYOLOJİ
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☒ Doktora ☐
Anabilim Dalı : MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Tez Sahibi : Emel DERİN
Tez Başlığı : ÜROLOJİ KLİNİĞİNDE ÜRİNER İNFEKSİYON ETKENİ OLAN KLEBSIELLA SPP. VE ESCHERİCHİA COLİ İZOLATLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE KLONAL YAYILIMIN ARAŞTIRILMASI
Sınav Yeri : MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Sınav Tarihi : 24 / 05 / 2010

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. Mustafa SAMASTI İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 
2. Prof. Dr. Ali ÖNER İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 
3. Prof. Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 
4. Prof. Dr. Ömer KÜÇÜKBASMACI İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 
5. Doç. Dr. Gökhan AYGÜN (Danışman) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

EMEL DERİN

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hoşgörüsünü hiç esirgemeyen Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, değerli hocam Prof. Dr. Mustafa SAMASTI 'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadar olan süreçte değerli vaktini ve bilimsel desteğini sunan, sevgisini, ilgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim değerli danışman hocam Doç. Dr. Gökhan AYGÜN'e teşekkür ederim.

Eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım; Prof. Dr. Müzeyyen MAMAL TORUN'a, Prof. Dr. Kemal ALTAŞ'a, Prof. Dr. Yaşar BAĞDATLI'ya, Prof. Dr. Arif KAYGUSUZ'a, Prof. Dr. Bekir Sami KOCAZEYBEK'e, Prof. Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ'ye, Prof. Dr. Ömer KÜÇÜKBASMACI'ya, Doç. Dr. Hrisi BAHAR'a, Doç. Dr. Kenan MİDİLLİ'ye ve Yrd. Doç. Dr. Erdal POLAT'a teşekkür ederim.

Aynı şekilde öğrenciliğim süresince bilgisini, desteğini ve ilgisini esirgemeyen Dr. (Ph.D.) Mustafa ASLAN'a teşekkür ederim.

Moleküler biyolojik çalışmaları yapan, İnönü Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç Dr Barış OTLU ve çalışma arkadaşlarına teşekkür ederim.

Her zaman sevgisi, ilgisi ve yardımlarıyla yanımda olan sevgili dostum Nida KÜÇÜK'e teşekkürlerimi sunarım.

Desteği, güveni, sabrı ve sevgisi ile her zaman yanımda olan değerli dostum Msc. Biyolog Gonca YEŞİLYURT'a teşekkür ederim.

İlgisini, sevgisini ve sonsuz desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Veteriner Hekim Ferdi ALGUR'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili annem Sevda DERİN'e, babam Haluk Fikret DERİN'e, kardeşim Seda DERİN'e, anneannem Fehime GÖKÇEN'e ve büyükbabam Celalettin GÖKÇEN'e çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 4923/2010

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN	ii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları	3
2.1.1. Tanım ve Etkenler:	3
2.1.2. Klinik Tablolar	4
2.1.3. Patogeneze	5
2.1.4. Tanı	6
2.1.4.1. Mikroskopik İnceleme	6
2.1.4.2. İdrar Kültürü	7
2.2. Hastane enfeksiyonları ve üroloji kliniğinde gelişen üriner enfeksiyonlar	8
2.3. Etkenler	10
2.3.1. Escherichia coli cinsi bakteriler	10
2.3.2. Klebsiella cinsi bakteriler	11
2.3.3. Etkenlerin direnç durumu	12
2.4. Beta-laktam Antibiyotikler	13
2.4.1. Penisilinler	14
2.4.2. Sefalosporinler	14
2.4.3. Monobaktamlar	15
2.4.4. Karbapenemler	15
2.4.5. Beta-Laktamaz İnhibitörleri	15

2.4.6. Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları.....	16
2.4.7. Beta-laktamazların Etki Mekanizması	16
2.4.8. Beta-laktamazların sınıflandırılması	16
2.5. Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamazlar (GSBL).....	17
2.5.1. GSBL'lerin Epidemiyolojisi	18
2.5.2. Direncin Saptanması	19
2.5.2.1. Tarama Testleri	22
2.5.2.2. Doğrulama Testleri.....	22
2.5.2.3. Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu.....	22
2.5.2.4. Çift Disk Sinerji Yöntemi	23
2.5.2.5. Klavulanik asit İçeren Kombinasyon Disklerinin Kullanımı	23
2.5.2.6. E-test	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Gelen Klinik Materyallerden E.coli ve Klebsiella spp. İzolasyonu	25
3.2. Suşların Tanımlanması.....	27
3.3. Disk Difüzyon Yöntemi	27
3.4. GSBL Doğrulanması.....	28
3.5. Karbapenamaz Araştırılması.....	29
3.6. Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) Yöntemi	30
3.6.1. İzolatların hazırlanması.....	30
3.6.2. İzolatların agaroz gömülmesi	30
3.6.3. Agaroz içindeki bakterilerin parçalanması	31
3.6.4. Bakteri lizisinden sonra agaroz kalıpların yıkanması	31
3.6.5. Elektroforez.....	33
3.6.6. Sonucun gözlenmesi ve analizi	33
3.7. İstatistik Değerlendirmesi	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	43
KAYNAKLAR	49
FORMLAR.....	58
ETİK KURUL KARARI.....	59
ÖZGEÇMİŞ	60

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: Komplike olmayan üriner sistem infeksiyon etkenleri

Tablo 2-2: Komplike üriner sistem infeksiyonlarında etkenler

Tablo 2-3: Endemik ve epidemik hastane infeksiyonlarında enfeksiyon tipi dağılımı

Tablo 2-4: GSBL saptama yöntemleri

Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri

Tablo 3-2: Suşların Tigesiklin ve Kolistin değerlendirme kriterleri

Tablo 4-1: Üroloji kliniğinden gönderilen örneklerde üreyen etkenler

Tablo 4-2: Ürolojiden gönderilen örneklerin sonuç tablosu

Tablo 4-3: Üretilen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları

Tablo 4-4: Üretilen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının Tigesiklin, Colistin ve Fosfomisin duyarlılık oranları

Tablo 4-5: Üretilen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının E-test MİK50 ve MİK90 sonuçları

Tablo 4-6: GSBL varlığı yönünden risk faktörleri

Tablo 4-7: GSBL (+) ve (-) *E.coli* izolatlarında farklı grup antibiyotiklere direnç durumu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1-2: Klavulanik asit içeren disklerle GSBL saptanması

Şekil 3-3: Çalışmamızda GSBL oluşturan suşlardan bir örnek görüntüsü

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ADTS: Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu

AK: Amikasin

AMC: Amoksisilin-Klavulanik asit

AMP: Ampisilin

ATM: Aztreonam

CAZ: Seftazidim

CAZ/CLA: Seftazidim-Klavulonik asit

CDC: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Önleme Merkezi

CIP: Siprofloksasin

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute

COL: Kolistin

CPD: Sefpodoksim

CRO: Seftriakson

CTX: Sefotaksim

CTX/CLA: Sefotaksim-Klavulonik asit

CXM: Sefuroksim

ÇDSY: Çift Disk Sinerji Yöntemi

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EDTA: Etilendiamin Tatraasetik asit

FEP: Sefepim

FOS: Fosfomisin

GN: Gentamisin

GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz

İMP: İmipenem

KOB: Koloni Oluşturan Birim

MİK: Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu

MRSA: Metisilin Dirençli S.aureus

NF: Nitrofurantoin

PBP: Penisilin Bağlayan Protein

Pcmb: p-chloromercuribenzoate

PFGE: Pulsed Field Gel Electrophoresis

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RE: Restriksiyon enzimi

SD: Standart sapma

SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol

TIG: Tigesiklin

TZP: Piperasilin Tazobaktam

ÜSİ: Üriner sistem infeksiyonları

ÖZET

Derin E. Üroloji Kliniğinde Üriner İnfeksiyon Etkeni Olan Klebsiella spp ve Escherichia coli İzolatlarında Antibiyotik Direnci ve Klonal Yayılımın Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2010.

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) özellikle Üroloji Kliniklerinde gelişenler komplike, bazen hastanelerde kazanılan sorunlu infeksiyonlardır. Escherichia coli ve Klebsiella spp. hastane ve toplum kaynaklı infeksiyonlarda en sık etkenlerdir. Bu türlerin Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) sentezlemesi, ÜSİ için önemli bir seçenek olan kinolonlara karşı gelişen direnç, son yıllarda saptanan karbapenemazlar önemli sorunlara yol açmaktadır. Çalışmamızda Nisan 2009- Mart 2010 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na, Üroloji Anabilim Dalı servis ve polikliniklerinden gönderilen 1139 idrar örneği çalışılmış, idrar örneklerinden izole edilen, 135 Escherichia coli ve 24 Klebsiella spp. suşu ileri incelemeye alınmıştır. GSBL varlığı E.coli izolatlarının 24'ünde (% 17.7) ve Klebsiella spp. izolatlarının 4'ünde (% 16.6) saptanmış, kinolon direnci E.coli için % 28, Klebsiella spp. için % 38 bulunmuş karbapenemaz varlığı hiçbirinde saptanmamıştır. Risk faktörü yönünden form doldurulan E.coli üreyen 66 olguya ait formlar incelenmiş GSBL varlığı konusunda; cinsiyet, taş, tümör, üriner sistemde darlık, nörolojik bozukluk, üriner sistem operasyonu, son bir yılda başka operasyon, diyabet, kemoterapi, sonda uygulaması, son bir yılda üriner sistem infeksiyon hikayesi, tekrarlayan infeksiyon ve son üç ayda antibiyotik kullanımı araştırılmış olup bu faktörlerden herhangi biri anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır. Klonalite çalışmasında E.coli izolatlarında bir genotipin (genotip 11) altı olguda saptanması dikkat çekmiş fakat bu hastalarda ortak epidemiyolojik ilişki saptanmamıştır.

Bu bulgular direncin yayılımında dirençli bir etkenin klonal yayılımının katkısı olabileceği ve GSBL direnci ile başa çıkmakta antibiyotik kısıtlamaları geliştirmek yanında dirençli klonların yayılımını önleyecek farklı politikalar geliştirmek gerektiğini de düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, risk faktörü, GSBL, antibiyotik direnci

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 4923/2010

ABSTRACT

Derin E. Antibiotic sensitivities and clonality of *Klebsiella* spp and *Escherichia coli* isolated from urinary system infections in urology clinic. İstanbul University, Institute of Health Science, Microbiology and Clinical Microbiology Department. Master thesis. İstanbul 2010.

Urinary tract infections (UTI), especially ones that developed in urology wards, are amongst complicated health care related infections. *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. are usually the most frequent pathogens. Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) production, fluoroquinolone resistance and finally carbapenem resistance cause serious problems. A total of 1139 urine samples sent to Cerrahpasa Medical Faculty Microbiology and clinical microbiology laboratories from the urology department was included in our study between April 2009-March 2010. Of the pathogens isolated, 135 *Escherichia coli* and 24 *Klebsiella* spp. were further evaluated. ESBLs were detected in 24 (17.7%) *Escherichia coli* and 4 (16.6%) *Klebsiella* spp., fluoroquinolone resistance was detected in 28% of *Escherichia coli* and 38% of *Klebsiella* spp. and none of the strains were resistant to carbapenems. Sixty-six forms filled out in order to establish risk factors for ESBL production were evaluated and no statistical significance was shown with regard to sex, kidney stone, tumor, urinary obstruction, neurologic disease, urinary system procedure, any operation in the last year, diabetes, chemotherapy, urinary catheter, history of urinary tract infection in the preceding year, recurrent urinary tract infections and antibiotic use during the last 3 months. Although occurrence of an *E. coli* isolate (genotype 11) in 6 patients attracted attention in typing studies, no epidemiological relation was detected between patients.

These findings suggest that clonal spread may be factor in spread of resistance. In order to overcome resistance by ESBL production, policies to prevent spread of resistant clones should also be implemented besides antibiotic restriction.

Key Words: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, risk factors, ESBL, antibiotic resistance.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 4923/2010

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), en sık karşılaşılan infeksiyonlardan biri olup, yaygın antibiyotik kullanımını gerektiren infeksiyon hastalıkları arasında yer alırlar (1). Bu enfeksiyonlarda en sık rastlanan etkenler *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp gibi Gram-negatif bakteriler ve *Staphylococcus saprophyticus*, enterokok, grup-B streptokok gibi Gram-pozitif bakterilerdir (2,3). Komplike olgularda ise bu etkenler yanında *Pseudomonas aeruginosa* gibi dirençli etkenler, kandidalar etken olarak karşımıza çıkabilmektedir (4). Hastanemizde üroloji polikliniğinde izlenen hastalara ait örneklerde 2001 yılına ait toplam 2305 örnek değerlendirilmiş 465’inde (% 20.1) anlamlı üreme saptanmış, bunların 12’sinde polimikrobiyal etken üretilmiştir. En sık belirlenen etkenler sırasıyla *E.coli* (% 53.4), *Klebsiella* spp (% 9.2), *Pseudomonas aeruginosa* (% 7.7), *Enterobacter* spp (% 6.4) ve *Pseudomonas* spp (% 5.8) olarak bulunmuştur (5).

Günümüzde antibiyotiklere duyarlılıkların farklılıklar gösterebilmesi ayrıca ÜSİ tedavilerinin çok defa ampirik olarak başlatılması, etkenlerin antibiyotiklere duyarlılıklarının bilinmesini önemli kılmaktadır. Özellikle ÜSİ’larda önemli bir seçenek olan kinolon grubu antibiyotiklere karşı gelişen direnç, bir sorun olarak gündeme gelmiştir (3,6). Ayrıca Gram-negatif patojenlerin beta-laktam antibiyotiklere karşı olan direncinde, özellikle *E.coli* ve *Klebsiella* spp izolatlarında, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturma en önemli direnç sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (7,8,9). Bakteriler bu grup antibiyotiklere en sık beta-laktamaz enzimi üreterek direnç geliştirirler. Bu enzimler kromozal veya plazmid kökenli olabilir ve kolayca yayılabilirler. GSBL’ler Gram-negatif bakterilerde bulunan, plazmid ile yayılan, sefalosporinler ve aztreonam karşı gelişen dirençten sorumlu olan enzimlerdir (10). GSBL üreten kökenlerde infeksiyon riski; uzun süre hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde bulunma, venöz katater vb. gibi çeşitli girişimler ve geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotik kullanımı gibi bazı faktörlerle artmaktadır (7,11). Son yıllarda özellikle Yunanistan’da enterik bakterilerde artan oranlarda karbapenemaz kaynaklı karbapenem dirençleri dikkati çekmektedir (12).

Özellikle üroloji klinikleri üriner infeksiyonların sık rastlandığı birimler olarak dikkati çekmektedir. Burada gelişen dirençli bakteri infeksiyonlarında risk faktörleri ve bu dirençli bakterilerin yayılımı konusunda net bilgiler bulunmamaktadır. Bu ünitelerde girişimlere bağlı salgınlar tanımlansa da en sık rastlanan etkenler olan GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* spp bakterilerinin yayılımları net olarak anlaşılamamıştır (13,14,15).

Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı servis ve polikliniklerindeki hastalar incelenmiştir. Bu hastalardan gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp cinsi bakteriler rutin kullanılan antibiyotiklere direnç yanında, GSBL, karbapenemaz varlığı yönünden de araştırılmıştır. GSBL (+) saptanan bakterilerde klonal yayılım Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE) yöntemiyle araştırılmıştır. Ayrıca üreme saptanan hastalarla ilgili veriler formlar doldurularak belirlenmiş, GSBL yönünden risk faktörleri tanımlanmıştır.

Bu çalışma sonunda bu hasta grubunda ampirik tedavi konusunda en uygun yaklaşımın belirlenmesi, dirençli bakterilerin yayılımında süreçlerin saptanması ve bu etkenlerle gelişen infeksiyonların yayılımının en aza indirilmesi için bir yaklaşım geliştirilebilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları

2.1.1. Tanım ve Etkenler:

Semptomatik ÜSİ hekime en sık başvurduran, ciddi maliyetlere neden olan enfeksiyonlardır. ÜSİ'lerinde etkenler çoğunlukla bakteriler olup, nadiren virüsler ve mantarlar da sorumlu olabilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonlarının % 95'den fazlası tek bir bakteri ile gelişmektedir (1,2,3). Ancak nozokomiyal enfeksiyonlarda pek çok mikroorganizma etken olabilmektedir. Üriner sistem enfeksiyonları komplike eden durumlar olmadığında genellikle hızla tedaviye yanıt veren enfeksiyonlardır. Komplike ÜSİ denildiğinde üriner sistemde darlık, tümör, kateter varlığı ya da idrar akımının yeterince olmayışı, rezidü idrar kalışı anlaşılır. Ayrıca erkelerde, genelde çocukluk çağında gelişen ÜSİ komplike olgular olarak tanımlanır. Bunların dışında diabet, immunsupresyon, gebelik, altta yatan kronik hastalıklar da komplike edici faktör olarak tanımlanır (4,16).

Komplike olmayan sistit ve piyelonefritlerin % 80'inden fazlasında *Escherichia coli* etkindir. (Tablo 2-1). Koagülaz negatif stafilokoklar genellikle kontaminan olarak kabul edilmekle birlikte, *Staphylococcus saprophyticus* özellikle genç kadınlarda etken olabilmektedir. Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp. ve diğer gram-negatif bakterilerin sıklığının artmasına karşın, bu grupta *E.coli*'ye en sık rastlanır (Tablo 2-2) (4).

<u>Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyon etkenleri</u>	
Escherichia coli	% 80
Staphylococcus saprophyticus	% 10- 15
Klebsiella pneumoniae	% 3
Proteus mirabilis	% 2

Tablo 2-1: Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında etkenler (4)

<u>Komplike üriner sistem infeksiyonları etkenleri</u>	
Escherichia coli	% 30
Enterekoklar	% 20
Pseudomonas spp.	% 20
Koagülaz negatif stafilokoklar	% 15
Klebsiella pneumoniae	% 5
Proteus mirabilis	% 4

Tablo 2-1: Komplike üriner sistem infeksiyonlarında etkenler (4)

Hastane kaynaklı ÜSİ'lerinde *E.coli* yine % 50 oranında ilk sırayı alırken bunu *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* türleri, *P.aeruginosa*, *Providencia* spp., *Enterococcus* spp. izler (4, 16,17).

2.1.2. Klinik Tablolar

ÜSİ arasında en sık rastlanan basit sistittir. Genelde kadınlarda ortaya çıkar ve bazen tekrarlama eğilimi taşıyabilir. Asemptomatik bakteriüri ise klinik bulgu olmadan idrar kültüründe anlamlı üreme varlığı ile tanımlanır. Ancak gebelik, üriner sistem girişimi gibi özel durumlarda tedavi ihtiyacı olmaktadır (18).

ÜSİ bazen sadece alt üriner sistemi bazen de hem alt hem üst üriner sistemi tutabilir. Üst ÜSİ denildiğinde piyelonefrit ve böbrek apseleri akla gelmektedir. Bu tablolar arasında tıp pratiğine en fazla yansıyanı akut piyelonefrittir. Akut piyelonefrit, bir sendromdur ve yan ağrısı, ateş, dizüri ve sık idrara çıkma ile birlikte seyreder (19).

ÜSİ yeni veya yeniden olabilir. Yeniden olanlar yineleme (relaps) veya yeni infeksiyon (reinfeksiyon) biçiminde gelişebilir. Yineleme aynı bakterinin oluşturduğu, reinfeksiyon ise farklı bakterinin oluşturduğu bakteriüridir. Reinfeksiyon yeni bir mikroorganizma tarafından oluşturulan yeni bir infeksiyondur. Yineleme ise tedavi öncesi saptanan etkenin yeniden infeksiyon oluşturmastır (18).

Kronik piyelonefrit tanımlaması son derece zordur ve birçok bilim adamı farklı yorumlamalar getirmektedir. Bazı araştırmacılar kronik piyelonefrit için böbrekte enfeksiyona bağlı patolojik değişimleri esas kabul etmektedir. Ancak, kronik üriner sistem obstrüksiyonları, analjezik nefropatisi, hipokalemik nefropati, damarsal hastalıklar ve ürik asit nefropatisi gibi patolojik değişim etkenlerinin ayırd edilmesi gerekmektedir. Çünkü, patolojik tanımlama enfeksiyon veya diğer nedenleri birbirinden ayırtetmede yeterli değildir (19).

Piyelonefritin en önemli akut komplikasyonu papiller nekrozdur. Çoğunlukla diabetes mellitus, üriner sistem tıkanıklıkları (taş, tümör vb.), orak hücreli anemi ve analjezik kullanımı ile birliktelik gösterir (18,19).

Böbrek içi (intrarenal) apseler ya bakteremiden sonra yada ciddi akut piyelonefrit komplikasyonu olarak oluşmaktadır. Apseler, böbrek ve böbrek çevresi dokularda yerleşim gösterirler. İntrarenal apselerin en önemli etkeni *Staphylococcus aureus*'tur ve yaklaşık olguların %90'ından sorumludur. Metastatik enfeksiyon biçiminde oluşur. Perinefritik apseler, renal parankimden veya kan yoluyla gelen mikroorganizmaların böbreği çevreleyen yumuşak dokuda depolanması sonucu oluşur. En önemli etkenler *Escherichia coli*, *Proteus* türleri ve *S. aureus*'tur. Olguların % 25'i polimikrobiyaldir ve % 20-40 oranında bakteremi vardır (20).

2.1.3. Patogenez

Bağırsak dışı *E.coli* enfeksiyonlarından en sık rastlanana idrar yolu enfeksiyonlarıdır (sistit,piyelonefrit) (21). İdrar yolu enfeksiyonları erişkinlerde ve kadınlarda daha sıktır; insidens yaşa paralel olarak artar. Gebelik, böbrek veya idrar yolu taşı, üreter darlığı, prostat hipertrofisi gibi idrar akışını zorlayan nedenler idrar yolu enfeksiyonunu arttırır. Prostat hipertrofisi olan erkeklerde bu nedenle sistit ve piyelonefrite sık rastlanır. Ayrıca idrar akımını zorlaştıran böbrek veya idrar kesesi taşı, sonda uygulaması, anatomik bir darlık gibi nedenlerde enfeksiyon riskini arttırır. *E.coli* idrar yollarına asenden, hematojen veya lenfojen yolla erişir (3, 18).

Asendan yol toplumda özellikle kadınlar için önemlidir. Kadınlarda kısa üretranın dış ucunda kolonize olan *E.coli*, üretraya basınç ile (örneğin cinsel temas) kolayca idrar kesesine geçebilir. Hematojen bulaşma yenidoğanlarda ve diğer kişilerde kolisepsis sonucu görülür. Kalın bağırsak lenf dolaşımı ile idrar kesesi lenf dolaşımı arasındaki ilişki lenfojen bulaşmaya yol açar. Örneğin kabızlık gibi bir durumda kalın

bağırsak lenfine girebilen *E.coli* idrar kesesine ulaşip infeksiyon meydana getirir. *E.coli* ile idrar yolu infeksiyonlarına hastanelerde de sık rastlanır; sonda veya diğer invaziv aletlerin uygulanması asendan infeksiyon olasılığını çok arttırır (3,18).

2.1.4. Tanı

2.1.4.1. Mikroskopik İnceleme

ÜSİ laboratuvar tanısında ilk adım idrarın mikroskopik incelemesidir. Orta akım idrarında lökosit kamarasıyla yapılan sayımda mm³'te en az 10 lökosit bulunması anlamlı piyüri olarak kabul edilir. Daha az güvenilir olan diğer bir yöntem ise temiz alınmış orta akım idrar örneğinin dakikada 2000 devirde beş dakika santrifüj edildikten sonra sedimentin büyük büyütmede incelenmesidir, her sahada 5-10 lökosit görülmesi piyüri karşılığıdır. İdrarın hacmi, santrifüj hızı, süresi gibi etkenlerden dolayı bu yöntemin standardizasyonu oldukça güçtür. Piyüri nonspesifik bir bulgudur, her zaman enfeksiyonu göstermez. Hatta infeksiyon olmaksızın piyüri oldukça sık görülmektedir. Mikroskopik veya bazen belirgin hematüri görülebilmektedir (hemorajik sistit). İdrarda eritrosit varlığında taş, tümör, vaskülit, glomerulonefrit ve renal tüberküloz gibi diğer hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (2,3,6).

Piyüri için hızlı tarama testi olarak kullanılan lökosit esteraz testinin sensitivite ve spesifitesi idrarın mm³'ünde 10 ve daha fazla lökosit varlığında artmaktadır. Bu nedenle ÜSİ semptomları ve negatif lökosit esteraz testi olan hastalarda idrar, mikroskopik inceleme ve kültür ile değerlendirilmelidir (3,22)

İdrar örneğinin bakteri varlığı açısından incelenmesi tanıda en fazla kullanılan testlerden birisidir. Az miktarda bakteri boyalı ve santrifüjlü preparatlarda saptanabilir. Temiz alınmış, santrifüj edilmemiş Gram boyası ile boyanmış orta akım idrar örneğinin. X1000 büyütmede incelenmesinde tek bir bakterinin görülmesi, idrarın mililitresinde 100.000 veya daha fazla bakteri varlığını göstermektedir (3,22).

İdrarda bakteriürinin saptanmasında hızlı indirekt yöntemler de vardır. Bu testlerin önemli bir bölümü idrarda nitritin varlığını belirlemeye yönelik olup, çoğu zaman yalancı negatif sonuçlar vermesinden dolayı yeterince güvenilirlikleri yoktur. Çok sayıda örneği hızlı bir şekilde incelemek amacıyla hızlı otomatize tarama testleri de vardır (3,22)

2.1.4.2. İdrar Kültürü

Mesanedeki idrar sterildir ve üretra distali ve periüretral alanda bulunan flora bakterileri genelde idrara bulaşabilmektedir. Temiz alınmış orta akım idrar örneğinin kantitatif ekiminin kontaminasyon ile infeksiyonu ayırabildiği kabul edilmektedir. İnfeksiyonu olan hastaların idrarında genellikle 100.000 koloni oluşturan birim (KOB) /ml bakteri mevcuttur. Ancak semptomatik sistiti olan genç kadınların yaklaşık üçte birinde çok daha az sayıda üropatojen etken saptanabilmektedir. Rehberler semptomatik hastalarda çok daha az sayıda üropatojen üremesini de anlamlı saymaktadır (3,18).

İdrar örneği temiz orta akım idrarı, sonra veya suprapubik aspirasyonla toplanabilir. Günlük pratikte en çok tercih edilen temiz orta akım idrarıdır. Temizlikte su ve sabun önerilir, özellikle kadınlarda temizliğin önden arkaya doğru yapılması gerekmektedir. Bilinç değişikliği, nörolojik veya ürolojik nedenlerden dolayı koopere olunamayanlarda sonda ile idrar alınması gerekebilmektedir. Rutin tekniklerle tanı konmasının zor olduğu, infeksiyon-kontaminasyon ayrımının yapılamadığı, uygun idrar örneğinin elde edilemediği durumlarda nadiren suprapubik aspirasyon yapılabilir (3).

Akut başlayan idrara sık çıkma, sıkışma hissi ve dizüri şikayeti olan çoğu kadınlarda eğer anlamlı bir üreme saptanamaması durumuna akut üretral sendrom denir. Sistit semptomları gösteren genç kadınların dörtte biri ila üçte birinde idrarda ya daha düşük sayıda üropatojen saptanır ya da anlamlı üreme saptanamayabilir. Bu tabloya piyüri ile birlikte *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalum*'un sebep olduğu infeksiyonlar ya da infeksiyon dışı durumların (kimyasal, travmatik, fizyolojik, allerjik) sebep olduğu düşünülmektedir. Dizüri yakınması olan kadın hastalarda ayırıcı tanıda sistitin yanısıra vajinit ve üretrit de akla gelmelidir. Ancak semptomlar ve klinik bulgular ayırıcı tanıyı yapmada çok güvenilir değildir. Bakteriyel üriner enfeksiyonlar daha akut başlangıçlıdır, ciddi dizüriye idrara sık çıkma eşlik eder, suprapubik ağrı, hematüri ve piyüri bulunur. Üretritlerde (klamidyal, gonokokal veya mikoplazmal) dizüri öyküsü daha uzundur, yeni cinsel eş öyküsü vardır, idrara sık çıkma, sıkışma hissi eşlik edebilir, piyüri bulunur. Vajinitlerde dizüri yavaş başlangıçlıdır, eksternal olarak hissedilir, idrara sık çıkma, sıkışma hissi bulunmaz, sıklıkla vajinal akıntı vardır, piyüri bulunmaz (3,23).

2.2. Hastane infeksiyonları ve üroloji kliniğinde gelişen üriner infeksiyonlar

Hastanede gelişen infeksiyonlar yanında girişim sonucu gelişen ÜSİ de saptanabilmektedir. Üroloji kliniklerinde en sık ÜSİ nedeni olan uygulama sonda uygulaması olarak belirlenmiştir. Sondanın kalış süresinin infeksiyonlarla ilişkisi tam olarak saptanmamıştır Hastane infeksiyonları arasında ÜSİ en sık rastlanan infeksiyonlardandır. Nozokomiyal ÜSİ'nin hastane infeksiyonları içindeki oranı; Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde % 21-49, Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde % 35, İbn-i Sina Hastanesi'nde % 21, Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi'nde ise % 26.2 olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla ülkemizde her yıl binlerce kişi nozokomiyal ÜSİ'dan etkilenmektedir. Bugün Amerika'da ÜSİ en önemli sağlık sorunları arasındadır ve bu nedenle infeksiyonun önlenmesi büyük önem kazanmıştır (4,24).

Enfeksiyon Tipi	Endemik	Epidemik
Üriner Sistem İnfeksiyonları	38	10
Cerrahi Yara İnfeksiyonları	27	9
Pnömoni	16	12
Cilt İnfeksiyonları	6	11
Bakteriyemi	4	16
Menenjit	1	6
Hepatit	1	12
Gastroenterit	1	17

Tablo 2-2: Endemik ve epidemik hastane infeksiyonlarında enfeksiyon tipi dağılımı (%) (4)

Hastanede gelişen (nozokomiyal) ÜSİ tanısında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Önleme Merkezi (CDC)'nin tanımları kullanılmaktadır. Bu tanımlar semptomların varlığını temel olarak almaktadır (25,26).

Semptomatik ÜSİ:

Kriter-1: Ateş (> 38 C) , sıkışma hissi, pollaküri, dizüri ya da suprapubik hassasiyet bulgularından en az biri bulunan hastada pozitif idrar kültürü (idrar kültüründe >100.000 koloni/ml üreme olması ve en çok iki tür bakteri üremesi)

Kriter-2: Ateş (>38 C), sıkışma hissi, pollaküri, dizüri ya da suprapubik hassasiyet bulgularından en az ikisi bulunan hastada aşağıdakilerden en az birinin bulunması:

- “Dipstick” testinin lökosit esteraz ve/veya nitrat için pozitif olması,
- Piyüri (> 10 lökosit/ml idrar veya santrifüj edilmemiş idrarın büyük büyütmesinde > 3 lökosit),
- Santrifüj edilmemiş idrarın Gram yaymasında bakteri görülmesi,
- Miksiyon yolu ile alınmamış en az iki idrar kültüründe >100 koloni/ml aynı üropatojenin (gram-negatif bakteriler veya *Staphylococcus saprophyticus*) üremesi
- Üriner sistem infeksiyonunda etkili bir antibiyotik alan hastada tek bir üropatojen mikroorganizmanın (gram-negatif bakteriler veya *S.saprophyticus*) < 100.000 koloni/ml üremesi,
- Doktorun üriner sistem infeksiyon tanısı koyması,
- Doktorun üriner sistem infeksiyonu için uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması.

Bir kateterin üretraya sokulup- çıkarılmasında % 1-20 arasında değişen oranlarda infeksiyon riski olduğu dört gün ve üzerindeki sürelerde takılı kalan kateterli hastaların yaklaşık yarısında bakteriüri geliştiği bildirilmektedir. Hastaneye yatan hastaların yaklaşık % 15-25’inde üriner kateter uygulandığı, hatta yoğun bakım ünitelerinde bu oranın % 75, % 90’na ulaştığı bildirilmektedir. Kateter ile ilgili olarak bakteriüriyi arttıran nedenler arasında; kateterizasyon süresi, aseptik olmayan şartlarda kateter takılması, drenaj torbasının mikrobiyal kolonizasyonu, diğer bir alanda aktif

infeksiyonun varlığı, diabetes mellitus, malnütrisyon, antibiyotik kullanılmaması, kadın hasta, cerrahi müdahale, kateter bakımındaki hatalar, idrar miktarını ölçmek için kateter uygulanması yer almaktadır (24, 27).

Üroloji kliniğinde gelişen ÜSİ genelde komplike infeksiyonlardır. Üroloji kliniklerinde en sık uygulanan girişimlerde beklenen ÜSİ olasılıkları farklıdır. Örneğin bu olasılık transuretral prostat rezeksiyonunda % 5-10, transrektal prostat biyopsisinde % 5-10, üreterorenoskopi ve şok dalgası ile taş kırılması girişimlerinde ise % 4-25 olarak belirlenmiştir (28). Üroloji kliniğinde hastane kaynaklı ÜSİ konusunda Avrupa ve Asya 'da 194 merkezde yapılan ve 6033 hastayı kapsayan çalışmada hastaların % 10-14'ünde hastane kaynaklı ÜSİ saptandığı ve en sık saptanan infeksiyonların asemptomatik bakteriüri, sistit, piyelonefrit ve ürosepsis olarak sıralandıkları saptanmıştır (29). Çalışmanın başka bir ayağında ise etkenler incelenmiş ve en sık etken olarak *E.coli* saptanmıştır. Etkenlerdeki direnç oranları ise merkezler arasında belirgin farklı olarak bulunmuştur (30).

Ayrıca üroloji kliniklerinde uygulanan girişimlerde girişime bağlı ÜSİ salgınları da olduğu gösterilmiştir. Bu salgınlarda genelde etkenler *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp gibi çevrede bulunabilen alet ve sıvıları kontamine edebilen etkenler olmaktadır (13, 31).

2.3. Etkenler

2.3.1. Escherichia coli cinsi bakteriler

Escherichia coli, *Enterobacteriaceae* cinsinden olan aerob fermentatif sporsuz Gram-negatif çomaklardır. Tüm *Enterobacteriaceae* üyesi bakteriler gibi bunlarda da sitokrom oksidaz enzimi yoktur yani oksidaz negatiftir. Glikozdan asit ve gaz oluştururlar. Katalaz ve indol testleri pozitif, Voges-Proskauer testi negatiftir. H₂S ve üreaz oluşturmazlar. Peritrih kirpiklerle (flagella) hareketli bir bakteridir fakat hareketsiz (kirpiksiz) suşlara da sık rastlanır. *E.coli*'nin hareketsiz, laktozu fermente etmeyen, glikozdan gaz oluşturmayan suşları atipik suşlar olarak kabul edilir. *E.coli* insanlarda ve hayvanlarda kalın bağırsak florasının bir üyesi olmakla birlikte gerek gastrointestinal sistem gerekse ekstraintestinal sistem infeksiyonlarında da etken olabilir (21, 32,33).

Escherichia coli peptonlu su, jeloz gibi zenginleştirilmemiş besiyerlerinde fakültatif olarak ürer. Optimal üreme 37 °C’de ve oksijen varlığında olur. Bu koşullarda logaritmik üreme fazında bakteri 20 dakikada ikiye bölünebilir. MacConkey gibi seçici besiyerlerinde *E.coli* güzel ürer. MacConkey besiyerinde laktozu fermente ettiğinden kırmızı renkte, safrayı presipite ettiğinden etrafında zon oluşturan koloniler oluştururlar. Laktozu fermente etmeyen *E.coli* suşları MacConkey jelozunda şeffaf koloniler oluştururlar (21,32,33).

2.3.2. Klebsiella cinsi bakteriler

Klebsiella cinsindeki bakteriler, *E.coli* ile kıyaslandığında genellikle daha kısa ve kalındır. Kirpik oluşturmaz ve hareketsizdir. *Klebsiella* spp metabolik olarak aktif bakterilerdir. Asit ve gaz oluşturur, glikoz, laktoz, sakkaroz ve maltozu fermente ederler. Üreyi hidrolize eder; pozitif Voges-Proskauer deneyi verir. Sitratı ürerler. H₂S oluşturmazlar; oksidaz ve ornitin dekarboksilaz negatiftir. *Klebsilla oxytoca* indol oluşturmaz ile *Klebsiella pneumoniae*’den ayrılır. *Klebsiella* suşları jeloz, kanlı jeloz, MacConkey gibi besiyerlerinde fakültatif olarak ürer. Optimal üreme 37 °C’de olur. Sıcaklığa birçok *Enterobacteriaceae* cinsinden daha duyarlıdır ve 55°C’de 30-45 dakika ısıtmak öldürücüdür (32, 33)

Klebsiella bakterileri doğada cansız ortamda ve hayvanların floralarında oldukça yaygındır. Sağlıklı kişilerin derisinde, üst solunum yollarında ve kalın bağırsağında düşük oranlarda bulunur. Üst solunum yollarında bulunuşu için % 10, dışkıda bulunuşu için % 30 gibi oranları verilebilir. Buna karşılık hastanelerde yatan hastanelerde yatan hastalarda hem kolonizasyon oranı, hem bakteri sayısı süratle artar. Bu artışta antibiyotik kullanımının büyük payı vardır. Hastanelerde erişkinlerin dışkısında *Klebsiella* sıklığı % 50’yi, çocuklarda ise % 90’ı geçer. Bu nedenle toplumda seyrek görülen *Klebsiella* infeksiyonlarına hastane infeksiyonu olarak çok sık rastlanır. Çeşitli direnç mekanizmaları ile beta-laktamlar dahil birçok antibiyotiğe dirençli olması, ayrıca kuruluğa ve dış koşullara direnci hastane ortamında çabucak yayılmasına ve vücut direnci kırık hastalarda infeksiyon oluşturmaya yol açar (32,33).

2.3.3. Etkenlerin direnç durumu

Ülkemizde izole edilen *Klebsiella* suşlarının tamamı ve *E.coli* izolatlarının çoğu ampisiline dirençli bulunmakta ve *Enterobacteriaceae* içinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturarak direnç en çok *E.coli* ve *Klebsiella* cinsinde rastlanmaktadır. Ülkemizde kinolonlara direnç giderek artış göstermekte , karbapenem direnci ise çok seyrek rastlanan bir bulgu olarak dikkati çekmektedir. Mümkünse her olguda tedavinin, duyarlılık deneyleri yapılarak planlanması gerekir (34, 35).

E.coli ve *Klebsiella* gibi enterik basiller toplum ve hastane kökenli infeksiyonların en sık etkenleridir. Tedavide kullanılan; üçüncü kuşak sefalosporinler de dahil bata-laktam antibiyotikler, kinolonlar ve karbapenemler dahil tüm dünyada ve ülkemizde bu antibiyotiklere karşı direnç sorunu giderek artmaktadır. Beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin *Klebsiella* ve *E.coli*'de en yaygın nedeni kromozomal beta-laktamazların aşırı salgılanması yanında GSBL üretilmesidir. GSBL(+) bakteriler karbapenem ve sefamisin dışındaki tüm beta-laktamlara dirençli duruma gelmektedir. GSBL'lerin çoğu TEM, SHV ve CTX-M enzimleridir ve sayıları giderek artmaktadır. Özellikle CTX-M cinsi enzimler en sık rastlanan enzimler olarak dikkati çekmektedir (36). Enzimlerin dağılımı ve direnç oranları coğrafi dağılım farkı gösterdiği gibi hastane, servislere ve hasta gruplarına göre de farklı olabilir. GSBL enzimlerinin genetik kontrolü plazmidlerle sağlandığı için bu enzimlere bağlı direncin bakteriler arasında yayılması kolay olmaktadır. Özellikle ülkemizde de CTX-M 15 enzimi üreten bazı virülan *E.coli* kökenlerinin ciddi bir yayılımı olduğu hatta bu yayılımın toplum kökenli infeksiyon etkenlerinde de gerçekleştiği belirlenmiştir (37,38). Diğer yandan Türkiye'deki 13 merkezde hastane infeksiyonu etkeni bakterilerin direnç durumunu inceleyen HITIT 2 çalışmasının sonuçlarına göre merkezler arasında farklılıklar olmakla birlikte *E.coli*'de GSBL pozitifliği %42 (%20-77), *K.Pneumoniae*'de %41 (%11-77) olarak bulunmuş, direnç genleri polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılmış; blaCTX-M %94.3, blaTEM %58 ve blaSHV %51 olarak saptanmıştır (35). Enterik bakterilerde karbapenemlere karşı dirençten sorumlu metallo beta-laktamazlar, KPC karbapenemazlar veya sefamisine dirençten sorumlu CMY enzimleri gibi “yeni beta-laktamazlar” son yıllarda ortaya çıkmış ve sıklıkla GSBL ile birlikte bulunmaktadır (39,40).

Enterik bakterilerin karbapenem direnci çoğunlukla VIM ve IMP tipindeki metallobetalaktamaz ile olmaktadır. MBL genlerinin çoğu sınıf 1 integronların içinde gen kasetleri halinde plazmidlerde bulunmaktadır ve genellikle aminoglikozid direnç genleriyle birliktedir. Sınıf A beta-laktamazlardan karbapenemaz etkinliği genellikle ilk kez *K.pneumoniae*'dan izole edilmiş olan KPC ile ilişkilidir. Avrupa sürveyans sistemi verilerine göre enterik bakteriler içinde karbapenem direncinin en fazla görüldüğü bakteri *K.pneumoniae*'dır. ve karbapenemlere en yüksek direnç %46 ile Yunanistan kökenlerinde saptanmış, Türkiye izolatlarında ise bu oran %2.2 bulunmuştur (12, 41).

2.4. Beta-laktam Antibiyotikler

Günümüzde özellikle hastane infeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan antibakteriyel ajanlar beta-laktam grubu antibiyotiklerdir. Ancak bu durum bu gruba karşı gelişen direnci de arttırmaktadır. Bakteri hücre duvarının yapısında bulunan peptidoglikan tabakası mikroorganizmaya şekil verir ve bütünlüğünü sağlar. Beta-laktam antibiyotikler yapılarında bir beta-laktam halkası taşıyan ve hücre duvar sentezini engelleyen bakterisidal ajanlardır. Peptidoglikan zincirindeki pentapeptidlerin terminalinde yer alan D-alanil D-alanine yapısal benzerlikleri nedeniyle transpeptidasyon işlemini yürüten enzimlere [Penisilin Bağlayan Protein (PBP) – (transpeptidaz ve karboksipeptidaz)] bağlanarak bakteri hücre duvarında transpeptidasyonu engellerler, böylece peptidoglikan sentezini inhibe ederler. Beta-laktam antibiyotiklerin PBP ile reaksiyona girmelerinin nedeni kimyasal yapılarının D-alanil D-alanin molekülüne çok benzemesidir. D-alanil D-alanin molekülünün yerini alarak transpeptidasyonu engellemeleri sonucunda peptidoglikan sentezi bozulan bakteri ozmotik direnç kaybına uğrayarak ölür (42,43).

Beta-laktam antibiyotikler başlıca 5 grupta toplanırlar:

1. Penisilinler
2. Sefalosporinler
3. Monobaktamlar
4. Karbapenemler
5. Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulonat, sulbaktam, tazobaktam)

2.4.1. Penisilinler

Alexander Fleming tarafından, 1929 yılında *Penicillium notatum* suşundan izole edilmiştir. Bütün penisilinlerin temel yapısı bir beta laktam halkası, bir tiazolidin halkası ve bir yan zincir içerir (6-aminopenisilanik asit). Temel yapıya farklı yan zincirlerin eklenmesi sonucu antibakteriyel etki alanları ve farmakolojik özellikleri farklı birçok penisilin türeği elde edilir. Penisilinler beş grupta incelenir (44)

1. Doğal penisilinler (penisilin G, penisilin V)
2. Aminopenisilinler (ampisilin, amoksisilin, bakampisilin)
3. Karboksipenisilinler (tikarsilin, karbenisilin)
4. Üreidopenisilinler (azlosilin, piperasilin, mezlosilin)
5. Penisilinaza dirençli penisilinler (metisilin, oksasilin, nafsilin)

2.4.2. Sefalosporinler

Beta laktam halkası yanında penisilindeki beş üyeli tiazolidin halkası yerine sefalosporinlerde altı üyeli bir dihidrotiazin halkası içeren bileşiklerdir. Bu halkada fazladan bulunan karbon atomu nedeniyle üçüncü pozisyona yeni yan dalların eklenmesi yoluyla değişik türevler elde edilebilmiştir. Sefalosporinler de bakteri hücre duvarının peptidoglikan sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterirler. Kronolojik esasa dayanan ve bakterilere karşı etki spektrumundaki gelişmeyi de yansıtmaları yönünden pratik değeri olan sınıflandırma şu şekildedir (42,43):

1.Kuşak sefalosporinler: sefalotin, sefazolin, sefaloridin, sefalekssin, sefapirin, sefradin, sefadroksil, sefasetril, seftezol

2.Kuşak sefalosporinler: sefuroksim, sefoksitin, sefamandol, sefonisid, sefonarid, sefaklor, sefotiam, sefmetazol, sefotetan

3.Kuşak sefalosporinler: sefotaksim, seftizoksim, sefooperazon, seftriakson, moksolaktam, seftazidim, sefsulodin, sefmenoksim, sefpiramid

4. Kuşak sefalosporinler: sefepim, sefpirom

2.4.3. Monobaktamlar

Aztreonam klinik kullanımdaki tek monobaktamdır. Diğer beta-laktam antibiyotiklerden farklı olarak yapısında beta-laktam halkasına ekli başka bir halka bulunmaz. Sadece Gram-negatif bakterilere karşı etkinliği vardır. PBP3'e bağlanarak hücre duvar sentezini inhibe eder. Ancak Gram-pozitif ve anaerobik bakterilere karşı etkisizdir. Dar spektrumundan dolayı polimikrobiyal infeksiyonlarda tek başına kullanılmamalıdır (42,43).

2.4.4. Karbapenemler

Karbapenemler de PBP'lere bağlanarak hücre duvarı sentezini engellerler. Beta-laktam antibiyotikleri içerisinde en geniş etki spektrumlu gruptur. Klinik olarak önemli birçok Gram-pozitif ve Gram-negatif, aerob ve anaerob bakteriye karşı etkilidirler. Karbapenemler sentetik beta-laktam antibiyotiklerdir. Diğer beta-laktam antibiyotikler gibi bir beta-laktam halkası içerirler ancak altıncı pozisyonda trans bağlantılı bir hidroksietil yan zinciri varlığı ile diğer beta-laktamlardan ayrılırlar. Bu yapısal farkları nedeniyle metallo-beta-laktamazlar dışındaki beta-laktamaz enzimlerine son derece dayanıklıdır. Ancak *Stenotrophomonas maltophilia*, metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve *Enterococcus faecium*'u imipeneme dirençlidir (42,43).

2.4.5. Beta-Laktamaz İnhibitörleri

Beta-laktamaz inhibitörleri çok az antibakteriyel aktiviteye sahipken, beraber kullanıldıkları beta-laktam antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliklerini artırırlar. İlk defa 1981 yılında klinik kullanıma giren klavulanik asitten sonra, sulbaktam, tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri de geliştirilmiştir. Bu ajanların ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin gibi penisilin türevleri ile aynı preparat içinde birleştirilmesi ile beta-laktamaz salgılayan bakterileri de etki spektrumu içine alan ilaçlar geliştirilmiştir (42,43,45).

2.4.6. Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları

Beta laktam antibiyotiklere karşı direnç başlıca üç mekanizma ile gelişmektedir:

1. İlacın hedefine etkin konsantrasyonda ulaşmasının engellenmesi
2. Hedef PBP moleküllerinin değişmesi
3. Etken maddeyi inaktive eden beta laktamaz enzimlerinin üretimi

Bakterilerin en sık kullandıkları mekanizma enzimlerle inaktivasyon mekanizmalarıdır. Gram-negatif bakterilerde beta-laktamaz enzimleri sitoplazmik membran ile dış membran arasındaki periplazmik boşlukta yer almaktadır. Gram-pozitif bakterilerde dış membran tabakası bulunmamaktadır. Beta-laktamazlar hücre duvarındaki Gram-negatif bakterilerinkine göre çok daha kalın olan peptidoglikan tabakasına yapışık veya bakteri hücresi etrafında serbest olarak yer alırlar (46,47,48).

2.4.7. Beta-laktamazların Etki Mekanizması

Üç boyutlu yapıları ve aminoasit dizileri PBP'ler ile benzer olan beta-laktamaz enzimleri, beta-laktam grubu antibiyotiklerde bulunan beta-laktam halkasındaki amid bağını parçalayarak penisilin, sefalosporin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerin etkinliğini ortadan kaldırırlar. Hem Gram-negatif hem Gram-pozitif bakteriler tarafından üretilen beta-laktamaz enzimleri, başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere Gram-negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen dirençte en önemli mekanizmadır. Bu enzimlerin bir kısmı kromozom üzerinde kodlanırken bir kısmı plazmidler üzerinde kodlanmaktadır (49,50,51,52).

2.4.8. Beta-laktamazların sınıflandırılması

Beta-laktamaz enzimlerinin sınıflandırılmasında enzimlerin özelliklerini ve substrat profillerini temel alan çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Bugün en çok kabul gören sınıflandırmalar Bush-Jacoby-Medeiros ve Ambler sınıflandırmalarıdır.

Bush-Jacoby-Medeiros sınıflaması (53):

Bu sınıflamada beta-laktamazlar substrat profillerine ve inhibisyon özelliklerine göre dört major ve bazı alt gruplara ayrılır.

Grup 1: Klavulanik asit ile inhibe olmayan sefalosporinazlardan oluşur.

Grup 2: Hepsi klavulanat ile inhibe olan çeşitli enzimleri içerir.

Grup 3: Metallo-beta laktamazlardan oluşur, EDTA (etilendiamin tetraasetik asit) ve pCMB (p-chloromercuribenzoate) dışındaki inhibitörlerden etkilenmez.

Grup 4: Klavulanik asit ile inhibe olmayan penisilinazlardan oluşur.

Ambler sınıflaması (54):

Bu sınıflama bileşiklerin kimyasal yapıları esas alınarak yapılmıştır. Beta laktamazlar moleküler yapılarına göre aktif bölgelerinde serin aminoasiti veya çinko (Zn) atomu bulunmasına göre iki geniş gruba ayrılır. Ambler sınıflamasına göre bu grupların üyeleri dört sınıfa ayrılmaktadır.

Sınıf A beta-laktamazlar: Aktif bölgelerinde bir serin aminoasiti bulunur. Temel substratları penisilinlerdir. Çoğu plazmidlerle taşınırlar.

Sınıf B beta-laktamazlar: Aktif bölgelerinde çinkoya bağlı tiyol grubu bulunur. Metalloenzim yapısında olan bu bileşiklerin çoğu karbapenemaz özelliği taşımaktadır.

Sınıf C beta-laktamazlar: Aktif bölgelerinde serin aminoasiti bulunur. Kromozomal AmpC geni tarafından kodlandıkları için AmpC tipi enzimler olarak da adlandırılırlar. Esas olarak sefalosporinaz aktivitesine sahiptirler.

Sınıf D beta-laktamazlar: Serin proteaz yapısındadırlar ve oksasilini hidrolize ederler

2.5. Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamazlar (GSBL)

Klinik kullanıma 1980'li yıllarda giren “genişlemiş spektrumlu” sefalosporinlerin özellikle nozokomiyal kökenli Gram-negatif infeksiyonlarda yaygın biçimde kullanımı bu antibiyotiklere karşı bakterilerin etkili enzimler üretmelerine yol açmıştır. Direnç gelişen antibiyotikler içinde sefotaksim, seftriakson ve seftazidim ve aztreonam başta gelmektedir. Çoğu GSBL, enterik Gram-negatif bakterilerin klasik plazmid kökenli beta-laktamazları olan TEM-1, TEM-2 ve SHV-1'den köken alır.

Köken alınan ana enzimin moleküler yapısındaki aminoasitlerden bir ila dördünün yerine farklı aminoasitlerin gelmesi sonucu GSBL'ler oluşur. Enzimin yapısında meydana gelen bu değişiklik, enzim-substrat ilişkisinin sağlandığı aktif bölgede yeni bir modellenmeye yol açarak geniş spektrumlu sefalosporinlerin ve aztreonamın da bu enzimlerin etki spektrumuna girmesini sağlamaktadır. GSBL'lerin büyük çoğunluğu Ambler'in moleküler sınıflamasına göre A sınıfında yer alır. Beta-laktamazların biyokimyasal özelliklerinin ön planda tutulduğu Bush-Jacoby- Medeiros sınıflamasına göre ise GSBL'ler 2be, 2e ve 2d alt gruplarına sokulmaktadır. Bu enzimler en sık *Klebsiella* spp. ve *E.coli* suşları tarafından üretilseler de *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Shigella dysenteriae* ve *P. aeruginosa* gibi diğer Gram-negatif bakteriler tarafından da üretilbilirler (49,55,56).

GSBL üreten suşlarla gelişen sporadik hastane salgınları, bazı hastanelerde ciddi sorunlara neden olmaktadır. Özellikle çok sık beta-laktam antibiyotik kullanımının selektif baskısı altında, burada tedavi gören hastaların solunum ya da sindirim sistemlerinde bu enzimleri üreten bakteri kolonizasyonları görülmektedir (50,57).

2.5.1. GSBL'lerin Epidemiyolojisi

GSBL sentezleyen bakteriler dünyanın değişik ülkelerinde hastaneye yatan hastalarda farklı sıklıkta sorun olarak ortaya çıkabilmektedirler. Ülkemizdeki hastanelerin çoğunda GSBL sentezleyen *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatları ciddi birer infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Avrupa'da farklı ülkelerin yoğun bakımlarından elde edilen izolatlarda GSBL sentezleyen *K. pneumoniae* suşları ortalama % 25 sıklığında saptanmıştır. Bu oran ülkemizdeki izolatlarda % 60'a varan oranlara çıkabilmektedir. GSBL sentezleyen *E.coli* için bu rakam daha düşük olup, yaklaşık % 13-36 arasında rakamlar bildirilmiştir. Bu rakamlar dünyanın farklı yöreleri arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Örneğin yakın zamanda yayınlanan uluslararası bir çalışmada GSBL sentezleyen *K. pneumoniae* en sık (% 45) Güney Amerika ülkelerinden bildirilmiştir. Aynı oran Güneydoğu Asya'da % 25, ABD'de ise % 8 olarak saptanmıştır (49,50,58,59).

Hastane de GSBL riski, geniş spektrumlu antibiyotik (özellikle 3.kuşak sefalosporin) kullanmak, uzun süreli hastane kalış, yoğun bakım ünitesinde yatış, invaziv girişimler, altta yatan ağır hastalık, parenteral beslenme, cerrahi girişim, serviste

diğer bir hastada GSBL (+) olma durumlarında ortaya çıkar. Toplum kökenli GSBL riski ise, daha önce antibiyotik kullanımı (ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporin, penisilin), kinolon kullanımı, daha önce hastanede yatış, ileri yaş, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, üriner sisteme girişim gibi durumlarda ortaya çıkar (49,50,60).

2.5.2. Direncin Saptanması

Beta-laktamaz üretim fenotipini baz alan testlerden hiçbirisi gram-negatif bakterilerin klinik izolatları arasında GSBL'yi %100 sensitivite de ve spesifite de tespit edemez. Bu nedenle etkilenen antibiyotiklere azalmış duyarlılık GSBL göstergesi olarak kabul edilir. GSBL üreten suşlar bazı genişlemiş spektrumlu beta-laktam ajanlara duyarlı gibi gözükseler de MİK değerlerinde inokulum etkisi görülür. İnokulum etkisi; GSBL üreten mikroorganizmaların bakteri sayısının yüksek olduğu durumlarda direnç düzeylerinin de yükseldiğini açıklayan bir tanımdır. Önerilen inokulum düzeylerinde (5×10^5 bakteri/ml) MİK değerleri küçüktür, ancak inokulum bir infeksiyon bölgesinde olduğu gibi 10^7 'ye çıkarıldığında MİK değerlerinde 100-500 kat yükselme görülmektedir. Bu nedenle in vitro testlerde duyarlı gibi görülseler de GSBL yapan bakterilerin etken olduğu infeksiyonlarda beta-laktam kullanımından kaçınılmalıdır (49,50,61,62).

GSBL üreten etkenlerle, infekte hastalara karbapenemler dışındaki geniş spektrumlu beta-laktam ajanların uygulanması genel olarak tedavi başarısızlığıyla sonuçlanmaktadır. Aslında bakterilerde GSBL pozitiflik oranının bildirilenden çok daha yüksek olması gerektiği in vitro testlerle tüm GSBL'lerin saptanamadığı bilinmektedir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında gerçekleştirilen işlemler arasında, üzerinde en çok tartışılan ve sürekli güncellemeyi gerektiren konuların başında antimikrobiyal duyarlılık testleri gelir. Bunun bir nedeni, sürekli olarak geliştirilen ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarına sunulan yeni teknolojiler; diğer önemli bir nedeni ise tıptaki uygulamalara paralel olarak ortaya çıkan ve ciddi sorun oluşturan farklı direnç mekanizmalarını, doğru bir şekilde saptayabilme çabalarıdır. GSBL tanısında geleneksel duyarlılık testlerinde duyarlılık ve özgüllük problemi nedeniyle çok sayıda özel yöntem önerilmiştir. GSBL'lerin kültüre dayalı duyarlılık testleri ile saptanması, özel tekniklerin uygulanmasını gerektirmekte ve bu yöntemler her zaman GSBL varlığını belirleyememektedir. Bunlar arasında çift disk sinerji deneyi (ÇDSY) en kolay

ve en ekonomik yöntem olarak kabul görmektedir. Bu nedenle klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının bu tip enzimleri saptamak için geliştirilmiş standart tarama ve doğrulama testlerini uygulaması ve sonuçları doğru yorumlanması gerekmektedir (63,64,65,66).

Genel olarak uygulanabilen GSBL saptama yöntemleri Tablo 2-4'de gösterilmiştir.

Tablo 2 4: GSBL saptama yöntemleri (67)

YÖNTEM TİPİ	TEST ADI	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Fenotipik (Rutin)	Standard NCCLS yorum kriterleri	Kolaylıkla ve her laboratuarda uygulanabilir	GSBL her zaman "direnç" kategorisinde değildir.
	NCCLS doğrulama testleri	Uygulama ve yorum kolaydır	Duyarlılık oksiiimino sefalosporin seçimine göre değişir.
	ÇDST	Uygulama ve yorum kolaydır	ESBL'leri özgül değil, emek yoğun
	E test ESBL stripleri	Uygulaması kolay	Yorum her zaman kolay değildir, ÇDST kadar duyarlı değildir, çok pahalıdır
	Vitek 2 ESBL	Uygulaması kolay	Duyarlılık düşük veri tabanına bağlıdır
Genotipik (Moleküler)	DNA Propları	Gen ailesine özgül (örn: TEM, SHV)	Emek yoğun, ESBL dar spektrumlu ayrımı yapılamaz. TEM ve SHV türevleri ayrılamaz
	PCR	Uygulaması kolay Gen ailesine özgül	ESBL dar spektrumlu ayrımı yapılamaz. TEM ve SHV türevleri ayrılamaz
	Oligotiplendirme	Özgül TEM varyantları saptanır	Özgül oligonükleotid problemleri gerekir ,emek yoğundur.
	PCR-RFLP	Uygulama kolaylığı, spesifik nükleotit değişimleri saptanır	Nükleotid değişimlerinin restiksyon bölgesinde değişime yol açması gerekir.
	PCR-SSCP	Bazı SHV varyantlarını ayırmada kullanılır	Özel elektroforez koşulları gerektirir
	LCR	Bazı SHV varyantlarını ayırmada kullanılır	Çok sayıda öncül oligonükleotid gerektirir
	Nükleotid dizi analizi	Altın standart yeni enzimler saptanır	Teknik olarak özel cihaz gerektirir.

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute
PCR: Polimerase chain reaction
LCR: Ligase chain reaction

2.5.2.1. Tarama Testleri

GSBL saptamada bir ön tarama olarak, üçüncü kuşak sefalosporinlere veya aztreonama direnç veya azalmış duyarlılık aranmalıdır. Tarama testlerinde disk difüzyon veya dilüsyon yöntemleriyle sefotaksim, seftriakson, seftazidim, aztreonam veya sefpodoksim kullanılmaktadır. İnhibisyon zonu daralması veya MİK değerlerinin belirli sınırları aşması durumunda suş, GSBL pozitif olabilir. Bu beş indikatör antibiyotikten en az ikisinin kullanılması önerilse de, değişik GSBL'lerin substrat tercihleri farklı olduğundan, duyarlılık testinde farklı geniş spektrumlu beta-laktamların yer alması tarama testinin duyarlılığını arttırmaktadır. Böylece CTX-M tipi enzimler gibi belirgin bir substrat tercihi bulunan yeni enzimlerin saptanması kolaylaşmaktadır (68).

2.5.2.2. Doğrulama Testleri

GSBL varlığını doğrulamak için ikinci aşamada, bu enzimlerin bir başka özelliğinden yararlanılır: klavulanik asitle inhibe olma özellikleri. Tüm fenotipik doğrulama testleri klavulanik asit ve indikatör sefalosporin ve/veya monobaktam arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır. Ayrıca konfirmasyon testleri GSBL'lerin *K. oxytoca*'nın K1 beta-laktamazından ve beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmeyen, sefoksitin'e de dirençli olan AmpC tipi enzimlerden ayırt edilmesinde de önemlidirler (68,69).

2.5.2.3. Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu

Bakterilerin antibiyotiklere in vitro olarak duyarlılıklarını saptamada çok farklı yöntemler uygulanabilir, ancak önemli olan bu yöntemlerin standartlara uygun olmasıdır. Dünyada antibiyotik duyarlılık testlerinde standardizasyona gidilmesinin gerekli olduğu ilk kez 1950'lerde anlaşılmış ve 1959'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu konudaki ilk toplantı düzenlenmiştir. Aynı amaçla çeşitli ülkelerde ulusal komiteler oluşturulmuştur. Ülkemizde 1994 yılında Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu kurulmuştur (63).

Antibiyotik duyarlılık testlerini uygulamada, standardize edilmiş bir yöntemin kullanılmasının en önemli yararlarından biri, farklı laboratuvarlarda yapılmış olan test sonuçlarının karşılaştırılabilir olmasıdır. Antibiyotik direncinin günümüzde ulaştığı boyut, toplum kökenli ve nozokomiyal infeksiyon etkeni birçok bakteri için direnç paternlerinin belirlenmesi ve kümülatif verilerle direnç probleminin toplumsal boyutta dökümanite edilerek izlenmesi gereğini ortaya koymuştur. Bu tip surveyans çalışmaları, ancak standardize testler uygulanarak yürütülebilir Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), GSBL üreten suşların rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde sefalosporinlere duyarlı görünseler bile bütün sefalosporinler, penisilinler ve aztreonama dirençli olarak bildirilmesini önermektedir. Yanlış GSBL pozitif bildirimler, günümüzde en etkili ve en önemli tedavi seçeneği olan karbapenemlere karşı direnç gelişimine, maliyet artışına, aynı zamanda yanlış negatif bildirimler ise tedavi başarısızlığına yol açacaktır (70,71,72).

2.5.2.4. Çift Disk Sinerji Yöntemi

Tüm laboratuvarlarda uygulanabilen kolay bir test olarak öne çıkmaktadır. Standart disk difüzyon önerilerine uygun olarak hazırlanan Mueller-Hinton agar plağının ortasına bir amoksisilin-klavulanik asit diski (AMC: 20/10µg) ile etrafına 20–30 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO), sefotaksim(CTX), sefpodoksim (CPD) veya aztreonam (ATM) yerleştirilir. Antibiyotik disklerine ait inhibisyon zonunun amoksisilin+klavulanik asit yönünde genişleme olması veya diskler arasındaki bölgede bir inhibisyon alanının gözlenmesi GSBL varlığına işaret eder. Kolaylığına karşın bu testin duyarlılığı %100 değildir ve yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Enzim miktarına ve tipine göre diskler arası mesafenin değiştirilmesi gerekebilmektedir. Örneğin, GSBL üretiminin fazla olduğu veya AmpC tipi enzim üretimi ile birlikte olduğunda uzaklığın 20mm'ye indirilmesi duyarlılığı arttırmaktadır (72,73,74).

2.5.2.5. Klavulanik asit İçeren Kombinasyon Disklerinin Kullanımı

Ticari olarak bulunan sefotaksim/klavulonik asit (30µg/10µg) ve seftazidim/klavulonik asit (30µg/10µg) kombine diskleri kullanılır. 0.5 Mc Farland bunalıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonu yayılan Mueller Hinton agar plaklarına klavulonik asit içeren ve içermeyen sefotaksim ve seftazidim diskleri yerleştirilir. Yirmidört saat 35°C - 37°C'lik etüvde inkübasyondan sonra klavulonik asit içeren ve

içermeyen disklerin etrafındaki inhibisyon zonları ölçülerek karşılaştırılır. Kombinasyon diskleri etrafındaki inhibisyon zonu, klavulanik asit içermeyen disk etrafındaki inhibisyon zonuna kıyasla 5 mm veya daha genişse, izolat GSBL üretimi açısından pozitif kabul edilir (71,72,75).



Şekil 2-1: Klavulanik asit içeren disklerle GSBL saptanması (çalışmamızdan)

2.5.2.6. E-test

E-test artan konsantrasyonlarda antibiyotik, taşıyıcı şeritler boyunca emdirilmiştir. Bu stripler disk difüzyon yönteminde olduğu gibi hazırlanan ve ekim yapılan petrilere yerleştirilir. İnkübasyondan sonra elips seklinde bir zon elde edilmektedir. Bu zonun plastik stribi kestiği noktada okunan rakam o suş için, o antibiyotik MİK değerini verir. GSBL saptamada kullanılan E-test striplerinin bir ucunda seftazidim (TZ), diğer ucunda seftazidim ve klavulanik asit (TZL) içerecek şekilde hazırlanmıştır. Benzer şekilde sefotaksim (CT), sefotaksim + klavulanik asit (CTL) içeren stripler de bulunmaktadır. TZ ve TZL (veya CT ve CTL) MİK değerlerinin birbirleriyle oranları 8 kat ve daha fazla bulunması GSBL varlığını gösterir. Uygulama ve değerlendirme kolaylığına karşın, enzimatik aktivitesi düşük olan GSBL'leri saptamada güçlük bulunması, ayrıca maliyetin yüksek olması bu yöntemin rutin kullanılmasını kısıtlamaktadır (71,72,75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Nisan 2009- Mart 2010 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na idrar kültürü tetkiki isteğiyle Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı poliklinik ve servisinden gönderilen tüm idrar örnekleri dahil edilmiştir.

Tüm idrar örnekleri aynı kişi tarafından değerlendirilmiştir. Örnekler Chromagar Orientation (BD, USA) besiyerine ekilip koloni renklerine göre tanımlanarak çalışılmış, her örnekten Gram boyama yapılmış ve anlamlı üreme olarak kabul edilen ve tek etkenli üremeler olarak izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp türü bakteriler ileri incelemelere alınmıştır (76) Üreyen bakterilerde CLSI M100-S19 önerilerine göre disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir (66).

3.1. Gelen Klinik Materyallerden E.coli ve Klebsiella spp. İzolasyonu

Materyal gönderilen hastalardan;

- 1- Yaş
- 2- Cinsiyet
- 3- Servis/Poliklinik hastası olduğu
- 4- Şikayetleri
- 5- Önceden konulmuş bir tanı olup olmadığı
- 6- Operasyon geçirip geçirmediikleri
- 7- Sonda uygulaması varsa süresi
- 8- Antibiyotik alıp almadıkları
- 9- Altta yatan bir hastalıklarının olup olmadığı
- 10- Daha önce böyle bir infeksiyon geçirip geçirmediikleri sorularak klinik bilgi alındı (Form)

ÜROLOJİ HASTALARINDA ÜRİNER İNFEKSİYON ARAŞTIRMA FORMU

Hasta Adı /Soyadı:

Protokol NO:.....

Yaş: Cinsiyet :

Tarih:

SERVİS ☐

POLİKLİNİK ☐

TANI :

ÜRİNER SİSTEMDE TAŞ ☐ TÜMÖR ☐ (Yeri:.....)

DARLIK ☐

NÖROLOJİK BOZUKLUK ☐

DİĞER BOZUKLUK:

ÜRİNER SİSTEM OPERASYONU : VAR ☐ (Tarih:) YOK ☐
LAPAROSKOPIK GİRİŞİM ☐

BAŞKA OPERASYON (SON 1 yıl) : VAR ☐ YOK ☐

BAŞKA HASTALIK/ UYGULAMA: Diabet ☐

Diyaliz ☐

Kemoterapi ☐

Radyoterapi ☐

Diğer:

ÜRİNER SONDA UYGULAMASI (Son 1 yıl) VAR ☐ YOK ☐ DEVAMLI ☐

ÜRİNER İNFEKSİYON HİKAYESİ (Son 1 yıl) VAR ☐

TEKRARLAYAN İNFEKSİYON ☐

YOK ☐

SON ÜÇ AYDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI VAR ☐

YOK ☐

İDRAR KÜLTÜRÜ	Tarih:
ÜREYEN ETKEN :	
AMP	
CXM	
CIP/NOR	
SXT	
CTX/CAZ	
İPM	
CN	
AK	
ESBL	
KARBAPENAMAZ	

Bu form, ürolojiden gelen ve GSBL direnci ayırt edilmeden *E.coli* ve *Klebsiella* spp. bakımından anlamlı üremesi olan hastalara çalışmanın amacı anlatılarak gönüllü olanlara dolduruldu.

3.2. Suşların Tanımlanması

Bakterilerin izolasyonu ve tanımlanmasında rutin yöntemler kullanılmıştır. Besiyerlerinde günlük kontrollerle üreme olup olmadığı kontrol edilmiştir. Kültürde üreyen mikroorganizmalar saflaştırıldıktan sonra bakterilerin; koloni özellikleri, karbonhidratlara etkileri, indol üretimi, ornitin ve sitrata etkisi, hareket, Voges-Proskauer deneyi ile asetoin oluşturmaları, oksidaz aktivitesi incelenerek tür tanımı yapılmıştır. Klasik yöntemler yeterli olmadığı durumlarda VITEK II (BioMérieux, France) sistemi ile etkenler tanımlanmıştır (77,78).

3.3. Disk Difüzyon Yöntemi

Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI M100-S19 kriterlerine göre değerlendirildi. Çalışmalarda ATCC 25922 *E.coli* kontrol suşu kullanıldı. Yirmidört saatlik taze kültür pasajlarından saf olarak elde edilen bakteri kolonileri deneylerde kullanıldı. Bu kolonilerden 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlanarak steril eküvyon ile önceden yüzeyi kurutulan Mueller Hinton agar plaklarına yayıldı. En çok 15 dakika içerisinde diskler yerleştirildi ve 35°C - 37°C'lik etüvde 24 saat inkübe edildi. Çalışmamızda incelenecek suşların antibiyotik duyarlılık durumlarının araştırılması amacıyla kullanılan diskleri gösteren tablo aşağıdadır.

Antibiyotik Diskleri	Firma
Ertapenem, İmipenem, Piperasilin-tazobaktam, Tigesiklin	Oxoid,Basingstone,UK
Gentamisin, Amikasin, Nitrofurantoin, Trimetoprim-sulfametoksazol, Fosfomisin, Siprofloksasin, Nalidiksik asit, Norfloksasin, Seftazidim, Sefotaksim, Sefuroksim, Sefepim, Sefoksitin, Ampisilin, Amoksisilin-klavulanik asit, Kolistin, Sefotaksim-klavulanik asit, Seftazidim-klavulanik asit	BBL Sensi-Disk,BD, USA

Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri

Antibiyogramların, 24 saatlik inkübasyondan sonra zon çapları CLSI standartlarına göre ölçülerek dirençlilik, orta derecede duyarlılık ve duyarlılık durumları kaydedildi. Tigesiklin (79), kolistin (80) duyarlılık sonuçları ilgili literatür ışığında değerlendirilmiştir (Tablo 3-2)

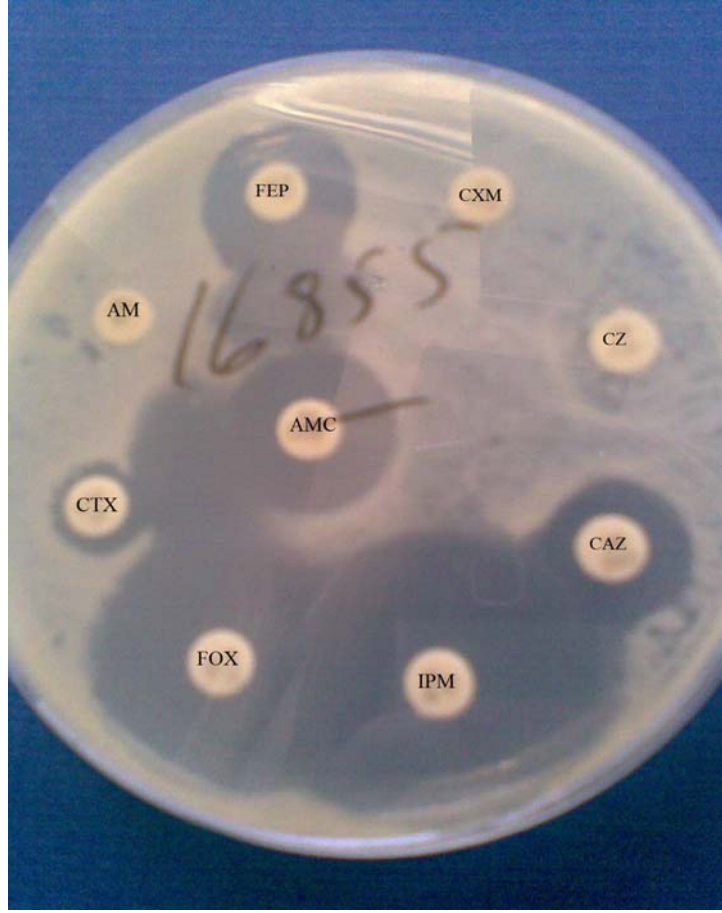
	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Tigesiklin	≥ 19 mm	16 – 18 mm	≤ 15 mm
Kolistin	≥ 14 mm	12 – 13 mm	≤ 11 mm

Tablo 3-2: Suşların Tigesiklin ve Kolistin değerlendirme kriterleri

Tigesiklin, fosfomisin, kolistin antibiyotiklerinin disk difüzyon testleri sadece GSBL (+) izolatları yapıldı. Sefoksitine duyarlı, üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli suşlar, ya da üçüncü kuşak sefalosporinlerde zon çapında daralma saptanan etkenler GSBL üretimi yönünden ileri incelemeye alındı.

3.4. GSBL Doğrulanması

Sefoksitine duyarlı, üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli suşlar, ya da üçüncü kuşak sefalosporinlerde zon çapında daralma saptanan etkenler GSBL üretimi yönünden ileri incelemeye alındı. Bu bakterilerle Amoksisilin-Klavulanik asit ile çift disk sinerji yöntemiyle zonlarda genişleme saptananlar ya da sefotaksim, sefotaksim klavulanat diski ile klavulanat diskinde zon çapında en az 5mm ve üzerinde genişleme saptanması GSBL varlığı olarak belirlendi (71,72,75).



Şekil 3-1: Çalışmamızda GSBL oluşturan suşlardan bir örnek

3.5. Karbapenamaz Araştırılması

GSBL saptanan bakterilerde karbapenamaz varlığı yönünden ileri inceleme yapıldı. Bu amaçla yirmidört saatlik taze kültür pasajlarından saf olarak elde edilen bakteri kolonilerinden 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlanarak steril eküvyon ile önceden yüzeyi kurutulan Mueller Hinton agar plaklarına yayıldı. Ardından E-Test aplikatörü ile her bir bakteri suşu için ayrı petrilere imipenem, ertapenem, imipenem/EDTA E-Test stripleri (Biodisk, Sweden) yerleştirildi. 35°C - 37°C'lik etüvde 24 saat inkübe edildi. Bu süre sonunda üretici firmanın önerileri doğrultusunda suşların MİK değerleri belirlendi. Strip etrafındaki elipsin sonucu MİK değeri olarak okundu. EDTA içeren E-testler ile diğerlerinin MİK değerleri karşılaştırıldı.

3.6. Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) Yöntemi

Bakterilerin klonal yayılımının araştırılması için PFGE yöntemi kullanılmıştır. Altyapı hazırlıkları çok uzun sürebileceği için çalışmamızın bu ayağı İnönü Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Doç Dr Barış Otlu ve ekibi tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Durmaz ve arkadaşlarının *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinin moleküler tiplendirmesinde kullandıkları ortak PFGE protokolü uygulanmıştır (81). Protokol aşağıda özetlenmiştir :

3.6.1. İzolatların hazırlanması

Saf kültür halinde üreyen koloniler plastik öze ile toplanarak, 1 ml hücre süspansiyon tamponu (HST) içinde süspanse edilir. Bakteri yoğunluğu yaklaşık McFarland 4 bulanıklığı olacak şekilde ayarlanır.

Hücre süspansiyonu, 2500 x g'de, 4°C'de, 15 dakika santrifüj edilir. Santrifüj sonrasında üstteki HST atılır.

Pelletin üzerine tekrar 1 ml HST eklenerek, kısa süreli vorteks yapılır.

3.6.2. İzolatların agaroz gömülmesi

HST içerisinde %2'lik düşük erime ısılı agaroz hazırlanır.

0.200 g düşük erime ısılı agaroz, 100 ml'lik balona konur. Üzerine 9 ml HST eklenir, yavaşça karıştırılarak agarın dağılması sağlanır.

Agaroz iyice çözülünceye kadar kısa süreli mikrodalgada tutma işlemi tekrarlanır.

Agaroz iyice çözüldükten sonra, balon 45-50°C'lik su banyosuna konulur.%10'luk sodyum dodesil sülfattan (50°C de ısıtılmış) 1 ml eklenerek iyice karıştırılır.

HST içinde hazırlanmış bakteri süspansiyonundan 200 µl ependorf tüplere aktarılır. Daha sonra 50°C'de tutulan ve içerisinde 200 µl düşük erime ısılı agaroz-SDS bulunan tüpe eklenir. Birkaç defa pipetaj yapılarak hücrelerin agaroz içinde homojen dağılması sağlanır.

Bekletilmeden, hücre-agaroz-SDS karışımından agaroz kalıbına 100 µl dağıtılır. Kalıplar, agaroz katılaşmaya kadar +4°C’de, 10 dakika bekletilir.

3.6.3. Agaroz içindeki bakterilerin parçalanması

Steril kapaklı 5 ml’lik tüplere, 0.5 ml hücre lizis solusyon-1 konulur.

6 ml hücre parçalama tamponu-1 (2.5 mg/ml lizozim, 1.5 mg/ml proteinaz K)
hazırlamak için:

proteinaz K (10 mg/ml)	→ 900 µl
lizozim (100mg/ml)	→ 150 µl
10X hücre parçalama tamponu-1	→ 600 µl
Distile su	→ 4350 µl

İçerisinde bakteri bulunan agaroz, kalıptan çıkarılarak hücre parçalama tamponu-1 içerisine yerleştirilir.

Çalkalamalı su banyosunda, 37°C’de 1 saat bekletilir

Hücre parçalama tamponu-1 dökülerek, yerine 0.5 ml hücre parçalama tamponu-2 konulur.

6 ml hücre parçalama tamponu-2 (400µg/ml proteinaz K) hazırlamak için:

proteinaz K (10 mg/ml)	→ 240 µl
hücre parçalama tamponu-2	→ 5760 µl

Çalkalamalı su banyosunda 55°C’de 2 saat bekletilir.

3.6.4. Bakteri lizisinden sonra agaroz kalıpların yıkanması

Lizis aşamasından sonra agaroz kalıbının katılaşması için tüpler buz içerisinde en az 15 dakika bekletilir.

Dikkatlice hücre parçalama tamponu-2 aspire edilir.

İçinde agaroz kalıp bulunan tüpe, 4 ml steril ultra saf sudan eklenerek, 50°C çalkalamalı su banyosunda 15 dakika bekletilir.

Su tamamen aspire edilir. Üçüncü maddede belirtilen su ile yıkama işlemi iki defa daha tekrarlanır. Su tamamen aspire edilir.

Daha sonra agaroz kalıpları üç defa (her biri 50°C’de 15 dakika olmak üzere), 4 ml TE tamponuyla yıkanır.

Böylece içinde saflaştırılmış DNA bulunan agaroz, restriksiyon enzimi ile kesime hazır hale getirilmiş olur.

Agaroz kalıpları içindeki DNA’nın restriksiyon enzimi (RE) ile kesilmesi:

E. coli ve *Klebsiella* spp için *XbaI* enzimi kullanılmıştır.

E.coli ve *Klebsiella* bakterilerinin DNA’sını içeren kalıpların *XbaI* RE ile kesimi: Her agaroz kalıbı için aşağıdaki karışım hazırlanır.

10x <i>XbaI</i> tamponu	→ 10 µl
<i>XbaI</i> enzimi (10 U /µl)	→ 2 µl
<u>steril ultra saf su</u>	<u>→ 88 µl</u>
Toplam hacim	→ 100 µl

Bu karışımın içerisine, enzimin tamponu ile yıkanmış agaroz kalıbı konulup, çalkalamalı su banyosunda 37°C’de 2 saat inkübe edilir.

Elektroforez jelinin hazırlaması ve kalıpların jele yüklenmesi:

0.5x TBE içinde 100 ml olacak şekilde %1’lik agaroz (pulsed-field certified agarose, Bio-Rad Laboratories) hazırlanır.

1 g “pulsed-field certified agarose” 200 ml’lik balona konur ve üzerine 100 ml 0.5 x TBE eklenir, yavaşça karıştırılarak agarın dağılması sağlanır.

Balonun ağzına alüminyum folyo kapatılarak mikrodalga fırında 60 saniye tutulur, çıkarılarak hafifçe karıştırılır, tekrar 15 saniye mikrodalga fırınında tutulur.

Agaroz iyice çözüldükten sonra, balon 45-50°C’lik su banyosuna konulur.

Agaroz dökülecek kaset hazırlanır, sızdırmaması için etrafı bantlanır. Su terazisi ile tamamen düzgün olduğu kontrol edilmiş bir zemine konulur.

RE ile kesilmiş olan agaroz kalıplarının her biri, 15 dişli tarağın dişlerinin uç kısmına (tarağın uç çizgisine tam paralel olacak şekilde) yerleştirilir. Tarağın iki kenar ve ortasındaki dişlerine kontrol suşuna ait kalıplar yüklenir.

Kurutma kâğıdı veya havlu ile agaroz kalıplarının etrafındaki sıvının fazlası alınır. Maksimum 5 dakika oda ısısında bekletildikten sonra, örnek konulan kısım DNA'nın yürüyeceği yöne gelmek kaydıyla, tarak agaroz dökülecek kaset içine yerleştirilir.

Su banyosundan çıkarılmış ve sıcaklığı yaklaşık 45-50°C (çok önemli) olan agaroz dikkatli bir şekilde hava kabarcığı oluşturulmadan kaset içine dökülür.

Oda ısısında 20–30 dakika katılaşmaya bırakılır. Tarak dikkatlice çıkarılır. İstenirse çukurlar %1'lik agarozla doldurulabilir.

Sonra, agaroz kasetinin çerçeveleri çıkarılır, tabla üzerindeki agaroz, içerisinde 1900–2000 mililitre 0.5x TBE tamponu bulunan PFGE tankına yerleştirilir.

3.6.5. Elektroforez

CHEF-DR II sisteminde (Bio-Rad Laboratories, Nazareth, Belgium) uygulanan elektroforez koşulları: Başlangıç vuruş süresi 5 sn, bitiş vuruş süresi 30 sn, vuruş açısı 120°, akım 6 V/cm², sıcaklık 14°C, süre 20 saat (TBE tamponu pH=8.0).

3.6.6. Sonucun gözlenmesi ve analizi

1. Elektroforezden sonra jel, 5 µg/ml etidyum bromür içeren 400 ml ultra saf su içine alınır. 20 dakika boyanır.

2. UV ışığı altında görüntülenir.

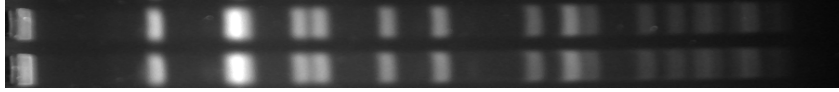
3. *Gel logic 2200 imaging system* (ayrım gücü: 1708x1280 pixel, Kodak Company, NY, USA) kullanılarak DNA bant görüntülerinin fotoğrafı çekilir. Resimler TIFF formatında kayıt edilir.

4. GelCompar II yazılım sistemi (version 6.0; Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgium) kullanılarak bant profilleri analiz edilir. “Unweighted pair group method with mathematical averaging (UPGMA)” kullanılarak PFGE profillerinin, denrogramı oluşturulur ve kümeleşme analizi yapılır. Bantlara bağlı “Dice” benzerlik

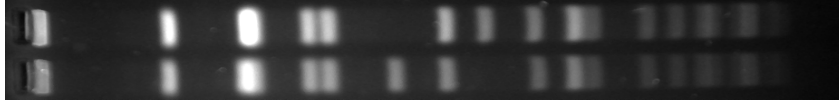
katsayısına göre suşlar arasındaki ilişki belirlenir. Benzerlik katsayısının hesaplanmasında bant ve profil toleransı, %1-1.5 olarak alınır.

5. Tenover ve ark (82) tarafından geliştirilmiş kriterler kullanılarak izolatlar aynı, yakın ilişkili, muhtemel ilişkili ve ilişkisiz olarak değerlendirilir.

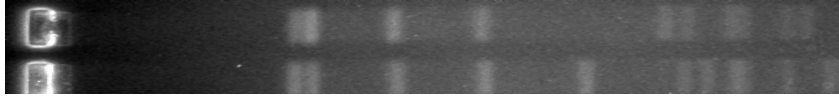
Aynı izolatlar: Aynı sayı ve boyutlarda bant içeren izolatlar için kullanılır. Bu izolatlar, genetik olarak farksız kabul edilir. Epidemiyolojik olarak ilişkilidir.



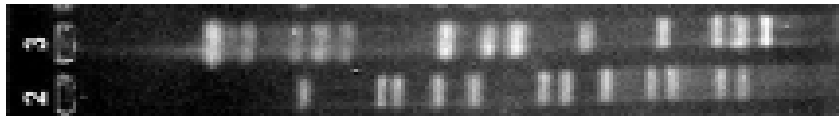
Yakın ilişkili izolatlar: Salgın suşu ile aralarında 2-3 bant farkı vardır. Büyük bir olasılıkla salgınla ilişkili suşlardır.



Muhtemel ilişkili izolatlar: Salgın suşları ile aralarında 4-6 bant farkı vardır. Muhtemelen salgınla ilişkilidirler.



İlişkisiz izolatlar: Aralarında ≥ 7 bant farkı olan suşlardır. Salgınla ilişkileri bulunmayan suşlardır.



3.7. İstatistik Değerlendirmesi

GSBL bulunması yönünden risklerin araştırılması için forma kaydedilen olgular SPSS programı kullanılarak ki kare-student-t Fisher Exact testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

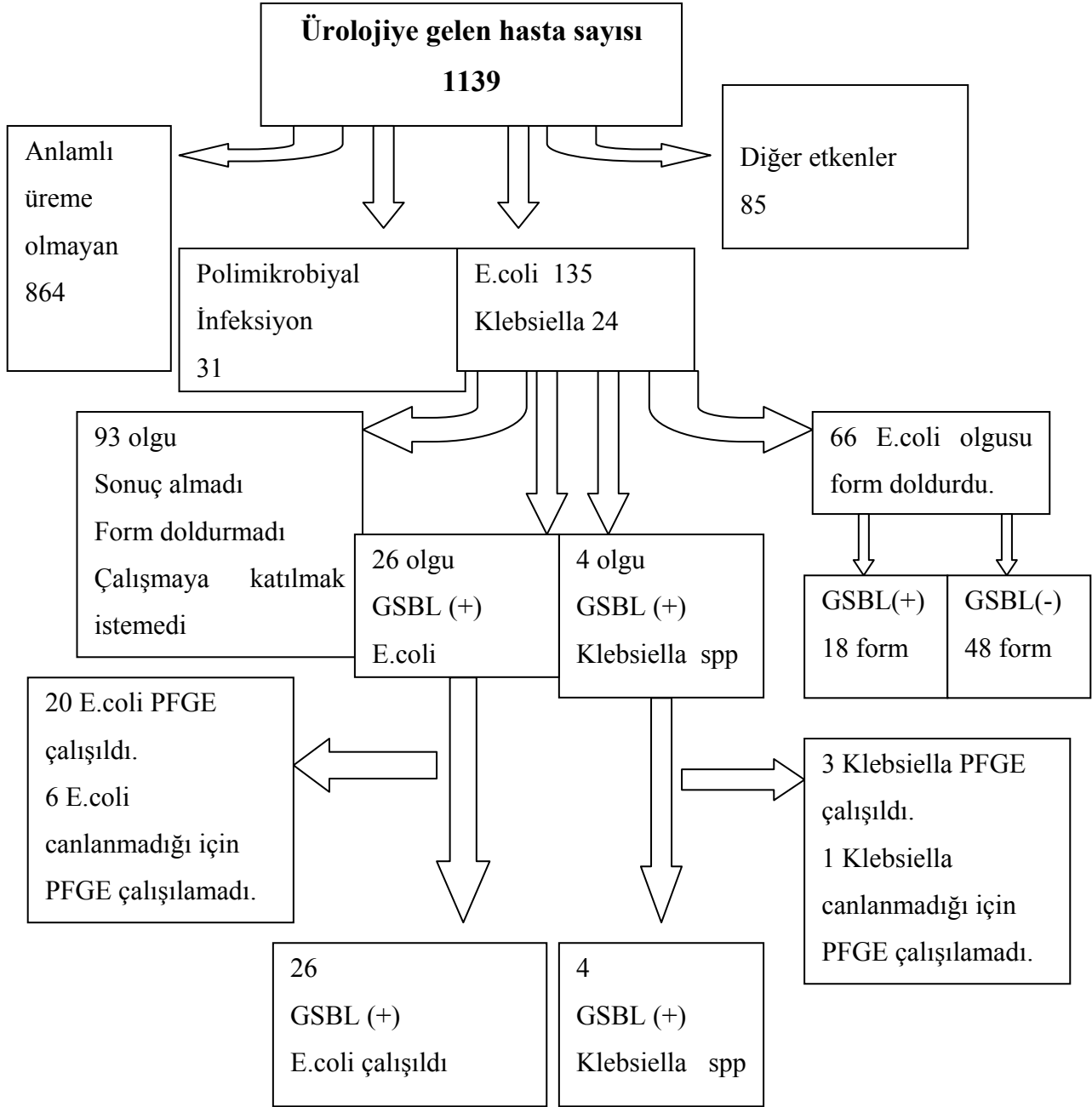
4. BULGULAR

Nisan 2009- Mart 2010 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'mıza idrar kültürü tetkiki istemiyle Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğinden 1139 örnek gönderilmiştir. Bu örneklerin 275'inde anlamlı üreme saptanmıştır. Üremeler tabloda gösterilmiştir.

Üreyen etken	Sayı
Escherichia coli	135
Klebsiella spp	24
Pseudomonas aeruginosa	33
Proteus spp	24
Enterobacter spp	19
Serratia spp	4
Candida spp	5
Polimikrobiyal	31

Tablo 4-1: Üroloji kliniğinden gönderilen örneklerde üreyen etkenler

İdrar örneklerinden saptanan 135 *E.coli* ve 24 *Klebsiella* spp raporları bekletilerek sonuç almaya gelen ve serviste yatan hastalardan form dolduruldu. Bu şekilde sonuç almaya gelen ve yeterli bilgiyi verebilen toplam 66 olgunun klinik bilgilerine ulaşılabildi. Bu olguların tümü *E.coli* üreyen olgulardı.



Tablo 4-2: Ürolojiden gönderilen örneklerin sonuç tablosu

	E.COLİ (n: 135)			KLEBSİELLA SPP (n: 24)		
	S(%)	I(%)	R(%)	S(%)	I(%)	R(%)
FEP	120(89)	4(3)	11(8)	18(73)	2(11)	4(16)
CXM	97(71)	2(1)	36(28)	16(65)	-----	8(35)
AMP	51(38)	2(1)	82(61)	-----	-----	24(100)
TZP	127(94)	2(1)	6(5)	23(96)	-----	1(4)
IMP	135(100)	-----	-----	24(100)	-----	-----
CAZ	124(92)	4(3)	7(5)	18(73)	2(8)	4(19)
CTX	107(79)	4(3)	24(18)	17(69)	1(4)	6(27)
AMC	97(72)	8(6)	30(22)	16(65)	-----	8(35)
SXT	82(61)	5(4)	48(35)	16(65)	-----	8(35)
NF	133(99)	-----	2(1)	20(81)	2(8)	2(11)
CIP	97(72)	-----	38(28)	14(58)	1(4)	9(38)
GN	94(70)	2(1)	39(29)	18(73)	-----	6(27)
AK	135(100)	-----	-----	24(100)	-----	-----

FEP:Sefepim, CXM:Sefuroksim, AMP: Ampisilin, TZP:Piperasilin-tazobaktam, IMP:İmipenem,
CAZ: Seftazidim, CTX:Sefotaksim, AMC:Amoksisilin-klavulanik asit, SXT:Ko-trimaksozol, NF:Nitrofurantoin,
CIP:Siprofloksasin, GN:Gentamisin, AK:Amikasin

Tablo 4-3: Üretilen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları (%)

Üretilen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları tabloda gösterilmiştir. Üremelerin içinde 26 / 135 *E.coli* (% 19.2) ve 4 / 24 *Klebsiella* spp (% 16.6) suşunda GSBL saptanmıştır. Bu etkenlerde yapılan karbapenamaz araştırması sonucunda hiç birinde karbapenamaz saptanmamıştır.

	E.COLİ (n: 26)			KLEBSİELLA SPP (n: 4)		
	S(%)	I(%)	R(%)	S(%)	I(%)	R(%)
TIG	26 (100)	-----	-----	4 (100)	-----	-----
COL	4 (16)	20 (77)	2 (7)	-----	4 (100)	-----
FOS	26 (100)	-----	-----	4 (100)	-----	-----

Tablo 4-4: Üretilen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının Tigesiklin, Colistin ve Fosfomisin duyarlılık oranları (%)

Yapılan E-Test yöntemi ile 26 *E.coli* suşunun Ertapenem için MİK50 değeri 0,032, MİK90 değeri 0,19 ; Imipenem için MİK50 değeri 0,19, MİK90 değeri 0,25 bulunmuştur. Dört *Klebsiella pneumoniae* suşu için Ertapenem MİK50 değeri 0,032, MİK90 değeri 0,064 ; Imipenem için MİK50 değeri 0,125, MİK90 değeri 0,25 bulunmuştur. EDTA sonuçlarının hepsi negatif çıkmıştır. Karbapenamaz varlığı saptanmamıştır.

	Imipenem MİK50	Imipenem MİK90	Ertapenem MİK50	Ertapenem MİK90
Escherichia coli	0,19	0,25	0,032	0,19
Klebsiella pneumoniae	0,125	0,25	0,032	0,064

Tablo 4-5: Üretilen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının E-test MİK 50 ve MİK 90 sonuçları

	Tüm hastalar (%)	GSBL (-) {n: 48} (%)	GSBL (+) {n: 18} (%)	P
Cinsiyet (K/E)	47 / 19	34 /14 (70.8 / 29.2)	13/5 (72.2 / 27.8)	0.584
Yaş Ortalaması	48.6 (SD±21.2)	45,88 (SD ±25,30)	52,44 (SD±19,53)	0,132
Taş varlığı	22 (33.3)	15 (31.3)	7 (38.9)	0.380
Tümör	3 (4.5)	2 (4.2)	1 (5.6)	0,622
Üriner sistemde darlık varlığı	5 (7.5)	2 (4.2)	3 (16.7)	0,120
Nörolojik Bozukluk	12 (18.1)	10 (20.8)	2 (11.1)	0,300
Üriner Sistem Operasyonu	31 (46.9)	20 (41.7)	11 (61.1)	0,129
Son 1 Yılda Başka Operasyon	9 (13.6)	7 (14.6)	2 (11.1)	0,533
Diabet	13 (19.6)	10 (20.8)	3 (16.7)	0,501
Kemoterapi	4 (6)	3 (6.3)	1 (5.6)	0,702
Sonda Uygulaması	21 (31.8)	16 (33.3)	5 (27.8)	0,453
Son 1 Yılda Üriner Sistem İnfeksiyonu Hikayesi	32 (48.4)	20 (41.7)	12 (66.7)	0,062
Tekrarlayan İnfeksiyon	25 (37.8)	17 (35.4)	8 (44.4)	0,346
Son 3 Ayda Antibiyotik Kullanımı	42 (63.6)	29 (60.4)	13 (72.2)	0,277

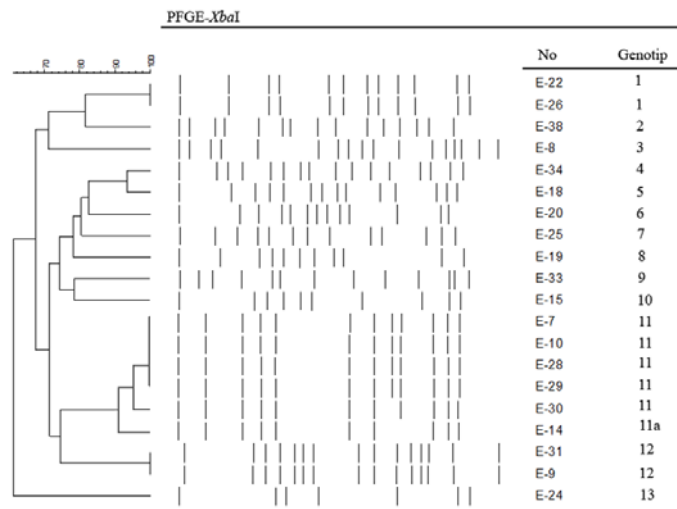
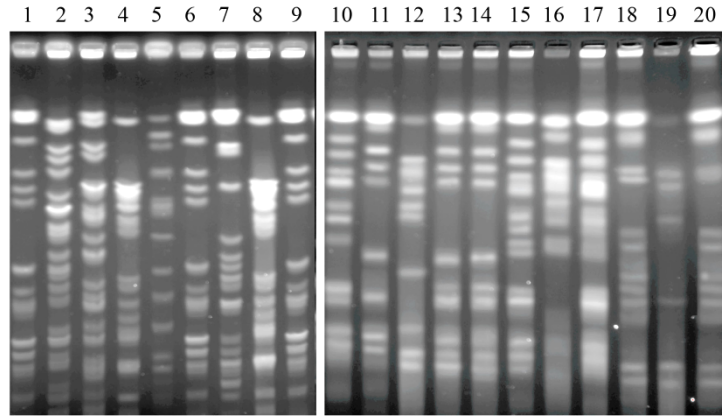
Tablo 4-6: GSBL varlığı yönünden risk faktörleri

Araştırılan GSBL yönünden risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir risk faktörü belirlenmemiştir. Özellikle son bir yıl içinde ÜSİ hikayesi ile GSBL saptanması arasında belirgin ilişki dikkati çektiyse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,062$).

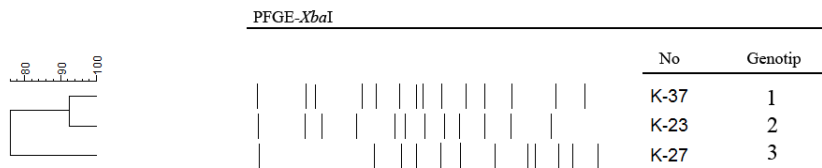
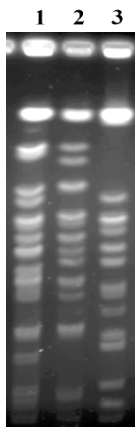
Antibiyotik	GSBL (-) {n: 109} Direnç (%)	GSBL (+) {n: 26} Direnç (%)	P
AMP	56 (51.3)	26 (100)	0.001
TZP	2 (1)	4 (15.3)	0.012
AMC	9 (8)	21 (80.7)	0.001
SXT	28 (25.6)	20 (18.3)	0.001
CIP	31 (28.4)	7 (26.9)	0.877
GN	18 (16.5)	21 (80.7)	0.001
AK	0	0	Değerlendirilmedi
IMP	0	0	Değerlendirilmedi

Tablo 4-7: GSBL (+) ve (-) E.coli izolatlarında farklı grup antibiyotiklere direnç durumu

GSBL saptanan *E.coli* 'lerin diğer antibiyotik gruplarına karşı olan direnci araştırıldığında GSBL(-) izolatlara kıyasla anlamlı olarak ampisilin, piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanik asit, ko-trimoksazol, gentamisine daha dirençli olduğu fakat kinolon direncinin her iki grupta farklı olmadığı belirlenmiştir. Tüm gruplarda amikasin ve imipenem direnci saptanmamıştır.



Lane 1: *E. coli* 30 Lane 6: *E. coli* 7 Lane 11: *E. coli* 14 Lane 16: *E. coli* 19
 Lane 2: *E. coli* 34 Lane 7: *E. coli* 8 Lane 12: *E. coli* 15 Lane 17: *E. coli* 20
 Lane 3: *E. coli* 38 Lane 8: *E. coli* 9 Lane 13: *E. coli* 28 Lane 18: *E. coli* 22
 Lane 4: *E. coli* 31 Lane 9: *E. coli* 10 Lane 14: *E. coli* 29 Lane 19: *E. coli* 24
 Lane 5: *E. coli* 33 Lane 10: *E. coli* 25 Lane 15: *E. coli* 18 Lane 20: *E. coli* 26



Lane 1: *Klebs* 37
 Lane 2: *Klebs* 23
 Lane 3: *Klebs* 27
 Lane 4: *Klebs* 11 (çalışmadı ancak AP-PCR sonuçlarına göre bu suşda diğerlerinden farklı)

Tiplendirilmesi yapılan 20 *E. coli* suşu 14 farklı PFGE profili göstermiştir. Klonal yönden ilişkili suşlar, 3 farklı küme içerisinde yer almaktadırlar. Toplam 20 *E. coli* suşunun 10'u herhangi bir küme içerisinde yer almaktadır. Suşların kümeleşme oranı %50'dir.

Genotip 1: E-22 ve E-26 yer almaktadır. Klonal olarak ilişkili bu suşların bant sayıları ve büyüklükleri aynı olduğundan birbirlerinden "ayırt edilemez" gruptadırlar. Birbirlerinin "aynısı" ya da "ayırt edilemez" olarak ifade edilebilir.

Genotip 11: Bu grupta klonal olarak ilişkili altı suş bulunmaktadır. E7, E-10, E-28, E-29, E-30 suşu aynı bant sayısına ve büyüklüğüne sahiptir. E-30 suşu bu suşlardan tek bant farkı ile ayrılmaktadır. Ancak Tenover'a (82) göre tek bant farkı göz ardı edilip, diğer suşlarla aynı olarak kabul edilmektedir. O yüzden bu suş da genotip 11 olarak adlandırılmıştır. E-14 suşu diğer suşlardan 2 bant farkına sahiptir. Dolayısıyla bu suş diğer suşlarla "yakın ilişkili" olarak genotip 11a olarak adlandırılmıştır.

Genotip 12: E-31 ve E-9 yer almaktadır. Bu suşların bant sayıları ve büyüklükleri aynı olduğundan birbirlerinden "ayırt edilemez" gruptadırlar.

Klebsiella suşları birbirlerinden 7 veya daha fazla bant farkı içerdiklerinden, birbirleri ile klonal olarak ilişkisizdirler.

5. TARTIŞMA

Beta laktam antibiyotiklere direncin en önemli ve en sık rastlanan sebebi, beta-laktamaz üretimidir. Yeni ortaya çıkan enzimler ve eski enzimlerin üretimindeki yenilikler, *Enterobacteriaceae* ailesine karşı, geniş spektrumlu sefalosporinlerin etkinliğini tehdit etmektedir. Özellikle GSBL olarak adlandırılan enzim grubu; sefotaksim, seftazidim, seftriakson gibi beta-laktamlara ve aztreonama direnç gelişiminden sorumludur. Bu enzimler ilk olarak Avrupa’da belirlenmiş fakat Amerika Birleşik Devletleri, Japonya gibi birçok farklı ülkede de ortaya çıktıkları anlaşılmıştır. Bu durum özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin artan kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (49,71,83). Özellikle idrar yolu olmak üzere, toplum ve hastane infeksiyonlarının önemli etkenleri olan *E.coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL varlığıyla ilgili olarak ülkemizde de bu konuda daha sık epidemiyolojik çalışmalar yapılmasını zorunlu olduğu belirlenmiştir(84).

Yurtdışında yapılan araştırmalarda da, GSBL oranları farklılıklar sergilemektedir. Avrupa’daki yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Klebsiella* suşlarının % 20-25’inde GSBL’ye rastlanırken, bu oran Fransa’da % 30-40’lara kadar çıkmaktadır(55,56). Finlandiya’da yapılan bir çalışmada, diğer İskandinav ülkelerine göre sefuroksim ve üçüncü kuşak sefalosporinler daha yoğun kullanılmasına rağmen, incelenen *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarından hiçbirinin GSBL üretmediği saptanmıştır (85). Jacoby ve Han, Amerika Birleşik Devletlerinde 29 hastaneden elde ettikleri 169 *K. pneumoniae*’nın 141’inde, 111 *E.coli*’nin ise 41’inde GSBL varlığı belirlemişlerdir (86). İskoçya’da çoğu idrardan izole edilen 465 *K.pneumoniae* suşunun 373’ünün (% 80.2) GSBL ürettiği gözlenmiştir (87).

Akata ve ark.’nın yaptıkları çalışmada, hastanede izole edilen enterik bakterilerde GSBL oranını % 11.8 olarak belirlemişlerdir (88). *E.coli* suşları üzerinde 1998 yılında yapılan bir araştırmada ise, poliklinik izolatlarının % 7.8’inde, hastane izolatlarının ise % 9’unda GSBL varlığı gösterilmiştir (74). Ege Üniversitesi’nde 1997’de hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan 320 *E.coli* suşunun 69’unda (% 21.5), 144 *K.pneumoniae* suşunun ise 71’inde (% 49.3) GSBL üretimi saptanmıştır (89).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada 668 klinik izolatından disk difüzyon yöntemiyle yapılan değerlendirme sonucunda 80 izolatın GSBL ürettiği sonucuna varılmıştır. Bu izolatların % 48.8’i *Klebsiella* spp, % 15.4 ’ü *Citrobacter* spp, % 4.9’u *Enterobacter* spp ve % 1. 1’i *E.coli* olarak bulunmuştur(90). Bu çalışmada *Klebsiella* spp izolatlarında SHV ve *E.coli* izolatlarında TEM varyantlarının bulunduğu belirlenmiştir.

Hastanemizde kan kültüründe izole edilen 459 *E.coli* ve 226 *Klebsiella pneumoniae* izolatında disk difüzyon yöntemiyle yapılan değerlendirmede GSBL oranları *E.coli* için % 40 ve *Klebsiella pneumoniae* için % 49 olarak bulunmuştur(91). Ayrıca bu çalışmada diğer grup antibiyotiklere de yüksek direnç oranları saptanmış ve karbapenem direnci saptanmamıştır. Daha önce 2001 yılında Üroloji Anabilim Dalı klinik ve polikliniklerinden gönderilen idrar örneklerinde üretilen 255 *E.coli* izolatında %4.5 oranında ve 44 *Klebsiella* izolatında % 47 oranında GSBL saptanmıştır. Bu çalışmada ise 26 / 135 *E.coli* (% 19.2) ve 4 / 24 *Klebsiella* (% 16.6) suşunda GSBL saptanmıştır. *E.coli* izolatlarındaki GSBL artıyorken *Klebsiella* izolatlarında azalıyor olması dikkat çekicidir. *E.coli* için artış genelde antibiyotik kullanımıyla ilişkilendirilen beklenen bir olgudur. *Klebsiella* izolatlarında GSBL oranındaki düşüş ise ilk çalışma sürecindeki bir salgınla ve ikinci çalışmada sayının az olmasıyla açıklanabilir.

İstanbul’da Acıbadem Hastanesinden ÜSİ tetkikiyle gelen hastalardan alınan materyallerle yapılan bir çalışmada 17.028 idrar örneği toplanmış, bunların 1100 tanesi *E.coli*, 356 tanesi *Klebsiella* spp izolatı olarak saptanmıştır. Saptanan izolatların GSBL oranları *E.coli* için % 12 (n:132) ve *Klebsiella* spp için % 12 (n:41) olarak saptanmıştır. GSBL(+) *E.coli* suşlarında amikasin % 3, nitrofurantoin % 3, sefoksitin % 5.3, piperasilin-tazobaktam % 21.2, gentamisin % 34.8, trimethoprim/sulfamethoxazole % 68.9, tobramisin % 75.9, siprofloksasin ve norfloksasin % 80.3 oranında; *Klebsiella* suşlarında amikasin % 2.4, nitrofurantoin % 85.4, sefoksitin % 5.3, piperasilin-tazobaktam % 58.5, gentamisin % 41.5, trimethoprim/sulfamethoxazole % 58, tobramisin % 56.1, siprofloksasin ve norfloksasin % 21.9 oranlarında dirençli bulunmuştur. *E.coli* izolatlarında fosfomisine direnç saptanmazken, *Klebsiella* izolatlarında fosfomisine direnç % 4.9 oranında saptanmıştır. GSBL(+) suşların hepsi ampisiline, aztreonama, sefazoline, sefepime, seftazidime ve seftriaksona dirençli saptanmıştır. (92)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada GSBL(+) *E.coli* etkenli ÜSİ hastalarında fosfomisin araştırılmış ve çalışmaya klinik ve yatan hastalar dahil edilmiştir. Bütün hastalara 3gramlık fosfomisin günde 3 kez verilmiştir ve tedaviyi kontrol amaçlı 7-9 gün sonra tekrar idrar kültürü yapılmıştır. Klinik başarı % 94.3, mikrobiyolojik başarı % 78.5 olarak bildirilmiştir (93)

Bizim çalışmamızda da GSBL üreten izolatların hiçbirinde fosfomisin ve tigesiklin direnci saptanmamışken kolistine dirençli izolatlar saptanması düşündürücü bulunmuştur. Kolistin direnci teknik sorunlardan kaynaklanabileceği için ileri tetkikler yapılması planlanmıştır.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesinde yapılan bir çalışmada 82 klinik örnek değerlendirmeye alınmış, bunların 49 tanesi GSBL(+) *E.coli* izolatı, 33 tanesi GSBL(+) *Klebsiella pneumoniae* izolatı olarak bildirilmiştir. Her iki izolatta da yüksek direnç oranları bulunmuş ve direnç oranları; sefepim % 81.7, siprofloksasin %50.9, tetrasiklin %75.0, ko-trimoksazol % 47.4 ve gentamisin % 48.7 olarak saptanmıştır. Meropenem ve imipenem % 100 oranında duyarlı bulunmuş ayrıca ertapenem *K.pneumoniae* izolatlarında % 100, *E.coli* izolatlarında % 95.9 duyarlı bulunmuştur. Sadece iki *E.coli* izolatı ertapeneme dirençli bildirilmiştir (94)

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinde nozokomiyal ÜSİ’de risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada 91 tane örnek toplanılmış ve bu örneklerin %40.8’inde *E.coli* (n:48), % 6.8’inde *Klebsiella pneumoniae* (n:8) izolatları üremiştir. *E.coli* izolatlarının % 27’sinde, *K.pneumoniae* izolatlarının % 25’inde GSBL varlığı saptanmıştır. *E.coli* izolatlarında en yüksek duyarlılık % 100 oranıyla imipenem ve nitrofurantoin ile % 97.7 oranıyla amikasin; en düşük duyarlılık ise % 26.7 oranıyla ampisilin ve % 44.4 oranıyla amoksisilin-klavulanik asit olarak bulunmuştur (95).

Son yıllarda Avrupa’da ve Türkiye’de GSBL(+) *E.coli* ve *Klebsiella* spp izolatlarında karbapenem direnci saptanmıştır ve bu direnç kaygılanılması gereken bir durum olarak belirtilmektedir (8,35,96). Çalışmamızda karbapenem direnci saptanmamıştır.

GSBL üreten etkenlerin diğer antibiyotiklere de dirençli oldukları bilinen bir gerçektir ve bu durumun nedeni plazmidlerde GSBL dışında diğer direnç genlerinin varlığı da sayılabilir (9). Ülkemizdeki birçok çalışmada da GSBL üreten izolatlardaki yüksek direnç oranları dikkat çekici bulunmuştur (84,92,94).

Bizim çalışmamızda da GSBL saptanan *E.coli* 'lerin diğer antibiyotik gruplarına karşı olan direnci araştırıldığında GSBL(-) izolatları kıyasla anlamlı olarak ampicilin, piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanik asit, ko-trimoksazol, gentamisine daha dirençli olduğu bulunmuştur. Kinolon direncinin her iki grupta da benzer oranlarda (% 26-28) bulunması dikkat çekicidir. Bu durum kinolonların aşırı kullanımına bağlı olarak bizzat kinolonlara karşı gelişen direncin bir yansıması olabilir.

GSBL üretimi için çok sayıda risk faktörü belirlenmiştir. Ülkemizde Azap ve ark. yaptığı çalışmada (84) toplumkaynaklı ÜSİ etkeni olan *E.coli* izolatlarında GSBL varlığı için risk faktörleri olarak bir önceki yıl üçten fazla ÜSİ atağı geçirmek, son üç ay içinde beta-laktam antibiyotik kullanmak ve prostat hastalığı belirlenmiştir.

Uludağ Üniversitesi'nde ÜSİ'de risk faktörlerinin araştırıldığı bir araştırma da 60 GSBL(+) *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatı belirlenmiş ve risk faktörü olarak ürolojik operasyon geçmişi ve herhangi bir enfeksiyon için son 3 ayda kinolon ya da sefalosprin kullanımı belirtilmiştir (97).

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde *Klebsiella pneumoniae* ve *E.coli* izolatlarında risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada 100 *K.pneumoniae* ve 100 *E.coli* izolatı çalışmaya dahil edilmiş ve disk difüzyon yöntemiyle belirlenen GSBL pozitifliği *E.coli* izolatları için % 12, *K.pneumoniae* izolatları için % 47 olarak bulunmuştur. GSBL pozitif izolatların % 50'si yoğun bakım ünitesi, % 36.1'i yatan hasta, % 13.3'ü ise ayaktan hasta olarak bildirilmiştir. GSBL (+) *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatları için risk faktörleri ise; foley sondası, damar içi katater, venöz kateter, intübasyon ve mekanik ventilasyon olarak bulunmuştur (98)

Çalışmamızda GSBL yönünden istatistiksel anlamlı bir risk faktörü belirlenmemiştir. Sadece son bir yılda ÜSİ hikayesi GSBL varlığı ile oldukça yakın bir ilişki göstermekteydi ($p=0.062$). Bu sonucun bulunmasında hasta sayısının öngörülenden az olması bir faktör olabilir. Diğer büyük bir sorun form doldurma sırasında gerçek bilgilere ulaşmakta yaşanan sorunlar olabilir. Fakat aynı merkezde izlenen hastalar olması yaklaşık benzer girişimler ve antibiyotik uygulamaları kullanılması da bu durumun sebebi olabilir.

Üroloji kliniklerinde ÜSİ sık rastlanan sorunlardır. Avrupa ve Asya kıtalarından merkezlerin katıldığı çok merkezli iki çalışmada nozokomiyal ÜSİ sıklığı %10-14 bulunmuş, bu kliniklerde en sık rastlanan ÜSİ olarak asemptomatik bakteriüri (% 29), sistit (%26), piyelonefrit (% 21) ve ürosepsis (% 12) belirlenmiş ve ülkeler arasında belirgin farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Hastanede yatan üroloji hastalarının % 56'sının antibiyotik kullanıyor olması ve en az %21'inde kültür olmadan antibiyotik kullanımı sorunun boyutlarının büyüklüğünü göstermektedir. En sık kullanılan antibiyotikler olarak kinolonlar dikkati çekmiş (% 35) sonra sırasıyla sefalosporinler, penisilinler, aminoglikozidler, ko-trimoksazol sıralanmıştır. En sık rastlanan etken *E.coli* olmuş sonra sırasıyla *Pseudomonas aeruginosa*, enterokok, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp ve *Proteus* spp. sıralanmıştır(28,29,30). Üroloji kliniklerindeki çok merkezli nozokomiyal ÜSİ çalışmasında üçüncü kuşak sefalosporin direnci % 54, kinolon direnci % 81 olarak bulunmuştur(30).

Bizim çalışmamız Üroloji kliniklerinde yatan hastalardan gelen örneklerle yapılmadığı için hasta grubu olarak daha farklıdır. Özellikle enterokok bizim çalışmamızda etkenler arasında yer almamıştır. Bizim hasta grubunda da benzer bir bulgu olarak % 63.6 olguda son üç ayda antibiyotik kullanma hikayesi olması bu verilerle örtüşmekte ve bu hasta grubundaki yoğun antibiyotik kullanımını doğrulamaktadır. Çalışmamızda saptanan direnç oranlarının daha düşük saptanması ise bizim çalışma grubunun hastanede yatmayan olguları da kapsıyor olması olabilir.

Toplumda ishal etkeni dışı *E.coli* izolatlarının yayılımı ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Özellikle üriner infeksiyon etkeni olan *E.coli* izolatlarıyla ilgili toplum bazında yapılan çalışmalarda bazen ortak bir klonun yayıldığı saptanabilmiştir (99). İlk kez 1980'li yılların sonlarında İngiltere'de saptanan *E.coli* O15:K52:H1 serogrubu Avrupa ve Avrupa dışında da yayılımını sürdürerek önemli bir etken haline gelmiştir (100,101). Manges ve ark. prospektif olarak bir merkezde ÜSİ etkeni *E.coli* izolatlarını izlemişler ve rutin kullanılan ilaçlara dirençli ve daha virulan bir genotipin (genotip A) toplumda belirgin yayılma gösterdiğini belirlemişlerdir (102). Kanada'da yapılan iki yıllık süreci kapsayan çalışmada ise kinolon ve ko-trimoksazole dirençli üç *E.coli* genotipinin ÜSİ etkenlerine neden olan ve yayılan bir klon olduğu ve bu genotiplerin daha virulan olduğu belirtilmiştir (103). Bir başka çalışmada ise toplumda ÜSİ izolatlarında saptanan direncin artışından insanlarda kullanılan antibiyotiklerin değil dirençli bir klonun

yayılımının sorumlu olabileceği belirtilmiştir (104). Başka bir çalışmada ise Coque ve ark. dünyadaki CTX-M-15 GSBL yapan *E.coli* yayılımından bir plazmid (Inc FII) yanında B2 ve D genotipi olarak tanımladıkları ÜSİ etkeni olan iki *E.coli* klonunun da yayılımının katkısı olduğunu bulmuşlardır(105). Bu etkenlerin yayılımı konusunda net veriler bulunmamaktadır. Üroloji kliniklerinde küçük ölçekli salgınlar yapabildiği (106), cinsel ilişki ile (107) ya da aile içi bulaşının (108) olabileceği gösterilmiş olsa da toplumdaki hızlı yayılımı konusunda en çok belirtilen yol bu bakterilerin hayvansal gıdalardan insanlara geçiyor olmasıdır (99,109).

Çalışmamızda özellikle bir klonun (genotip 11) yaygınlığı dikkati çekmektedir. Bu etkenin üretildiği hastalarla ilgili bilgiler gözden geçirildiğinde üç hastanın Ocak 2010 içinde geldiği fakat diğerlerinin değişik zamanlarda geldiği, tanı, altta yatan hastalık, girişimler konusunda ortak özelliklerinin olmadığı belirlenmiştir. Bu bulgular GSBL yapan *E.coli* izolatlarının ürolojik hasta grubunda toplumdaki yayılımla ilgili olduğunu düşündürmüştür. Bu konuda daha net sonuçlara ulaşabilmek için toplum kaynaklı olgularla kıyaslamalı bir çalışma planlanabilir.

Çalışmamızın belirgin kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlar arasında en çok, hastalar hakkında bilgi almaya çalıştığımız formları doldurma esnasında yaşadığımız, hasta hakkında yeterli bilgiye sahip olmayan hasta yakını ya da hastane personelinin gelmiş olmasıydı. Bu sebepten dolayı istenilen sayıda form sayısına ulaşamadık. Bu nedenlerle ve beklenen sürelerde çalışma başlayamadığı için öngörülen hasta, izolat sayısına ulaşamadı.

İkinci bir kısıtlamayı ise çalışmamız için gerekli malzemeyi alma konusunda yaşadık. Malzeme elimize düşündüğümüz süreçten daha geç geçti ve bundan dolayı çalışmamızın moleküler biyolojik kısmını ayrı bir merkezde yaptırmak zorunda kaldık.

Sonuç olarak bu çalışmada üroloji kliniğinde ÜSİ etkeni olarak saptanan *E.coli* izolatlarında GSBL yapımının şimdilik büyük bir sorun olmadığı, fakat bu izolatların diğer antimikrobiklere de dirençli olmalarının sıkıntı yaratabileceği ve bu direncin yayılımında dirençli bir etkenin yayılımının katkısı olabileceği belirlenmiştir. Bu bulgular GSBL direnci ile başa çıkmakta antibiyotik politikaları geliştirmek yanında dirençli klonların yayılımını önleyecek farklı politikalar geliştirmek gerektiğini de düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- Barnett BJ, Stephens DS. Urinary tract infection: an overview. *Am J Med Sci* 1997 ; 314 : 245-9.
- 2- Özsüt H. İdrar yolu enfeksiyonları. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed.). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2. baskı, 2002 : 1059-1070.
- 3- Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Benner JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 875-905.
- 4- Pekşen Y. Hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Günaydın M, Esen Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H. Sterilizasyon Dezenfeksiyon ve Hastane Enfeksiyonları, 1. Baskı. İstanbul: Simad Yayınları, 2002: 199-209.
- 5- Aygün G, İstanbullu A, Özdamar M, Yanık S, Yaşar H, Parlakgöl D, Aşırdizer S, Özbek C, Ergüven O, Atlas K. Üroloji polikliniğinde üriner sistem enfeksiyonu etkeni bakteriler ve direnç oranları. *KLİMİK Derg* 2003, 302.
- 6- Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 551-581.
- 7- Livermore M, Brown D. Detection of beta-lactamase – mediated resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 6:1-25.
- 8- Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Eurosurveillance*; 2008: 13-47.
- 9- Jones RN, Pfaller MA, TheMYSTIC StudyGroup (Europe). Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 708-12.
- 10- Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resist Updat* 2006; 9: 142-156.
- 11- Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49:682-90.
- 12- Vatopoulos A. High rates of metallo - beta - lactamase – producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece – a review of the current evidence. *Eurosurveillance* 2008; Vol. 13:1-3.

- 13- Pena C, Dominguez MA, Pujol M, Verdaguer R, Gudiol F, Ariza J. An outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a urology ward. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 938-943.
- 14- Wolf JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urology* 2008 ; 179: 1379-90.
- 15- Manges A, Tabor H, Tellis P, Vincent C, Tellier P. Endemic and epidemic lineages of *Escherichia coli* that cause urinary tract infections. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1575-83.
- 16- Özsüt H. Hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonları. Günaydın M, Esen Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H (Ed.) . Sterilizasyon Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları kitabı, İstanbul: Simad Yayınları, 2002: 249-259.
- 17-Arslan H, Gürdoğan K. Kateterle ilişkili nozokomial üriner sistem infeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999; 3: 102-106.
- 18- Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. 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; 745-758.
- 19- Weiss JP., Stefanelli JL., Gilbert G. Pyelonephritis: Diagnosis and treatment. *Infection in Medicine* 1997; 12: 23-7.
- 20- Dembry LM., Andriole VT. Renal and perirenal abscesses. *Infect Dis Clin North Amer* 1997; 11: 663-80.
- 21- Altwegg M., Bockemühl J. *Escherichia* and *Shigella*. In: Collier L., Balows A., Sussman M. (eds). Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Vol 2: Systematic Bacteriology 9th ed. London: Arnold; 1998: 935-45.
- 22- Nys S, Van Merode T, Bartelds AIM, Stobberingh EE. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57: 955-958.
- 23- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328-1334.
- 24- Bakır M. Nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarında kateter kullanımının rolü. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999; 3: 74-78.
- 25- Larson E, Horan T, Cooper B, Kotilainen HR, Landry S, Terry B. Study of the definition of nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1991; 19: 259-267.

- 26- Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In : Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control . 3th eds, Philadelphia, Lippincot&Wilkins 2004:1672-89.
- 27- Aygün P. Üriner kateter infeksiyonlarının önlenmesinde hemşirenin rolü. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001; 5:, 262-66.
- 28- Johansen TEB. Nosocomially acquired urinary tract infections in urology departments: Why an international prevalence study is needed in urology. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2004 ; 23 (S1): S30–S34.
- 29- Johansen TEB, Cek M, Naber K, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *European Urology* 2007 ; 51: 1100-1112.
- 30- Johansen TEB, Cek M, Naber K, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. Hospital-acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from PEP and PEAP studies. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2006; 28S: S91-S107.
- 31- Kayabas U, Bayraktar M, Otlu B, Ugras M, Ersoy Y, Bayindir Y, Durmaz R. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* because of inadequate disinfection procedures in a urology unit: a pulsed-field gel electrophoresis-based epidemiologic study. *Am J Infect Control* 2008; 36: 33-38.
- 32- Bopp C A, Brenner F w, wells J G, Strockbine N A. *Escherichia, Shigella* and *Salmonella*. In: Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, Tenover F C, Tenover R H. Manual of Clinical Microbiology, 7th ed. Washington D.C.:ASM Press; 1999: 459.
- 33- Erdem B. *Enterobacteriaceae*. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara: Güneş Kitabevi; 1999: 471-515.
- 34- Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N, Töreci K. Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturma sıklığı. *ANKEM Derg* ; 1997: 11: 108-116.
- 35- Gür D, Haşcelik G, Aydın N at al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: Results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. *J Chemother* 2009; 21: 383-9.
- 36- Gonullu N, Aktas Z, Kayacan C, Salcioglu M, Carattoli A, Yong DE, Walsh TR. Dissemination of CTX-M-15 β -Lactamase Genes Carried on Inc FI and FII Plasmids among Clinical Isolates of *Escherichia coli* in a University Hospital in Istanbul, Turkey. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46: 1110-2.
- 37- Aktaş Z, Gönüllü N, Schneider I, Bal CA. Bauernfeind A. Detection of CTX-M 15 type extended spectrum-lactamase in an *Escherichia coli* strain isolated from the urine sample of a hospitalized patient. *Mikrobiyol Bul* 2005; 39: 421-9.

- 38-Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant gram-negative bacilli in Europe. *Eurosurveillance* 2008;13-47.
- 39-Bush K: New b-lactamases in Gram negative bacteria, diversity and impact on selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1085-1089.
- 40-Gür D. Beta-laktamazlar. İçinde Ulusoy S.(eds.). Beta Laktamazlar ve Klinik Önemi Ankara:Bilimsel Tıp yayınevi; 2005.pp.35-42.
- 41-Wilke A. Çoklu Dirençli Gram Negatif Basiller: Değişen Epidemiyoloji. Hastane İnfeksiyonları Kongresi.Antalya:Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010; 100-103
- 42-Çolak D. Antimikrobiyal ilaçlar ve etki mekanizmaları. “ İçinde” Ustaçelebi Ş Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitapevi,1999: 81-85.
- 43-Nathwani D, Wood M J. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1993; 45: 866-894.
- 44-Gülay Z. Hücre duvar sentezini etkileyen antibakteriyeller. *ANKEM Derg* 2003; 17: 192-204.
- 45-Lee NLS, Yuen KY, Kumana CR. Beta-lactam antibiotic and Beta-lactamase inhibitor combinations. *JAMA* 2001; 285: 3868.
- 46-Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M(eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp kitabevleri, 2002: 182-93.
- 47-Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In:Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). Principles and Practise of Infectious Diseases. Sixth edition, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 2005: 253-70.
- 48-Pool K. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2200-2223.
- 49-Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microb Rev* 1995; 8: 557-84.
- 50-Bradford P. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important threat, *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-51.
- 51-Stürenberg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47: 273-295.
- 52-Sanders CC. Beta-lactamases of Gram-negative bacteria. New challenges for new drugs. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1089-1099.

- 53-Bush K, Jacoby G A, Medeiros A A: A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-1233.
- 54-Hall B G, Barlow M: Revised Ambler classification of β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 1050-1051.
- 55-Jacoby GA, Medeiros AA. Minireview : more Extended-Spectrum β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 9:1697-1704.
- 56-Nordmann P. Trends in β -Lactam resistance among *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 1998; 27(suppl.1): 100-106.
- 57-Rupp ME, Fey PD. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*: considerations for diagnosis, prevention and drug Treatment. *Drugs* 2003; 63: 353-65.
- 58-Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum β -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001; 32(Suppl 2): S94-103.
- 59-Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. Collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997- *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 183-9.
- 60-Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM et al. Community infections caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168:1897-1902.
- 61-Hindler J. Antimicrobial susceptibility testing. In: Isenberg HD (ed.) *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Vol.1, ASM, Washington DC, 1992, section 5.1.
- 62-Winn S, Allen S, Janda W, Procop G, Schreckenberger G, Koneman E. Antimicrobial susceptibility testing. In: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th edition, Philadelphia ;Lippincott Williams&Wilkins, 2006:785-803.
- 63-Gür D. Antibiyotik duyarlılık testlerinin standardizasyonu. 3. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler. Konferans-Simpozyum Metinleri ve Serbest Bildiri Özetleri Kitabı. Kuşadası, 1997; 58-63.
- 64-Livermore DM, Brown DFJ. Detection of β -lactamase mediated resistance. *J Antimicrob Chemother* 2001, 48(1): 59-64.

- 65-Bal Ç. Antibiyotik duyarlılık testlerinin hasta izleminde kullanımı : β -laktamaz Testleri ve Rutinde Kullanımları. Gür D, Söyletir G, Dündar V, Sümerkan B, Köksal İ, Çiftçi U (Eds): Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Toplantısı 11–12 Nisan, Turgut yayıncılık, İstanbul, 1997: 101–11.
- 66-Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement M100-S19 CLSI, Pennsylvania,USA, 2009.
- 67-Gür D. GSBL’lerin genel özellikleri ve GSBL tipleri. Köksal İ (ed) Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen Enfeksiyonlar: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar Kitabı.Bilimsel Tıp Yayınevi , Ankara, 2004: 5-12.
- 68-Gülay Z. ESBL’lerin Tanı Yöntemleri. Köksal I.(Ed): Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen Enfeksiyonlar: Genişlemiş Spektrumlu Beta- Laktamazlar Kitabı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004: 13–25.
- 69-Schawaber MJ, Raney PM, Rasheed JK, et al. Utility of NCCLS guidelines for identifying extended-spectrum beta-lactamases in Non-*Escherichia coli* and non-*Klebsiella* spp. of *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 294-298.
- 70-Sirot J. Detection of extended-spectrum plazmid-mediated beta-lactamases by disk diffusion. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2: 35–9.
- 71-Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a clinical update *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-686.
- 72-Gülay Z, Biçmen MK, Yuluğ N. Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz varlığının saptanmasında kullanılan çeşitli yöntemlerin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 1998; 12: 514-521.
- 73-Gürdoğan K, Arslan H. Hastane kökenli ve hastane dışı *Escherichia coli*’lerde Çift Disk Sinerji yöntemiyle Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz araştırılması ve izolatların çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumu. *Flora* 1999; 4: 177-180.
- 74-Gülay Z, Abacıoğlu YH, Yuluğ N. Çift Disk Sinerji yönteminde diskler arası uzaklığın sonuca etkisi. *İnfeksiyon Derg* 1995; 9: 89-91.
- 75-Yıldırım A:Extended Spectrum Beta-lactamase (ESBL) Araştırma Yöntemlerinin Karşılaştırılması: *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında Sıklığının Saptanması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, 1999.
- 76-Pezzlo M, York MK. Urine cultures.(In) Isenberg HD (ed.) Clinical Microbiology Procedures Handbook. Vol.1, ASM, Washington DC, 2004: section 3:12.1.

- 77- Winn S, Allen S, Janda W, Procop G, Schreckeberger G, Koneman E. Enterobacteriaceae. In: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th edition, Philadelphia ; Lippincott Williams&Wilkins, 2006:211-293.
- 78- Jossart M F, Coucol R J. Evaluation of an automated system for identification of *Enterobacteriaceae* and nonfermenting bacilli. *Eur J Clin Microbiol* 1999; 18: 902.
- 79- Iredell J, Thomas L, Power D, Mendes E. Tigecycline resistance in Australia antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrobial Chemother* 2007; 59: 816-818.
- 80- Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 183-190
- 81- Durmaz R, Otlu B, Koksall F, et al. The optimization of a rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for the typing of *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. *Jpn J Infect Dis* 2009; 62: 372-7.
- 82- Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33: 2233-9.
- 83- Henshke-Bar-Meir R, Yinnon AM, Rudensky B, Attias D, Schlesinger Y, Raveh D. Assessment of the clinical significance of production of extended spectrum beta lactamases (ESBL) by *Enterobacteriaceae*. *Infection* 2006; 34: 66-74.
- 84- Azap ÖK, Arslan H, Şerefhanoglu K, et al. Risk factors for extended spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:147-151.
- 85- Arstila T, Auwinen H, Huovinen P and The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Beta-lactam resistance among *Escherichia coli* and *Klebsiella* species blood culture isolates in Finnish Hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 6: 468-474.
- 86- Jacoby G.A, Han P. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol* 34, 1996; 4: 908-911.
- 87- Hobson RP, MacKenzie FM, Gould IM. An outbreak of multiply-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the Grampian Region of Scotland. *J Hosp Infect* 1996; 33: 249-262.

- 88-Akata F, Tatman-Otkun M, Ozkan E et al. Prevalence of extended-spectrum beta- lactamases produced by nosocomial isolates of *Enterobacteriaceae* in Trakya University Hospital, Turkey. *New Microbiol* 2003; 26: 257-62.
- 89-Tünger A, Hilmioğlu S, Dibek MA, ve ark. Hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. *İnfeksiyon Derg* 1998; 2: 165-168.
- 90-Durmaz R, Durmaz B, Koroğlu M, Tekerekoğlu MS. Detection and typing of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of the family Enterobacteriaceae in a medical center in Turkey. *Microb Drug Resist* 2001;7: 171-5.
- 91-Koksal F, Ak K, Kucukbasmacı O, Samasti M. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood cultures in an Istanbul University hospital. *Chemotherapy* 2009; 55: 293-7.
- 92-Akyar L. Antibiotic resistance rates of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. strains isolated from urinary tract infections in a private hospital. *Mikrobiyol Bul* 2008;42:713-5.
- 93-Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended-spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* related lower urinary tract infections. *J Antimicrob Agents* 2007; 29: 62-5.
- 94-Kiremitci A, Dinleyici EC, Erben N, at al. In vitro activity of ertapenem and carbapenems against extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in a tertiary care center in Turkey. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1441-9.
- 95-Akkoyun S, Kuloğlu F, Tokuç B. Etiologic agents and risk factors in nosocomial urinary tract infections. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42: 245-54.
- 96-Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159-166.
- 97-Yılmaz E, Akalın H, Ozbey S, at al. Risk factors in community-acquired/onset urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 20: 581-5.
- 98-Ozgüneş L, Erben N, Kiremitçi A, et al. The prevalence of extended-spectrum beta lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonise* in clinical isolates and risk factors. *Saudi Med J* 2006; 27: 608-12.

- 99- Manges AR, Tabor H, Tellis P, Vincent C, Tellier PP. Endemic and epidemic lineages of *Escherichia coli* that cause urinary tract infections. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1575-83.
- 100- Johnson JR, Stell AL, O'Bryan TT, et al. Global molecular epidemiology of the O15:K52:H1 extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* clonal group: evidence of distribution beyond Europe. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1913-23.
- 101- Pratz G, Navarro F, Mirelis B, et al. *Escheria coli* serotype O15:K52:H1 as a uropathogenic clone. *J Clin Microbiol* 2000; 38 201-9.
- 102- Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, Riley LW. Widespread distrubition of urinary tract infections caused by a multidrug-resistance *Escherichia coli* clonal group. *N Eng J Med* 2001; 345:1007-13.
- 103- Johnson JR, Menard M, Johnston B, Kuskowski MA, Nichol K, Zhanel GG. Epidemic clonal groups of *Escherichia coli* as a cause of antimicrobial-resistant urinary tract infections in Canada 2002to 2004. *Antimicrobial Agents Chenother* 2009; 53: 2733-2739.
- 104- Smith SP, Manges AR, Riley LW. Temporal changes in the prevalence of community-acquired antimicrobial-resistant urinary tract infection affected by *Escherichia coli* clonal group composition. *Clin Infect Dis* 2008; 46:689-95.
- 105- Coque TM, Novais A, Carattoli A, et al. Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. *Emerg Infect Dis* 2008 , 14: 195-200.
- 106- Tullus K, Horlin K, Svenson SB, Kallenius G. Epidemic outbreaks of acute pyelonephritis caused by nosocomially spread of P-fimbriated *Escherichia coli* in children. *J Infect Dis* 1984; 150: 728-36.
- 107- Foxman B, Zhang L, Tallman P et al. Transmission of uropathogens between sex partners. *J Infect Dis* 1997; 175:989-92.
- 108- Johnson JR, Clabots C. Sharing of virulent *Escherichia coli* clones among household members of a women with acute cystitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 101-8.
- 109- Johnson JR, Kuskowski MA, Smith K, O'Bryan TT, Tatini S. Antimicrobial resistant and extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in retail foods. *J Infect Dis* 2005; 191. 1040-9.

FORMLAR

ÜROLOJİ HASTALARINDA ÜRİNER İNFEKSİYON ARAŞTIRMA FORMU

Hasta Adı /Soyadı: Protokol NO:.....

Yaş: Cinsiyet : Tarih:

SERVİS ☐ POLİKLİNİK ☐

TANI :

ÜRİNER SİSTEMDE TAŞ ☐ TUMÖR ☐ (Yeri:.....)
 DARLIK ☐
 NÖROLOJİK BOZUKLUK ☐
 DİĞER BOZUKLUK:

ÜRİNER SİSTEM OPERASYONU : VAR ☐ (Tarih:) YOK ☐
 LAPAROSKOPIK GİRİŞİM ☐

BAŞKA OPERASYON (SON 1 yıl) : VAR ☐ YOK ☐

BAŞKA HASTALIK/ UYGULAMA: Diabet ☐
 Diyaliz ☐
 Kemoterapi ☐
 Radyoterapi ☐
 Diğer:

ÜRİNER SONDA UYGULAMASI (Son 1 yıl) VAR ☐ YOK ☐ DEVAMLI ☐

ÜRİNER İNFEKSİYON HİKAYESİ (Son 1 yıl) VAR ☐
 TEKRARLAYAN İNFEKSİYON ☐
 YOK ☐

SON ÜÇ AYDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI VAR ☐

YOK ☐

İDRAR KÜLTÜRÜ	Tarih:
ÜREYEN ETKEN :	
AMP	
CXM	
CIP/NOR	
SXT	
CTX/CAZ	
IPM	
CN	
AK	
ESBL	
KARBAPENAMAZ	

ETİK KURUL KARARI

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu
	SİGORTA	☐	yoktur
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	yoktur
	İLAN	☐	yoktur
	YILLIK BİLDİRİM	☐	yoktur
	SONUÇ RAPORU	☐	yoktur
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	yoktur
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: B-017	Tarih: 10.11.2009
	Yüksek Lisans Öğrencisi Emel Derin'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI:	Prof. Dr. Öner Süzer

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Öner SÜZER (Başkan)	Farmakoloji	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (Başkan Yardımcısı)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. İlkay ALP (Genel Sekreter)	Eczacı	I.Ü. Eczacılık Fakültesi	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hüseyin ÖZ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Zerrin YIĞIT (Üye)	Kardiyoloji	I.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK (Üye)	İç Hastalıkları	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Akif TURNA (Üye)	Göğüs Cerrahisi	Yedikule Göğüs Hst. ve Göğüs Cerrahisi EAH	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Soykan ARIKAN (Üye)	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Ayşem KAYA (Üye)	Biyokimya	I.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Fatma Arın NAMAL (Üye)	Deontoloji	I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ (Üye)	Fizyoloji	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Gülsüm Nurhan İNCE (Üye)	Halk Sağlığı	I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ÖZCAN (Üye)	Hukukçu	I.Ü. Hukuk Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	
Öğretmen Zümrüt GAMLI (Üye)	Fransızca Öğretmeni	Emekli	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Emel	Soyadı	Derin
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	05.08.1984
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	48538243186
Email	ml_84_1@hotmail.com	Tel	05054044639

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Yük.Lis.	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	2010
Lisans	İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2007
Lise	İstek Vakfı Özel Bilge Kağan Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	-	-	-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi	-	60
Almanca	orta	orta	orta		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	055.630	056.532	057.434
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi