



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**TOPLUM KÖKENLİ İDRAR YOLU
ENFEKSİYONLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENÇLİ
MİKROORGANİZMALAR VE RİSK FAKTÖRLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Rüveyda KORKMAZER

Ankara, 2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**TOPLUM KÖKENLİ İDRAR YOLU
ENFEKSİYONLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENÇLİ
MİKROORGANİZMALAR VE RİSK FAKTÖRLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Rûveyda KORKMAZER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hatice Rahmet GÜNER

Ankara, 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren engin bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimime katkısı yadsınamayacak kadar büyük olan, herşeyden önemlisinin hasta iyiliği olduğu düşüncesini mesleki hayatıma yerleştiren, klinikten uzak olduğum günlerde bile her zor anımda bana destek olan, saygıdeğer hocam, ablam Prof. Dr. Rahmet Güner'e,

Eğitimime katmış oldukları çok değerli bilgiler için saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Akın Taşyaran ve Prof. Dr. Turan Buzgan'a,

Engin ufkundan mesleğimin ilk yıllarında faydalanma fırsatına erişebildiğim, çok büyük desteği sayesinde mesleki hayatıma yön verebildiğim, hocam Prof. Dr. Zeliha Koçak Tufan'a, çalışkanlığına ve azmine her zaman hayranlıkla baktığım ve bilgilerini asistanlarıyla paylaşmaktan ne kadar keyif aldığını bildiğim çok kıymetli hocam Doç. Dr. Bircan Kayaaslan'a,

Bana hem hocalık, hem ablalık yapan, akademisyenliğinin yanında kalbinin güzelliğini de örnek aldığım, benim için her zaman çok çok özel olacak olan Dr. Öğr. Gör. İmran Hasanoğlu'na, zorlandığım her noktada arkamda olan, beraber çalışmaktan hep çok keyif aldığım ablam Dr. Öğr. Gör. Ayşe Kaya Kalem'e, çalışma hayatımın en kötü günlerinden birinde getirdiği mor çiçeği asla unutmayacağım, ilk uzmanım, ablam, Dr. Öğr. Gör. Fatma Eser'e, çalışkanlığı ve azmiyle her zaman bana örnek olan çok sevgili Uzm. Dr. Müge Ayhan'a

Poliklinikte yanlarında çalışmaktan çok büyük keyif aldığım, eğitimime kattıkları çok değerli bilgi ve tecrübelerin yanında, şefkatli yüreklerini ve güler yüzleri hep hatırlayacağım Uzm. Dr. Serpil Altınkayak, Uzm. Dr. Hülya Bilir ve Uzm. Dr. Medine Haşçuhadar'a

Asistanlık yıllarım boyunca çok şey paylaştığım, hayatımın büyük bir kısmına yerleşen, bana aile olan, hepsi birbirinden kıymetli ve melek kalpli canım kardeşlerim, ablalarım, çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bu tezin yazılma süresince ve asistanlığımın son aylarında bana destekleri çok büyük olan Dr. F. Yekta Ürkmez Korkmaz, Dr. Dilek Asiltürk, Dr. Zeynep Bilgiç, Dr. Zeynep Atalay Altınkaynak, Dr. Gamze Kaya, Dr. Zeynep Oktay'a,

Çalışma hayatımda en özel anlarıma şahitlik eden, destek olan hemşire arkadaşlarıma, sağlık personeli arkadaşlarıma,

Bugünlere onların sayesinde geldiğim, desteklerini ve dualarını her zaman yanımda hissettiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım babam Yusuf Bilmez ve canım annem Serpil Bilmez'e, benim için anlamını kelimelerle ifade etmenin çok çok zor olduğu her zaman yanımda olduğunu bildiğim canım ablam Ayşegül Bilmez'e,

Hayatıma girdikleri ilk andan itibaren benim için çok değerli olan mükemmel insanlar, ailem, Hatice Korkmazer, Selim Korkmazer, Özden Korkmazer'e, biricik yeğenlerim Berk ve Eren'e ve her anımızda aklımızda, kalbimizde olan çok özel, güzel kalpli babam Mehmet Korkmazer'e,

En son olarak bana bu süreçte destek olan, akıl veren, sabır gösteren, varlığına her zaman teşekkür ettiğim, hayat arkadaşım, eşim Selçuk Korkmazer'e ve kızım Üzüm'e en derin sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. R üveyda Korkmazer

Ankara- Ocak 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanımlar	3
2.1.1. Asemptomatik Bakteri üri	3
2.1.2. Sistit.....	4
2.1.3 Piyelonefrit	4
2.1.4. Tekrarlayan ÜSE	5
2.1.5. Relaps ve Reenfeksiyon	5
2.1.6. Ürosepsis	5
2.1.7. Kronik ÜSE	6
2.2. Etiyoloji	6
2.3. Epidemiyoloji	8
2.4. Patogenez	10
2.4.1. Asendan Yol	10
2.4.2. Hematojen Yol.....	11
2.4.3. Lenfatik Yol.....	11
2.4.4. Mikroorganizma İlişkili Faktörler	11
2.4.5. Konak İlişkili Faktörler	12
2.4.5.1. Doğal İmmünite	12
2.4.5.2. Hüresel ve Humoral İmmünite.....	13
2.4.5.3. İdrar ve Mesane Savunması.....	13
2.4.5.4. Genetik Faktörler	14
2.4.5.5. Yapısal Anomaliler	14

2.5. Klinik.....	14
2.6. Tanı.....	15
2.7. Tedavi.....	17
2.7.1. Kadınlarda Komplike Olmayan Sistit Tedavisi.....	18
2.7.2. Kadınlarda Komplike Olmayan Piyelonefrit Tedavisi	20
2.7.3. Komplike ÜSE ve Erkeklerde ÜSE Tedavisi	21
2.7.4. Asemptomatik Bakteri üri Tedavisi.....	23
2.7.5. Tekrarlayan ÜSE Tedavisi	24
2.7.6. Kandid üri Tedavisi.....	24
2.7.7. Gebelerde ÜSE	25
2.8. Bakterilerin Antibiyotik Direnci.....	25
2.8.1. Beta Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizması.....	26
2.8.1.1. Beta Laktamazlar	26
2.8.1.2. Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamazlar	29
2.8.2. Aminoglikozid Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması... 39	
2.8.3. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması.....	40
2.8.4. Trimetoprim- Sulfametoksazol Direnç Mekanizması	40
2.8.5. Polimiksin Direnç Mekanizması	41
2.8.6. Çoklu İlaça Direnç Mekanizmaları	41
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	42
4. BULGULAR	45
5.TARTIŞMA	66
6. SONUÇ.....	89
7. KAYNAKLAR	91
ÖZGEÇMİŞ.....	114

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla hastanemizde takip edilen hastaların, idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar ve direnç profillerini saptamak, hastalardaki risk faktörlerini değerlendirmek ve ampirik tedavi seçiminde başarı oranlarımızı belirlemek hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Şubat 2019 ve Şubat 2020 tarihleri arasında toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) tanısı alan hastalar, prospektif olarak incelenmek üzere çalışmaya dahil edildi. Son altı ay içerisinde hospitalizasyon öyküsü bulunanlar ve üriner sondası olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri, idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve bunların antibiyotik duyarlılık oranları incelendi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, izole edilen etkenin geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretmesi ya da çoklu ilaç direnci (ÇİD) olması açısından karşılaştırıldı. Hastalara başlanan ampirik tedaviler ve başarı oranları değerlendirildi. Çalışmada yer alan verilerin istatistiksel analizleri için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics Windows sürümü 20.0 kullanıldı; $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda, toplum kökenli ÜSE tanısı alan hastaların %68.7'si (169/246) kadın, %31.3'ü (77/246) erkek cinsiyetti. Hastaların %64.2'ine (158/246) komplike piyelonefrit, %25.2'sine (62/246) komplike olmayan piyelonefrit, %10.6'sına (26/246) sistit tanısı kondu. Hastaların idrar kültüründe en fazla tespit edilen mikroorganizmalar, *Escherichia coli* %63.8 ve *Klebsiella* spp. %24.4 idi. ÇİD olan etkenlerin oranı %30.9 iken GSBL üreten etkenlerin oranı %46.6 idi. En yüksek direncin tespit edildiği ajanlar; ampisilin %77.2, sefuroksim %49.6, seftriakson %49, TMP-SXT %48.9 idi. Erkek cinsiyet, komplike edici faktör varlığı, immunsupresyon, böbrek transplantasyonu öyküsü ve antibiyotik kullanım öyküsü, etkenin GSBL üretmesi açısından anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi. ÇİD olan etken için risk faktörleri değerlendirildiğinde ise antibiyotik kullanım öyküsü ve bakımevinde kalma öyküsü istatistiksel olarak anlamlı idi. GSBL üreten etken için bağımsız risk faktörleri olarak, 'erkek cinsiyet', 'immunsupresyon

varlığı' ve 'antibiyotik kullanım öyküsü' tespit edildi. Literatür incelendiğinde, bugüne kadar belirlenmiş risk faktörleri ROC (Receiver Operator Characteristics) analizi ile GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin izole edildiği hasta grupları arasında karşılaştırıldı. Erkek cinsiyet, ≥ 60 yaş olmak, malignite varlığı, immunsupresyon, üriner patoloji varlığı, bakımevinde kalma, antibiyotik kullanımı ve ÜSE öyküsü değişken olarak analize dahil edildiğinde, ≤ 2 değişkene sahip olan hastalarda GSBL üreten etkenin düşük oranda izole edildiği, ≥ 3 değişkene sahip olan hastalarda ise GSBL üreten etkenin daha fazla izole edildiği görüldü. Ampirik tedavide en sık tercih edilen ajan seftriakson %41.1 ve ertapenem %35.8'di. GSBL üreten etkenlerin izole edildiği hasta grubunda ampirik tedavi başarısı anlamlı derecede düşük bulundu. GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin izole edildiği hasta grupları arasında bakteremi oranları ve tedavi sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.853$, $p=0.126$).

Sonu ç: Çalışmamızda tespit ettiğimiz direnç oranları, yakın tarihli yapılan çalışmalara göre oldukça yüksektir. Erkek cinsiyet, antibiyotik kullanım öyküsü ve immunsupresyon GSBL üreten etken için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Hastada saptanan risk faktörlerinin sayısı ne kadar fazla ise GSBL üreten etken ile enfeksiyon riskinin o kadar yüksek olduğu görülmüştür. Hastaları, iyi bir anamnez ve klinik değerlendirme ile dirençli mikroorganizma riski açısından değerlendirmek, en uygun tedaviyi en kısa sürede başlamak için en önemli noktadır.

Anahtar Kelimeler: Toplum kökenli, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, üriner sistem enfeksiyon, çoklu ila çdirenci risk faktörleri

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to determine the microorganisms growing in urine culture of the patients who were followed up in our hospital with the diagnosis of community-acquired urinary tract infection and their resistance profiles, to evaluate the risk factors in patients and to determine the appropriateness rates of our empirical treatments.

Materials and Methods: Patients diagnosed with community acquired urinary tract infection (UTI) between February 2019 and February 2020 in Yıldırım Beyazıt University Medical Faculty and Ankara City Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinics, were included in the study for prospective analysis. Those with a history of hospitalization in the last six months and patients with urinary catheters were excluded. The clinical and demographic characteristics of the patients, microorganisms grown in urine cultures and their antibiotic susceptibility rates were examined. Clinical and demographic characteristics of the patients were compared between extended spectrum beta lactamase (ESBL) + and ESBL - or multi-drug resistance (MDR) + and MDR - groups. Empirical treatments and their success rates were evaluated. For the statistical analysis of the data, "Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics Windows version 20.0" was used, $p < 0.05$ was considered significant.

Results: In our study, 68.7% (169/246) of the patients diagnosed with community acquired UTI were female and 31.3% (77/246) were male. 64.2% (158/246) of the patients were diagnosed with complicated UTI, 25.2% (62/246) as uncomplicated pyelonephritis, 10.6% (26/246) of them were diagnosed with cystitis. *Escherichia coli* 63.8% and *Klebsiella* spp. 24.4% were the most common microorganisms detected in the urine culture of the patients. The rate of MDR microorganism was 30.9%, while the rate of ESBL + microorganism was 46.6%. Agents with the highest resistance rates were ampicillin 77.2%, cefuroxime 49.6%, ceftriaxone 49%, TMP-SXT 48.9%. Male gender, presence of complicating factor, immunosuppression, history of kidney transplantation and history of antibiotic use were determined as

significant risk factors for ESBL + microorganisms. When the risk factors for MDR + agent were evaluated, the history of antibiotic use and staying in the nursing home were found to be statistically significant. As independent risk factors for ESBL + agent; 'Male gender', 'immunosuppression' and 'history of antibiotic use' were detected. Risk factors for ESBL producing agents determined in the literature so far, were compared with ROC (Receiver Operator Characteristics) analysis between the patient groups in which ESBL-producing and non-producing microorganisms were isolated. Male gender, being ≥ 60 years of age, malignancy, immunosuppression, presence of urinary pathology, staying in nursing home, use of antibiotics and UTI history were included in the analysis as variables, ESBL-producing microorganisms were isolated less in patients with ≤ 2 variables, while in those with ≥ 3 variables ESBL-producing agents were isolated more. The most preferred agents in empirical treatment were ceftriaxone 41.1% and ertapenem 35.8%. In patients in whom ESBL + agent was isolated, appropriate empirical treatment rate was found to be significantly lower. There was no statistically significant difference in bacteremia rates and duration of treatment between the patient groups in which ESBL-producing and non-producing microorganisms were isolated ($p = 0.853$, $p = 0.126$).

Conclusion: Resistance rates in our study are quite high compared to recent studies. Male gender, history of antibiotic use, immunosuppression have been identified as the independent risk factors for ESBL + microorganisms. The higher the number of risk factors detected in the patient, the higher the risk. It is the most important point to start the appropriate treatment as soon as possible, is to evaluate the patient's risk factors for resistant microorganism.

Key Words: Community acquired, extended spectrum beta lactamase, urinary tract infections, risk factors of multidrug resistant microorganisms

KISALTMALAR DİZİNİ

BPH	: Benign Prostat Hipertrofisi
CRP	: C-Reaktif Protein
CXCR 1	: CXC kemokin reseptör ü tip 1
ÇDS	: Çift Disk Sinerji Testi
ÇİD	: Çoklu İlaç Direnci
DHFR	: Dihidrofolat Redüktaz
DHPS	: Dihidropteroat Sentetaz
EUCAST	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi
GSBL	: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
KDT	: Kombinasyon Disk Testi
KOB	: Koloni oluşturan birim
LPS	: Lipopolisakkarit
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i>
NSAİ	: Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaç
PBP	: Penisilin Bağlayıcı Protein
qSOFA	: Quick Sequential Organ Failure Assessment
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
THP	: Tamm-Horsfall proteini
TLR-4	: Toll like receptor-4
TMP-SXT	: Trimetoprim- Sulfometaksazol
ÜSE	: Üriner sistem enfeksiyonu
VUR	: Veziko üretral Reflü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. GSBL'lerin fenotipik yöntemlerle saptanması için akış şeması	35
Şekil 4.1. Tüm etkenlerin antibiyotik duyarlılık oranları	51
Şekil 4.2. Tanılara göre antibiyotik duyarlılık oranları	55
Şekil 4.3. GSBL üreten etkenlerin dağılımları	56
Şekil 4.4. ÇİD olan etkenlerin dağılımı	56
Şekil 4.5. GSBL üretimine göre etkenlerin bazı antibiyotik gruplarına duyarlılıkları	57
Şekil 4.6. Tedavilerin uygun olma, değiştirilme ve deeskale edilme oranları	64

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Üriner sistem enfeksiyonlarında komplike edici faktörler.	4
Tablo 2.2. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorlaması	6
Tablo 2.3. Antibiyotik gruplarına gelişen direnç mekanizmaları	25
Tablo 2.4. Beta laktamazların Bush-Jacoby sınıflandırılmasına grupları.....	28
Tablo 2.5. Enterobacteriaceae için GSBL tarama yöntemleri	32
Tablo 2.6. GSBL saptama yöntemlerinin kalite kontrolü amacıyla kullanılan suşlar.....	36
Tablo 4.1. ÜSE tanısı ile izlenen hastalarda semptomların sıklığı	45
Tablo 4.2. ÜSE tanısı alan hastaların klinik ve demografik özellikleri.....	47
Tablo 4.3. Komplike piyelonefrit tanısı alan hastalarda komplike edici faktörlerin dağılımı.	48
Tablo 4.4. Tanılara göre idrar kültüründe üreyen etkenlerin dağılımları.....	49
Tablo 4.5. Kan kültüründe üreyen etkenler.....	50
Tablo 4.6. <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> ve <i>K.oxytoca</i> duyarlılık oranları.	52
Tablo 4.7. Enterokokların duyarlılık oranları.	52
Tablo 4.8. <i>P.aeruginosa</i> duyarlılık oranları.....	53
Tablo 4.9. Tanılara göre etkenlerin antibiyotik duyarlılık oranları.....	54
Tablo 4.10. GSBL üretimine göre etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları.....	57
Tablo 4.11. ÇİD olan etkenlerin antibiyotik duyarlılık oranları.	58
Tablo 4.12. GSBL üretimine göre hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.13. Etken mikroorganizmalarda GSBL üretimi için risk faktörlerinin incelenmesi	61
Tablo 4.14. GSBL üreten etken için belirlenen risk faktörlerinin logistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.....	61
Tablo 4.15. ÇİD olan ve olmayan mikroorganizmalarla enfekte hastalara ait klinik, demografik özelliklerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.16. Tanılara göre ampirik tedavi seçenekleri ve dağılımları.....	63
Tablo 4.17. Ampirik tedavi uygunluğunun GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerde karşılaştırılması	65

Tablo 4.18. GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin izole edildiği hastalarda bakteriyemi oranlarının karşılaştırılması.	65
Tablo 4.19. GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin tedavi süresi açısından karşılaştırılması.	65
Tablo 5.1. Toplum kökenli ÜSE’de GSBL üreten etkenlerin ve antibiyotik direnç profilinin literatürle karşılaştırılması.	84



1. GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), toplum kökenli en sık rastlanılan enfeksiyonlardandır ve önemli bir morbidite, mortalite sebebidir(1). Üriner sistem enfeksiyonu, yalnızca alt üriner sistemi tutabileceği gibi hem alt hem de üst üriner sistemi tutabilir. Asemptomatik bakteriüriden sepsis, septik şok tablosuna sebep olabilen piyelonefrite kadar çok farklı klinik durumlar olarak karşımıza çıkabilmektedir(2).

Üriner sistem enfeksiyonları yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin varlığına göre komplike olmayan ve komplike üriner sistem enfeksiyonları olarak sınıflandırılabilir. Genel olarak komplike üriner sistem enfeksiyon tanımı, üriner sistemde yabancı cisim (üriner kateter, üriner stent vb.) varlığı, obstrüksiyon, immunsupresyon, böbrek yetmezliği, böbrek transplantasyonu, nörolojik hastalıklara bağlı idrar retansiyonu ile ilişkili idrar yolu enfeksiyonları olarak değerlendirilebilir. Buna ek olarak erkek cinsiyet, gebelik, sağlık hizmeti ilişkili olması ya da sağlık bakımı verilen ortamda gelişmesi komplike edici faktörlerdendir(3).

İdrar yolu enfeksiyonlarında en sık izole edilen etken *Escherichia coli*'dir. Hem toplum kökenli enfeksiyonlarda hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlarda karşımıza çıkmaktadır. Komplike idrar yolu enfeksiyonlarında ve yineleyen üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen etkenlere bakıldığında *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türleri, enterokok ve stafilokok oranlarının arttığı görülmüştür(4).

Dirençli mikroorganizmaların yol açtığı üriner sistem enfeksiyonları sıklığı tüm dünyada artış göstermektedir(5). Özellikle üriner sistem enfeksiyonlarında büyük bir orana sahip olan gram negatif bakterilerde görülen genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üretimi önemli bir maliyet sorunu yaratmakta, morbidite ve mortalite oranlarında artışa sebep olmaktadır(6).

Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten mikroorganizmalar 1980'lerin sonundan itibaren dünyadaki birçok hastanede yaygınlaşmıştır(6). Günümüzde bu mikroorganizmaların, hastane ilişkili enfeksiyonlar dışında toplum

kökenli enfeksiyonlarda da etken olarak sık karşımıza çıkması ampirik tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken bir durum olmuştur. Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreten mikroorganizmalar, penisilinleri, sefalosporinleri ve aztreonamı hidroliz ederler, karbapenemler haricinde çoğu geniş spektrumlu beta laktamlara dirençlidir(7).

Dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon için risk faktörleri, bir çok çalışmada araştırılmıştır. Genel olarak risk faktörleri; yaş, komorbidite, bakım evinde kalma, hastane yatışı, antibiyotik kullanımı, mesane kateterizasyonu olarak sıralanabilir(8). Biz bu çalışmamızda toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında dirençli mikroorganizma oranları ve bu dirençli mikroorganizmalar için risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık. Toplumumuzda üriner sistem enfeksiyonlarında dirençli mikroorganizma oranlarının ve risk faktörlerinin belirlenmesinin, risk faktörlerinin önlenmesi ve ampirik tedavi seçiminde dikkat edilmesi gereken noktaları vurgulamak açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanımlar

Üriner sistemin herhangi bir alanını tutan enfeksiyon tablosu üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olarak tanımlanır. Ülkemizde en sık görülen enfeksiyonlardan olup tüm dünyada da yaygın olduğu gibi Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık vaka sayısı yedi milyondan fazladır(9). Üriner sistem enfeksiyonu terimi, asemptomatik bakteriüriden sepsisle seyreden akut piyelonefrite kadar bir çok farklı klinik formları tanımlar(3).

Böbrekler, üreterler, mesane ve üretranın oluşturduğu bu sistemin herhangi bir bölgesinde meydana gelen enfeksiyon tablosu, olduğu anatomik bölgeye göre alt veya üst ÜSE, toplumda ya da hastanede gelişmesine göre toplum kökenli veya hastane kökenli, hastalarda komplike edici faktörlerin varlığına göre komplike veya komplike olmayan ÜSE, enfeksiyonun seyrine göre akut veya yineleyen ÜSE, semptomların varlığına göre semptomatik veya asemptomatik ÜSE olmak üzere çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir(3). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (IDSA)'nin üriner sistem ile ilgili olarak hazırlanmış rehberlerinde ise kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu, asemptomatik bakteriüri, komplike olmayan sistit ve piyelonefrit olarak ele alınmıştır(10–12).

2.1.1. Asemptomatik Bakteriüri

İdrarda bakteri bulunması bakteriüri olarak tanımlanır. Asemptomatik bakteriüri ise hastada semptomlar olmaksızın bakteriüri varlığını işaret eder. Tanısı, semptomu olmayan kadınlarda kontaminasyon riskinin görece yüksek olması nedeniyle ardışık iki kez uygun yöntemle alınan idrar örneğinde 10^5 koloni oluşturan birim/ml (kob/ml) ve üzeri, tek ve aynı cins mikroorganizma üremesi ile konulurken semptom olmayan erkeklerde ise bir kez yapılan idrar kültüründe tek cins mikroorganizma üremesi tanı için yeterlidir(12).

2.1.2. Sistit

Sık idrara çıkma, dizüri, suprapubik ağrı gibi semptomlar görülen, sistemik bulguların izlenmediği mesane enfeksiyonudur(13). Bu semptomlar, bakteriyel enfeksiyonun eşlik etmediği alt üriner sistem inflamasyonlarında ve üretritlerde de görülebilir(14).

2.1.3 Piyelonefrit

Dizüri, sık idrara çıkma ile beraber yan ağrısı, ateş gibi semptomlarla ortaya çıkan klinik sendromdur. Böbreğin semptomatik enfeksiyonu olarak ureterler, renal pelvis ve renal parankimde görülür(3). Akut ve kronik olabilir. Kronik piyelonefrit, genel olarak rekürren üst üriner sistem enfeksiyonlarını ifade eder. Bazı otörlere göre, böbrekte sadece enfeksiyona bağlı gelişen patolojik değişikliklerin bulunması olarak tanımlanabilir.

Akut sistit ve piyelonefrit komplike edici faktör bulunup bulunmadığına göre komplike ve komplike olmayan ÜSE olarak tanımlanabilir. Komplike edici faktörler Tablo 2.1’de gösterilmiştir(15).

Tablo 2.1. Üriner sistem enfeksiyonlarında komplike edici faktörler.

1. Erkek cinsiyet
2. Gebelik
3. Diyabetes mellitus
4. İmmun yetmezlikler a. Malignansi b. Organ nakli c. Nötropeni d. Doğumsal ya da edinilmiş immün yetmezlik, insan immün yetmezlik virusu hastalığı
5. Fonksiyonel bozukluklar a. Nörojenik mesane b. Spinal kord yaralanması c. Böbrek yetmezliği d. Nefrokalsinozis e. Veziko üreteral reflü
6. Obstrüksiyon ve diğer yapısal/anatomik bozukluklar a. Ürolitiazis b. Üretral veya üreteral darlık c. Benign prostat hiperplazisi d. At nalı böbrek, polikistik böbrek, hidronefroz e. Üriner kateter/sonda kullanımı f. Nefrostomi, stent gibi yabancı cisim varlığı

2.1.4. Tekrarlayan ÜSE

Tekrarlayan ÜSE, altı ay içerisinde ikiden fazla, son bir yıl içerisinde üç veya üçten fazla ÜSE atağı olarak tanımlanır(16). Reenfeksiyon ya da relaps olarak karşımıza çıkar.

2.1.5. Relaps ve Reenfeksiyon

Relaps, tedaviye rağmen aynı patojen ile, tedaviden veya kültürde üreme olmamasından sonraki ilk iki hafta içinde enfeksiyonun tekrar oluşması, reenfeksiyon ise farklı bir mikroorganizma ile tedaviden sonraki ilk altı ay içinde yeni bir enfeksiyon gelişme durumudur(16).

2.1.6. Ürosepsis

Üriner sistem enfeksiyonuna bağlı gelişen sepsis durumudur. 2016 yılında yayımlanan ‘Sepsis ve Septik Şok için 3. Uluslararası Konsensüs Tanımlamaları’ çalışmasında quick-Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) skorlamasının SIRS kriterlerine göre mortalitesi yüksek hastayı tespit etmede başarılı olduğu belirtilmiş ve sepsis kliniğindeki hastalarda qSOFA kullanılması önerilmiştir(17). Bu skorlamada yer alan kriterler şu şekilde sıralanmıştır:

- 1-** Solunum sayısının ≥ 22 /dakika olması
- 2-** Bilinç durumu değişikliği
- 3-** Sistolik kan basıncının ≤ 100 mmHg olması

Ancak qSOFA skorlaması acil servis başvuran hastalarda ilk değerlendirmede kullanılmaya uygun olup aynı konsensüsde klinikte takip edilen hastalarda kullanılmak üzere Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorlaması geliştirilmiştir. Bu skorlamada yer alan parametreler şu şekildedir:

Tablo 2.2. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorlaması

Sistem	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Bilirubin mg/dl Bilirubin mol/l	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12 >204
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP<70	Dopamin, Dobutamin≤5	Dopamin>5 epinefrin≤0.1 norepinefrin≤0.1	Dopamin>15 Epinefrin>0.1 Norepinefrin>0.1
Santral Sinir Sistemi Glaskow koma skalası	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal sistem Kreatinin mg/dl Kreatinin µmol/l İdrar çıkışı (ml/gün)	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 <500	>5.0 >440 <200

Ürosepsis düşünülen hastalarda üriner sistem enfeksiyonu tanısı ile beraber SOFA skorlamasında ≥ 2 puan artış ürosepsis tanısını desteklemekte ve mortalite hakkında bilgi vermektedir(17).

2.1.7. Kronik ÜSE

Aynı mikroorganizma ile relapslarla aylarca veya yıllarca ÜSE'nin devam etmesi durumudur. Reenfeksiyon, kronik ÜSE tanımına girmez(3).

2.2. Etiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonlarının %95'ten fazlasında etken tek bir bakteri türüdür. İlk kez geçirilen ÜSE'de izole edilen etken ile tekrarlayan ÜSE atağında izole edilen etkenler birbirinden farklı olabilir. İlk ÜSE atağında etken en sık *Escherichia coli*'dir(18).

Üriner sistem enfeksiyonu etyolojisi, yaş, diyabet, nörolojik komorbiditeler veya üriner kateterizasyon gibi altta yatan faktörlerden etkilenmektedir. Sağlıklı insanlarda nadiren hastalık etkeni olan mikroorganizmalar anatomik, metabolik ve immünolojik hastalığı olan hastalarda enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Diyabetik hastalarda *E.coli* yanında *Klebsiella* spp., grup B streptokok, *Enterococcus* spp. etken olarak sıklıkla izole edilmektedir. *Klebsiella* spp.

ve grup B streptokoklar diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre 2-3 kat fazla görülmektedir(19).

Tekrarlayan ÜSE'lerde, özellikle komplike ÜSE'lerde; *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. gibi enterik bakterilerin, enterokoklar ve stafilokokların görülme sıklığı artmaktadır(16). Komplike ÜSE'lerde, idrarda birden fazla mikroorganizma izole edilebilir. Bu hastalarda nefrostomi, stent, üriner sonda gibi yabancı cisimler olabileceğinden ve tekrarlanan antimikrobiyal tedavi öyküsü olabileceğinden dirençli mikroorganizmalar görülebilir(20). Fakat son yıllarda komplike olmayan toplum kaynaklı ÜSE'lerde dirençli mikroorganizma oranının arttığı bildirilmektedir(1).

Toplum kökenli ve hastane kökenli ÜSE'lerde izole edilen etkenler birbirinden farklılık göstermektedir. *E.coli*, sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda izole edilirken hastane kökenli ÜSE'lerde karşımıza *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp. çıkmaktadır(4).

Hastane kaynaklı ÜSE'lerin sebebi genellikle üriner kateterizasyondur. Kısa süreli kateterizasyonda, etken çoğunlukla tek bir bakteridir ancak %5-15 polimikrobiyal olabilir. Uzun süreli kateterizasyonda etken daha sık polimikrobiyal olabilir ve üreaz üreten Enterobacteriaceae ailesinden, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* ve *Providencia stuartii* sık izole edilir. Uzun süreli kateterizasyonda, bazı bakteriler kateterde haftalarca veya aylarca persiste kalabilir. Biyofilm oluşturarak kateterde kalmaya devam ederler. Biyofilm, daha fazla türden ve daha yüksek kantitatif organizma sayısı ile tespit edilebilir. Yine üreaz üreten mikroorganizmalar, *Enterococcus* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa* biyofilmde daha yaygın tespit edilirken *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* da izole edilen etkenler arasındadır(21).

Corynebacterium urealyticum sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon etkenlerinden biri olup, özellikle ürolojik manipülasyon ve antibiyotik tedavisi sonrası enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabilir. Gram pozitif, üreyi parçalayan ve yavaş üreyen bu basil, immunsupresif hastalarda, özellikle renal transplantasyon alıcılarında etken olmakta ve bir çok antibiyotiğe direnç gösterebilmektedir(3).

Koagülaz negatif stafilokoklar özellikle *Staphylococcus saprophyticus*, genç ve orta yaşta kadınlarla ÜSE'ye sebep olmakta ve akut sistit ataklarının %5-

15'inde etken olarak karşımıza çıkmaktadır(22). *Staphylococcus aureus* böbreğe hematojen yolla gelir. İntrarenal ya da perinefritik apselere sebep olabilir(3).

Anaerobik mikroorganizmalar nadiren ÜSE'ye neden olmaktadır. *Gardnerella vaginalis* gibi bazı mikroaerofilik bakteriler idrardan izole edilse de bu bakterilerin etken olup olmadıkları tartışmalıdır. Fungal etkenlerden özellikle *Candida* türleri, üriner kateterizasyonu olan ve antibiyotik tedavisi alan hastalarda karşımıza çıkmaktadır(23).

Viral etkenlerden özellikle adenovirusler (tip 11) sıklıkla erkek çocuklarda ve allojenik kök hücre alıcılarında hemorajik sistite neden olmaktadır(3).

2.3. Epidemiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonları, tüm dünyada en çok görülen bakteriyel enfeksiyonlardandır. Dünya genelinde yıllık 150 milyon insanı etkilemekte ve ciddi bir maliyet sebebi olmaktadır. Bunun yanında çocuklar, yaşlılar ve bir kısım erişkinler için önemli bir morbidite sebebidir(4).

Pediyatrik hastalarda ÜSE, yenidoğanlar da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında görülmektedir. İlk 3 ay ÜSE, erkeklerde fazla görülürken, 3 aydan sonra kız çocuklarında daha sık rastlanmaktadır. Yaşamın ilk yılında hem erkek hem de kız çocuklarında ateşli ÜSE görülme sıklığı fazla iken 3 yaşından sonra sistit gibi ateşin eşlik etmediği ÜSE tabloları, kız çocuklarında daha sık görülür ve ateş varlığı, enfeksiyonun böbrek parankimini de etkilediğini ve altta yatan bir ürolojik anormallik olabileceğini işaret eder(24).

Okul öncesi erkek çocuklarda ÜSE, genellikle altta yatan ürolojik anormallikten şüphelendirmelidir. Kız çocuklarına oranla bu yaş grubunda erkeklerde ÜSE daha nadir görülür. Kızlarda bakteremi, bu yaşlarda ortaya çıkar semptomatiktir ve böbrekte meydana gelen hasarlar bu yaşlarda geçirilen bakteriürilerle ilişkilendirilmiştir. Okul dönemindeki kız çocuklarında ortaya çıkan bakteriüri sıklıkla asemptomatiktir ve tekrarlar. Bu yaş grubunda ÜSE geçiren kişilerin tekrarlayan bakteriüri riski genel popülasyona göre daha yüksektir(25).

Erişkinlerde ÜSE, kadınlarda erkeklerden çok daha sık karşımıza çıkmaktadır. Hamile olmayan genç kadınlarda, asemptomatik bakteriüri insidansı %1 ile %3 arasındadır. Bu oran, gebe kadınlarda artmakta olup gebe kadınlar, asemptomatik bakteri ürinin preterm eylem olasılığını ve bebeğin perinatal mortalitesini artırması nedeniyle tedavi endikasyonu olan popülasyondandır(12). Tüm kadınların %50-80'i hayatlarında en az bir kez semptomatik ÜSE geçirmektedir(26). Sık seksüel ilişki, spermid kullanımı, diyafram kullanımı, sık ÜSE öyküsü, bu yaş aralığındaki kadınlarda ÜSE için risk faktörleridir. Tekrarlayan ataklar sıktır. Sağlıklı kadınların %2-5'i tekrarlayan ÜSE geçirmektedir. Bir kez ÜSE geçiren bir kadının ikinci ÜSE geçirme riski hiç ÜSE geçirmemiş bir kişiden daha yüksektir(27).

Erişkin erkeklerde asemptomatik bakteriüri prevalansı \leq %1'in altındadır. ÜSE geçiren erkeklerde, genellikle altta yatan anatomik bir bozukluk vardır. Dolayısıyla erkeklerde ÜSE, komplike ÜSE olarak kabul edilir(18).

65 yaş üstü kadınlarda, asemptomatik bakteriüri oranı %20, erkeklerde %10'larda tespit edilmektedir. Genç erişkin kadınlarda ÜSE geçirme oranı, genç erişkin erkeklerdeki orana göre oldukça yüksekken, 65 yaş üstünde, bu fark azalır(27). Bu yaş grubunda, hem kadınlarda hem de erkeklerde asemptomatik bakteriüri prevalansı yüksektir. Bunun sebepleri arasında artmış enstrümentasyon ve mesane kateteri kullanımı, erkeklerde prostat bezindeki büyümeye bağlı obstruktif üropati, prostat salgısındaki bakterisidal etkinin azalması, kadınlarda prolapsusa bağlı mesanenin tam boşalmaması, demans ve nörolojik diğer hastalıkların sonucu perinenin fekal inkontinansına bağlı kirli olması bulunmaktadır(28).

Diyabetik kadınlarda, diyabetik olmayan hastalara göre asemptomatik bakteriüri prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Semptomatik ÜSE oranları da bu hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca diyabetik hastalarda; ciddi piyelonefrit, amfizematöz piyelonefrit, perinefritik apse gibi nadir görülen komplikasyonların insidansı da yüksek bulunmuştur(29,30).

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, özellikle düşük CD4 düzeyine sahip hastalarda semptomatik ve asemptomatik ÜSE sıklığı artmaktadır(31).

Renal transplantasyonlu hastaların %50'sinde, postoperatif erken dönemde ÜSE gelişmekte olup, bu hastalarda postoperatif erken dönemde antibakteriyal

profilaksi önerilmektedir(32). Bu hastalarda postoperatif ilk yıl içinde piyelonefrit ve ÜSE ilişkili bakteremi oranları yüksektir. Son yıllarda, enterokokların ve dirençli Enterobacteriaceae türlerinin, bu hastalarda ÜSE etkeni olarak karşımıza çıktığı vurgulanmaktadır(33).

2.4. Patogenez

ÜSE, bakterilerin virulans faktörleri ile konağın genetik, biyolojik ve davranışsal özelliklerinin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Bakteriler, üriner sisteme asendan yol, hematogen yol ve lenfatik yol olmak üzere üç ana yol ile gelir. Üriner sisteme yerleştikten sonra konağın savunma mekanizmalarına göre semptomatik enfeksiyon olarak ortaya çıkmakta ya da asemptomatik kalmaktadır(3).

2.4.1. Asendan Yol

Üriner sistemde bakteriler, sadece üretrada kolonize haldedir. Vezikoüretal bileşkenini proksimalindeki idrar steril kabul edilir. Mikroorganizmalar, periüretal alan ve vajina ağzında kolonize olduktan sonra fimbria gibi virulans faktörleri ile steril bölgelere ulaşarak enfeksiyon oluştururlar. Hastada vezikoüretal reflü gibi kolaylaştırıcı faktörler olması halinde renal parankime kadar ulaşabilirler. Asendan yol, ÜSE patogenezinde en önemli yol olarak gösterilmektedir(1). ÜSE'nin, yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermesi asendan yolun cinsiyet ve fizyolojik özelliklere göre farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. Kadınlarda üretranın erkeklerle göre kısa olması, vulvar ve perianal bölgeye anatomik olarak yakınlığı, daha nemli bir ortama açılması, ÜSE'nin görülme sıklığını artırmaktadır. Ayrıca kadınlarda spermisit kullanımı, üropatojenlerin vajinada kolonizasyonunu artırmakta, cinsel ilişki sırasında üretal masaj, üropatojenlerin mesane daha kolay ulaşmasına yol açmakta, erkeğin kondom kullanımı mevcutsa oluşan travma nedeniyle enfeksiyon riski artmaktadır(34). Erkeklerde üretranın uzun olması ve prostat salgısının antibakteriyel aktivitesi nedeniyle kadınlara göre ÜSE daha düşük oranda görülür(35). Erkeklerde ÜSE gelişmesi için risk faktörleri; enfekte partner ile ilişki, homoseksüel ilişki, sünnetsizlik olarak sıralanabilse de ÜSE geçiren erkeklerin çoğunda bu risk faktörleri bulunmamaktadır. Erkeklerin ÜSE geçirmesi genel olarak etken olan üropatojenlerin yüksek virulansı ile ilişkilendirilmiştir(36).

2.4.2. Hematojen Yol

Enfeksiyona sebep olan mikroorganizmaların kan yoluyla böbreğe ulaşmasını tanımlamaktadır. Birkaç mikroorganizma dışında bu yolla meydana gelen ÜSE nadirdir. *S. aureus*, *Candida* spp., *Salmonella* spp., *Mycobacterium tuberculosis* vücutta başka bir enfeksiyon odağı oluşturduktan sonra hematojen yolla böbreğe gelip enfeksiyon oluştururlar(37).

2.4.3. Lenfatik Yol

ÜSE gelişimine yol açan lenfatik yol ile ilgili henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak hayvanlarla yapılan çalışmalarda üreter ve böbreklerinin lenfatik bağlantılarının olması, özellikle obstrüksiyon durumlarında asendan yol gibi lenfatik yolun da önemi olabileceğini akla getirmektedir(37).

2.4.4. Mikroorganizma İlişkili Faktörler

ÜSE'de etken olabilecek birçok mikroorganizma mevcutken en sık izole edilen etken *E.coli*'dir. Üriner sisteme kolonize olma, invaze olma ve hastalık oluşturma yeteneği sağlayan virulans faktörlerine sahip *E.coli*'nin O1, O2, O4, O6, O7, O8, O75, O150 ve O18a serogrupları çoğunlukla etkendir(3). Üriner sistem enfeksiyonuna neden olan *E.coli* izolatlarının O, K, H antijenlerinde genetik farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar üriner sistem enfeksiyonunun görüldüğü yeri ve klinik tablonun ağırlığını belirlemektedir. Virulans faktörleri; vajinal ve üroepitelyal hücrelere artmış adherens (pili ve fimbria olarak adlandırılan adezinler ile), serumun bakterisidal aktivitesine direnç, kapsülde artmış K antijeni, aerobaktin varlığı, sitotoksik nekrotizan faktör tip 1 ve hemolizin üretimidir(38).

Üropatojen *E.coli*'nin adezinlerinden tip 1 fimbria, mannozlanmış proteinlere bağlanıp mannoz varlığında inhibe olurlar. Sistite neden olan hemen tüm *E.coli* suşları tip 1 fimbriyaya sahiptir. Bakterilerin üriner kateterlere adherensinden de sorumludur(39). P fimbria mannoz dirençlidir. İnsan eritrositlerinde ve üroepitelyal hücrelerde bulunan P kan grubu antijenine bağlanır. Piyelonefrit tablosu oluşturan çoğu *E.coli* izolatında bulunmaktadır. Üropatojen *E.coli*'de Tip 1 ve P fimbria dışında S, tip 1c, G, Dr fimbrialar ve M,X adezinleri bulunmaktadır(40).

Bakterilerin diğ er özelliklerinden; endotoksinler üreteral peristaltizmi azaltır, hareketli özelliğ i üreterde idrar akımına karşı koyarak asendan ilerlemesini sağlar. Ayrıca O polisakkarid içeren suşların, serumun bakterisidal etkisinden daha az etkilendiğ i, hemolizinin doku invazyonunu kolaylaştırarak renal t üb ül ve parankimde hücre hasarı yaptığ ı, aerobaktinin demiri temizlediğ i ve K kapsül antijeninin bakteriyi fagositozdan koruduğ u gösterilmiştir(40).

Diğ er üropatojen bakterilerle (*Proteus* spp. ve *Klebsiella* spp. gibi) yapılan çalışmalarda, benzer şekilde ÜSE patogenezinde bakteriyel adherensin önemi vurgulanmıştır. Yine etkenlerden *S. saprophyticus*'un, *S.aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e göre üroepitelyal hücrelerde çok daha iyi yapış tığ ı gösterilmiştir.

2.4.5. Konak İlişkili Faktörler

2.4.5.1. Doğal İmmünite

İnsan vücudunda, antibakteriyel savunmanın en önemli kısmını doğal immünite oluşturmaktadır. Üropatojen mikroorganizmalar, üriner sistemde epitel ve diğ er hücreleri uyarak sitokinlerin ve diğ er inflamatuvar hücrelerin salınımına yol açarlar(41).

Toll like reseptör-4 (TLR-4), özellikle insanlarda ÜSE'ye yanıtta kilit rol oynamaktadır. P fimbria bağımlı, liposakkaritten bağımsız, tip 1 fimbria bağımlı ve lipopolisakkarit bağımlı yollardan birini kullanarak aktifleşir. TLR-4 aracılı sinyal ile IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi başlar, bu da nötrofil migrasyonuna ve diğ er inflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur(42).

CXC kemokin reseptörü tip 1 (CXCR 1), IL-8'in reseptörüdür ve uyarılmasıyla nötrofillerin göçü ve aktivasyonu gerçekleşir. IL-8 reseptörü olmayan farelerle yapılan çalışmalarda, üropatojenik *E.coli* ile enfeksiyonda daha fazla sayıda koloni izole edilmiş ve bakteremi oranları daha yüksek bulunmuştur(42).

Bunlara ek olarak, böbrek ve üst üreterde bulunan α -defensin, nefron t üb ülleri ve toplama kanallarındaki β -defensin, ayrıca kathelisin ve hepsidin gibi peptitler doğal immünitede yer almakta ve epitelial hücrelerden salınarak bakterinin

membranına tutunup bütünlüğünü bozmaktadır(43). Epitelyal mukozada cinsel ilişki sırasında travma oluşması, ÜSE gelişmesi için risk oluşturabilmektedir.

Aynı zamanda üromodulin olarak da bilinen Tamm-Horsfall proteini (THP), tip 1 fimbriaya bağlanan insan idrarında bulunan yüksek molekül ağırlıklı bir glikopeptittir. Üropatojen *E.coli*'nin epitele adezyonunu engeller(43). Ancak yapılan çalışmalarda THP'nin tip 1 fimbriaya bağlandığı gibi üriner katetere de bağlanıp bakterinin üriner katetere tutunmasını sağladığı ve biyofilm oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir(44).

2.4.5.2. Hücrel ve Humoral İmmünte

Humoral immüntenin, konağın idrar yolu enfeksiyonuna karşı savunmasında rolü henüz net anlaşılamamıştır. ÜSE'de, antijene özgü lenfosit ile ilişkili spesifik immüntenin rolü gösterilememiştir. Akut piyelonefritte O antijenine karşı spesifik antikorlar oluşur. Bazı çalışmalarda izole edilen etkenin O, K antijenine karşı ve tip 1 P fimbriaya karşı antikorlardan bahsedilmiştir(45). Antijen spesifik antikor yanıtının bakteri klirensinde etkili olduğu düşünülmektedir(46).

2.4.5.3. İdrar ve Mesane Savunması

İdrar, birçok mikroorganizma için iyi bir kültür ortamı oluştururken aynı zamanda iyi bir antibakteriyel aktivite göstermektedir. İdrarda düşük düzey pH, yüksek ozmolalite ve yüksek düzey üre varlığı birçok mikroorganizmanın çoğalmasını inhibe eder(45). İdrarda glukoz varlığı, mikroorganizmaların çoğalması için elverişli bir ortam oluşturur. Gebelerde, glukoz üri, yüksek idrar pH düzeyi gibi fizyolojik değişiklikler ÜSE'ye yatkınlık yaratmaktadır(3).

Mesanenin hızlı akım mekanizması, fiziksel savunma mekanizmalarının en önemlilerindedir. İdrar akımının durması, obstrüksiyon oluşturan durumlar ya da mesaneye sonda uygulanması üropatojenlerin ürepitelyuma adherenisini kolaylaştırır(45).

Distal üretra ve periüretral alanın *S.epidermidis*, *Corynebacterium* spp., laktobasiller ile kolonizasyonun antibiyotik kullanımı sonrası ya da spermisid gibi

ortam pH'sını bozan faktörlerden etkilenmesi sonucu ÜSE riski artmaktadır(41). Yine kadınlarda, bu alanın perirektal alana yakınlığı nedeniyle enterik bakterilerin oluşturduğu kolonizasyon ÜSE için risk faktörüdür. Ancak düşük vajen pH'sı bu kolonizasyonu azaltır. Postmenapozal kadınlarda vajen pH'sının yüksek olması, östrojen azlığı sonucu vajen epitelinin atrofiye uğraması, travma ve enfeksiyonlar için zemin hazırlamakta, dolayısıyla ÜSE'ye yakınlık artmaktadır(47).

2.4.5.4. Genetik Faktörler

ÜSE patogenezinde rol oynayan genetik faktörler, daha çok doğal immunité ile ilişkilidir. IL-8 reseptörü olan CXCR-1 genindeki delesyonlar, şiddetli piyelonefrit ve bakteremi ile ilişkili bulunmuştur(48). Yapılan hayvan deneylerinde, TLR-4 gen delesyonlarında bakteriye özgü antijene karşı immun yanıtın bozulduğu ve asemptomatik bakteriüri sıklığının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca asemptomatik bakteriüri geçiren çocuklarda düşük TLR-4 mRNA ekspresyonu tespit edilmiştir(42).

2.4.5.5. Yapısal Anomaliler

Mekanik nedenlerle ya da nörolojik durumlar (diyabetik nöropati, tabes dorsalis, kord yaralanmaları) nedeniyle mesanenin tam boşalamaması ÜSE için risk faktörü oluşturur. Üreter veya uretranın valv, stenoz veya band gibi çeşitli anormallikleri, ürolitiazis, benign prostat hipertrofisi (BPH), polikistik böbrek hastalığı, nefrokalsinoz, analjezik nefropatisi gibi durumlar çeşitli seviyelerde tıkanmaya yol açarak enfeksiyona yakınlığı artırmaktadır. Veziko üretral reflü (VUR) de idrar akımını engelleyerek asendan yolla piyelonefrit gelişimine katkıda bulunur(45).

2.5. Klinik

Sistitte semptomlar genellikle mesanede sınırlı olup, üretral ve vezikal mukozanın irritasyonuna bağlı olarak, dizüri, pollaküri, sık idrara çıkma isteği gibi bulgular verir. Suprapubik hassasiyet görülebilir. Postmenapozal kadınlarda, yaşlılarda ve çocuklarda idrar inkontinansı, idrarda kötü koku gibi bulgular olabilir.

Bazen hematüri görülebilir. Genellikle ateş olmaz. Ateş olduğunda piyelonefritten şüphelenilmelidir(4).

Piyelonefritte ateş ve yan ağrısı ile beraber sistit semptomları eşlik edebilir. Kostovertebral açı hassasiyeti yaygındır ve obstrüksiyonu olan hastalarda daha fazladır. Bulantı, kusma gibi sistemik belirtiler mevcuttur(15).

Yaşlı hastalarda üriner sistem enfeksiyonu semptomları belirsizdir. Enfekte olmayan yaşlılarda sık idrara çıkma, idrar kaçırma, dizüri gibi semptomlar olabildiğinden enfekte hastayı klinik ile ayırt etmek güçtür. Genellikle asemptomatik olarak karşımıza çıkarlar. Piyelonefrit tablosundaki yaşlı hastalarda da semptomlar genellikle üriner sistemden bağımsızdır; mental değişiklik, oral alımda azalma gibi bulgular şüphe uyandırmalıdır. Ateş yanıtı görülmeyebilir ve hastalığın ciddiyeti semptomların şiddeti ile orantılı olmayabilir(49). Yaşlı hastalarda, piyelonefrite sekonder bakteremi oranları genç hastalara göre oldukça yüksek olduğundan, bu bulgular varlığında hızlı tetkik edilerek tedavi erken dönemde başlanmalıdır(50).

Üriner kateteri olan hastalarda, alt üriner sistem enfeksiyonu semptomları görülmeyebilir. Sadece ateş ya da yan ağrısı olabilir. Gram negatif bakteremilerin en sık sebebi ÜSE olup üriner kateterli hastalarda hiçbir bulgu olmadan bakteremi görülebilmektedir(15).

2.6. Tanı

Üriner sistem enfeksiyonunun laboratuvar tanısında ilk adım idrarın mikroskopik incelenmesidir. Piyüri saptamak için tercih edilen yöntem orta akım idrarına Thoma lamında bakılarak mm^3 'te ≥ 10 lökosit görülmesidir(51). Piyüri, sadece enfeksiyon değil inflamasyon durumlarında da ortaya çıkabileceğinden enfeksiyon dışı nedenler; ürolitiazis, üriner sistemde neoplazi, kateterizasyon, çocuklarda ateş, renal tüberküloz, kronik interstisyel nefrit gibi durumlar akılda tutulmalıdır(52). Diğer yandan piyürinin olmaması enfeksiyonu dışlamaz, hasta nötropenik ise enfeksiyona yeterli yanıt oluşturamaz.

Lökosit esteraz testi, piyürinin saptanmasında kullanılan hızlı bir testtir. İdrarda mm^3 'te ≥ 10 lökosit olduğunu gösterir. Duyarlılık %75-96, özgüllük %94-98 arasındadır. Lökosit esteraz testinin negatif olması ÜSE'yi ekarte ettirmez.

Semptomu olan hastalarda idrar mikroskobisine ve idrar kültürüne bakılmalıdır(53). İdrarda bakteriüriyi gösteren diğer bir hızlı test nitrit testidir. İdrardaki nitratın bakteriler tarafından indirgenmesi ile ortaya çıkar. Nitrit pozitifliği, ÜSE tanısında tek başına lökosit esteraz testinden daha spesifiktir ancak *S.saprophyticus*, enterokoklar ya da *P.aeruginosa* gibi bazı mikroorganizmalar nitratı indirgeyemediğinden duyarlılığı düşüktür(53).

Üriner sistem enfeksiyonunda proteinüri genellikle olur ancak 2 gr'ın altındadır. Hematüri çoğunlukla mikroskobik olup, sistit geçiren kadınların %40'ında görülür. Ancak bu bulgular, üriner sistem enfeksiyonuna özgü olmayıp hastanın semptomlarına göre ayırıcı tanılara yönlenebilir(36).

İdrarın bakteri varlığı açısından mikroskobik incelenmesi, ÜSE ön tanısı için oldukça önemlidir. Santrifüj edilmemiş orta akım idrarının gram boyamasının 1x1000 büyütmede her alanda en az bir bakterinin görülmesi $\geq 10^5$ kob/ml ile uyumludur. Orta akım idrarının gram boyamasının idrar mikroskobisi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda duyarlılık %96, özgüllük %93 olarak bulunmuştur(54).

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı için kullanılan diğer yöntem idrar kültürüdür. Orta akım idrarının kantitatif değerlendirilmesi için, kalibreli özelerle idrar örneği ekilerek 37⁰ C'da 24 saat inkübasyondan sonra kob'lar hesaplanır. Bu yöntemle benzer olan çok çeşitli yeni yöntemler de mevcuttur. Orta akım idrarının genel olarak su ve sabunla temizlik sonrası toplanması önerilmektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalar orta akım idrarının temizlik sonrası toplanmasının kontaminasyon riski açısından bir fark yaratmadığını göstermiş(55,56), bazı çalışmalarda da orta akım idrarı ile rastgele numuneler arasında kontaminasyon açısından fark tespit edilmemiştir(57). Nörolojik ve ürolojik nedenlerden dolayı koopere olamayacak hastalarda sonda ya da suprapubik aspirasyon ile idrar örneği alınabilir.

Enfeksiyonu olan hastaların idrarında genellikle $\geq 10^5$ kob/ml bakteri mevcuttur. Ancak üriner semptomu olan akut sistit tanılı kadınlarda bakteri üremeleri 10² ve 10⁵ kob/ml olarak tespit edilmektedir(58). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti'nin (IDSA) rehberinde akut sistit düşünülen kadınlarda $\geq 10^3$ kob/ml bakteri üremesi tanı için yeterli kabul edilmektedir. Yine aynı rehberde akut pyelonefrit tanısı için idrarda $\geq 10^4$ kob/ml üremenin yeterli olduğu belirtilmiştir. Ancak

S.saprophyticus, enterokoklar ve *Candida* spp. etken olduğunda 10^4 - 10^5 kob/ml anlamlı kabul edilir(59). Kateterize hastalarda $\geq 10^3$ kob/ml, ÜSE tanısı için anlamlıdır(10).

Asemptomatik olduğunda idrar kültürü incelemesi gereken iki grup popülasyon mevcuttur. Bunlar gebeler ve ürolojik girişim uygulanacak kişilerdir. Asemptomatik kadınlarda, iki ayrı idrar örneğinde $\geq 10^5$ kob/ml üreme olması bakteriüriyi tanımlar. İlk örneklerinde bakteriüri tespit edilen kadınların %10-60 arasında, ikinci örneklerinde üreme olmamıştır. Erkeklerde, kontaminasyon riskinin düşük olması nedeniyle tek bir idrar örneğinde bu kantitatif değerlere ulaşmak, asemptomatik bakteriüri tanısı koydurur(12).

Kan kültürü olmak üzere diğer kan testleri, sistit düşünülen hastalarda, altta yatan komorbiditeler ya da fizik muayenede tespit edilen patolojik durumlar için gerekli değilse endike değildir. Akut piyelonefrit tanılı kadınların %30'unda sekonder bakteremi görülmüştür. Diyabetik kadınlar ve renal nakil alıcılarında ÜSE'ye sekonder bakteremi oranları yüksek olması nedeniyle bu hastalarda kan kültürü alınmalıdır(60).

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı semptom ve bulgular ile laboratuvar incelemeleri değerlendirilerek konulur. Çocuklarda, tekrarlayan ÜSE geçiren kadınlarda, anitibiyotik tedavisine yanıtız erkek hastalarda, piyelonefrit tanısı alan hastalarda ileri incelemeler yapılmalıdır. Böbrek ve mesane ultrasonografisi ve direk grafiiler genellikle ilk seçeneklerdir. Pelvikalisijel sistemi incelemek ve böbreklerin süzme fonksiyonunu değerlendirmek için intravenöz piyelografi, eğer veziköüretal reflü düşünülüyor ise voiding sistoüretrografi yapılabilir. Ürolitiazis, abse, obstrüksiyon gibi durumları değerlendirmek için kontrastlı bilgisayarlı tomografi tercih edilir(45).

2.7. Tedavi

Üriner sistem enfeksiyonlarının en önemli tedavi basamağı antimikrobiyal ilaçlardır. Antimikrobiyal ilaç seçimi; hastanın durumu (semptomatik veya asemptomatik), üriner sistemin durumu (komplike veya komplike olmayan), enfeksiyon paterni (izole veya rekürren), enfeksiyon yeri (sistit veya piyelonefrit),

tedavi süresi, antimikrobiyal ilacın etki spektrumu, direnç paterni, yan etkileri ve farmakokinetik özellikleri dikkate alınarak yapılmalıdır. Tercih edilecek antimikrobiallerin birincil olarak üriner yolla atılması ve üriner sistemde ilaç seviyelerinin yüksek olması gerekmektedir(61).

Tedavide yeri hala tartışmalı konular vardır. Bunlardan biri hidrasyon diğeri, üriner analjeziklerdir. Hidrasyon, uzun yıllardır ÜSE geçirilen hastalara önerilmekte, teorik olarak fazla sıvı alımına bağlı bakterinin idrardaki konsantrasyonunun azaldığı, sık idrara çıkılarak enfekte idrarın mesaneden uzaklaştırıldığı düşünölmektedir. Ancak fazla sıvı alımına bağlı vezikoüretal reflüye yol açması, idrar çıkışının artmasıyla idrarda antimikrobiyal ilaç konsantrasyonunun düşmesi ve antibakteriyel etkinin azalması gibi dezavantajları nedeniyle de pek etkili görölmemektedir(62). Diğeri bir tartışmalı konu olan nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımı (NSAİ) ile ilgili yapılan çalışmalarda ilk olarak NSAİ ilaç kullanımının antibiyotik kullanımı azalttığı ancak semptomların uzun sürmesine ve piyelonefrit gibi komplikasyonların daha sık görülmesi sebep olduğu gösterilmiştir. Rutin kullanımda önerilmemektedir. Fenazopiridin hidroklorür gibi üriner analjeziklerin yararlı olduğu henüz çalışmalarda net gösterilemediğinden önerilmemektedir. Dizürü ya da yan ağrısını çok şiddetli olduğunda sistemik analjezikler kullanılabilir(63).

Üriner sistem enfeksiyonu olan hastada antibakteriyel tedavi başlarken genellikle etken mikroorganizma ve duyarlılığı bilinmemektedir. Ayrıca hastada komplike edici faktör olup olmadığı (ürolitiazis, obstrüksiyon, anatomik bozukluk vb.) bilinmeyebilir. Dolayısıyla antibakteriyel ilaç seçerken klinik rehberlerden faydalanmak gerekir. Tedaviye yanıtızlık düşünölür ise kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre tedavi değıştirilmelidir.

2.7.1. Kadınlarda Komplike Olmayan Sistit Tedavisi

Kadınlarda sistit, prognoz olarak gayet iyi seyirli bir durumdur. Nadiren gebe olmayan kadınlarda tedavi edilmeyen sistitler, semptomatik piyelonefrit tablosuna dönüşebilir. Tedavideki amaç enfeksiyonu eradike etmek, relaps veya reenfeksiyon durumlarında ortaya çıkabilecek morbiditelerin önüne geçmektir. Tedavi süresi genellikle kısadır. Kısa süreli tedavi hem maliyet, hem yan etki, hem de hasta uyumu açısından avantajlıdır.

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (IDSA)'nin 2010'da yayınladığı, komplike olmayan sistit ve piyelonefrit tedavisi ile ilgili rehberde, tedavide ilk seçenek olarak nitrofurantoin 1x100 mg dozda 5 gün süre ile önerilmektedir. Alternatif olarak fosfomisin tek gün 3 gr doz ile ve yerel direnç oranları %20'nin altındaysa trimetoprim-sulfometaksazol (TMP-SXT) 2x160/800 mg doz ile 3 gün süre ile önerilmektedir(11). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ÜSE'de en sık izole edilen etken *E.coli*'dir ve ülkemizde *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılığını belirlemek üzere yapılan çalışmalarda TMP-SXT direnci %20'nin üzerinde tespit edilmiştir(64,65). Dolayısıyla ampirik tedavide kullanılması uygun değildir. Fosfomisinin diğer ajanlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda klinik yanıtta fosfomisin ve diğer ajanlar arasında fark bulunmamış ancak gebe hastalarda yan etkinin fosfomisinle daha az ortaya çıktığı görülmüştür(66). Fosfomisinin diğer bir avantajı GSBL üreten *E.coli* dahil olmak üzere çoklu ila çdirencine sahip mikroorganizmalara karşı çoğunlukla etkin olmasıdır(67). Hem nitrofurantoin hem de fosfomisin, böbrek parankimindeki seviyeleri düşük olması nedeniyle hastada piyelonefrit düşünülüyor ise kullanılmamalıdır(11).

Akut komplike olmayan sistit tedavisinde amoksisilin-klavulanat, sefopodoksim, sefdinir, sefadroksil kullanılabilir. Ampisilin ve amoksisilin dünya genelindeki yaygın direnç nedeniyle kullanılmamalıdır. Genel olarak beta laktamlar, ilk seçenek tedaviler kullanılmadığında tercih edilmelidir. Eğer beta laktam ajanlar kullanılamazsa florokinolonlar tercih edilebilir. Florokinolonların etkinlikleri beta-laktamlara göre oldukça yüksektir ancak yan etkileri ve ülkemizde artan direnç oranları göz önüne alındığında dikkatli kullanılmalıdır(68).

Akut komplike olmayan sistitte, antimikrobiyal ajan kullanımı sonrası semptomlar kaybolursa takibe gerek yoktur. Başlangıç bulgularında hematüri mevcut ise tedavisi sonrası persistan hematüriyi atlamamak adına idrar tetkiki yapılmalıdır.

Antibakteriyel ajan kullanmaya başladıktan sonraki 48-72 saat içinde semptomlarda gerileme olmaz ya da tedavi sonrası ilk birkaç hafta içinde semptomlar tekrarlar ise idrar kültürü yapılmalı ve antibiyotik duyarlılık testleri incelenmelidir. Uygun tedaviye rağmen semptomları devam eden hastalarda radyolojik görüntüleme uygundur.

2.7.2. Kadınlarda Komplike Olmayan Piyelonefrit Tedavisi

Tüm piyelonefrit kliniği olan hastalardan mutlaka idrar kültürü alınmalı ve antibiyotik duyarlılık testleri çalışılmalıdır. Piyelonefrit kliniği ile başvuran hastalara öncelikle hospitalizasyon gerekliliği değerlendirilmelidir. Genel durumu iyi olan, oral tedaviyi tolere edebilecek, uyumlu, hemodinamik olarak iyi olan hastalar ayaktan takip edilebilir. Ancak hemodinamisi bozulmuş, oral alımı azalmış, bulantı, kusma şikayeti olan, sepsis düşünülen, gebelik ya da yaşlılık gibi faktörleri olan hastalar yatırılarak takip edilmeli ve parenteral yoldan tedavi edilmelidir.

Ayaktan takip edilecek hastalarda, komplike olmayan piyelonefrit için ampirik olarak siprofloksasin ile 7 günlük ya da levofloksasin ile 5 günlük tedavi önerilmektedir. Ancak yerel florokinolon direnci %10'nun üzerinde ise başlangıç olarak tek doz parenteral olarak 2 gr seftriakson ya da 24 saat etkili bir aminoglikozid ya da tek doz ertapenem uygulanmalıdır(11). Ülkemize yapılan son çalışmalarda siprofloksasin direnci %30'un üzerinde olup komplike olmayan piyelonefritin ampirik tedavisinde yeri tartışmalıdır(64,69). TMP-SXT, komplike olmayan piyelonefrit tedavisinde diğer bir seçenektir. Ancak ülkemizdeki yüksek direnç oranları nedeniyle etken duyarlı ise kullanılmalıdır. Ampirik tedavide tercih edilecekse başlangıç tedavi olarak parenteral 2 gr seftriakson ya da 24 saat etkili bir aminoglikozid uygulanmalıdır. TMP-SXT kullanılan komplike olmayan piyelonefritlerde tedavi süresi 14 gündür(11). Oral beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonları (amoksisilin klavulanik asit gibi) piyelonefritte diğer ajanlara göre daha az etkili olmakla birlikte artan florokinolon ve TMP-SXT direnci nedeniyle daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır. Reçete edilen hastalara başlangıç olarak yine parenteral 2 gr seftriakson ya da aminoglikozid uygulanmalı ve tedavi süresi 10-14 gün olmalıdır. Bu ajanlar, komplike olmayan sistit tedavisinde daha güvenilirdir(70).

Hastanede tedavisi gereken hastalarda ampirik tedavi, parenteral geniş spektrumlu sefalosporin (seftriakson, sefotaksim, sefepim), geniş spektrumlu beta laktam/betalaktamaz inhibitörleri (ampisilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam), aminoglikozid ya da karbapenemlerden seçilmelidir(11). Tedaviye hastanın, dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon açısından risk faktörü olup olmadığı değerlendirilerek karar verilmelidir. Ülkemizde GSBL üreten Enterobacteriaceae

oranlarında belirgin artış olması nedeniyle özellikle sepsis ya da septik şok tablosunda olan hastaların ampirik tedavisi piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem olmalıdır(71).

Piyelonefrit tanısı alan hastaların, ateşsiz 48.saatinden sonra etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılığı dikkate alınarak oral tedaviye geçilebilir. Tedavi süresi, hastanın tedaviye yanıt verme süresi ve klinik durumuna göre 7-14 gün arasında olmalıdır. Tedavinin 72.saatinden sonra ateş yüksekliğinin devam etmesi ya da idrar kültüründe üremenin devam etmesi halinde renal ya da perinefritik abse, obstrüksiyon veya piyelonefritin diğer komplikasyonları açısından görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir(72).

2.7.3. Komplike ÜSE ve Erkeklerde ÜSE Tedavisi

Komplike ÜSE düşünülen her hastada mutlaka idrar kültürü alınmalı ve etkenin antibiyotik duyarlılık testleri yapılmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonu olan erkeklerde komplike edici faktör varlığı sık olması nedeniyle erkek hastaların hepsi komplike ÜSE olarak tedavi edilmelidir. Ateş ile beraber sadece sistit bulguları olan erkek hastada akla prostatit gelmelidir(15).

Komplike ÜSE tedavisi, komplike olmayan hastalıkların tedavisi ile benzerdir ancak komplike ÜSE tedavisinde zorlayıcı durumlar, bu hastalarda dirençli mikroorganizma ve polimikrobiyal enfeksiyon oranlarının yüksek olmasıdır. GSBL üreten *E.coli*, *Providencia*, *Proteus*, *Morganella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* gibi etkenler, ayrıca metisilin dirençli *S.aureus*(MRSA) ve dirençli enterokoklar daha sık karşımıza çıkar. Relaps ve reenfeksiyonlar daha sık görülür(15). Dolayısıyla ampirik tedavi seçerken, hastanın dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon açısından risk faktörleri detaylı sorgulanmalıdır.

Hastada sepsis ya da septik gibi bir tablo yoksa ve dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon için risk faktörü taşııyorsa seftiazidim, piperasilin tazobaktam, seftazidim, sefepim gibi parenteral tedaviler düşünülebilir. *Enterococcus* spp., *S.aureus* şüphesi mevcut ise piperasilin tazobaktam, eğer dirençli bir gram pozitif etken şüphesi varsa, seftiazidim, sefepim gibi antipseudomonal gram negatif etkinliği olan bir ajanın yanına vankomisin, daptomisin, teikoplanin eklenebilir. Dirençli gram

negatif mikroorganizma ile enfeksiyon için risk faktörü taşıyorsa karbapenem tercih edilmelidir.

Sepsis veya septik şok tablosundaki ve/veya üriner sistem obstrüksiyonu olan ve idrar çıkışı azalmış olan kritik hastalarda ampirik tedavi, olası dirençli etkenlere karşı etkin olmalı, dolayısıyla antipseudomonal etkinliği olan karbapenem (imipenem, meropenem) ve MRSA, dirençli enterokok etkinliği olan vankomisin, daptomisin, teikoplaninden biri seçilerek kombine tedavi verilmelidir. Etkenin antibiyotik duyarlılıkları tespit edildikten sonra tedavi deescale edilir(73). Eğer kültürde bu ajanlara dirençli mikroorganizma tespit edilirse aminoglikozid, kolistin, intravenöz fosfomisin gibi ajanlar ya da aminoglikozid-karbapenem, ikili karbapenem gibi kombinasyon tedavileri kullanılabilir(74).

Komplike ÜSE tanısı olan hasta hemodinamik olarak stabil, genel durumu iyi, oral tedaviyi tolere edebilecek ve uyum sağlayabilecek ise oral antibiyoterapi ile ayaktan takip edilebilir. Ancak ülkemizde artan GSBL üreten Enterobacteriaceae oranları ve bu etkenlerin oral tedavi seçeneklerinden siprofloksasin, TMP-SXT, amoksisilin klavulanik asit gibi ajanlara olan yüksek direnç düzeyleri nedeniyle ampirik oral tedavi seçimi oldukça zordur(75). Hastaya başlangıç tedavisi olarak tek doz parenteral seftriakson, ertapenem ya da aminoglikozid sonrası oral tedavi reçete edilerek yakın takip ile gözlemlenebilir. Ancak kültür sonuçları ile hasta mutlaka tekrar değerlendirilmelidir. Nitrofurantoin ve oral fosfomisin, piyelonefrit düşünülen hastalarda kullanılmamalıdır. Ancak son yıllarda oral fosfomisin tedavisinin piyelonefrit tanılı hastalarda, IV tedavi sonrası ardışık tedavi için ya da başlangıç tedavisi olarak kullanılabilmesine dair çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalar piyelonefritte, oral fosfomisin tedavisi için hasta seçiminin önemli olduğunu, kullanılan dozların farklılık gösterdiğini ve bu tedavi ile ilgili daha çok fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır(76,77).

Komplike ÜSE tanısı olan hastalarda komplike edici faktör mümkünse ortadan kaldırılmalıdır. Kateter ilişkili ÜSE düşünülüyorsa mümkünse kateter çıkarılmalıdır. Eğer hastanın kateter ile takibi gerekiyorsa tedavi öncesi kateter değiştirilmesi önerilir(10).

Komplike ÜSE geçiren hastalarda, rutin görüntüleme yöntemlerine başvurulması önerilmez. Ciddi hastalık geçirenlere, üriner obstrüksiyon dşnlenlere, etkin antimikrobiyal tedavinin 48-72. saatinden sonra klinik durumunda düzelme olmayanlara ya da kültürde üremeleri devam eden hastalara, etkin tedavi tamamlandıktan sonra birkaç hafta içinde semptomları tekrarlayan hastalara görüntüleme yapılmalıdır. Renal ultrasonografi ya da bilgisayarlı tomografi uygundur(78). Yetmiş ikinci saatinden sonra ateş ykseklėđi devam eden hastalarda idrar ve kan kültürleri tekrarlanmalı, diyabetik olan, rolitiazisi olan hastalarda perinefritik veya intrarenal apse açısından kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. Apse tespit edilmesi durumunda drenaj gereklidir(79). Genellikle diyabetik ve üriner obstrüksiyonu olan hastalarda görülen ve mortal bir tablo olan amfizematöz piyelonefritin tedavisi perkutan drenaj ya da nefrektomidir(80).

2.7.4. Aseptomatik Bakteri ri Tedavisi

Aseptomatik bakteri ri için tedavi, gebe olanlar ve renal transplantasyonun erken döneminde (<1 ay) olan hastalar dışında önerilmemektedir. Gebelerde aseptomatik bakteri ri tedavi edilmediğinde, düşük doğum ađırlėđı ve preterm eylem riskinin arttığı gösterilmiş olup 4-7 gün süreyle antimikrobiyal tedavi önerilmektedir(12).

Renal transplantasyon hastalarında, ilk bir ay süreyle yoğun immunsupresif tedavi almaları ve enfeksiyöz komplikasyonlar açısından daha yksele riske sahip olmaları, ürolojik kateter, stent gibi enstrumentasyonların sık kullanılması ve ürolojik müdahalelerin tekrarlanabilmesi nedeniyle bu süre içinde gelişen aseptomatik bakteri ri tedavi edilebilebilir. Ancak yapılan çalışmalarda transplantasyon sonrası bir aydan sonra gelişen aseptomatik bakterir yi tedavi etmenin graft fonksiyonunu, rejekt ve mortalite oranlarını etkilemediği gösterilmiş olup önerilmemektedir(81).

Aseptomatik bakteri rinin tedavi edildiği diğer grup da mukozal hasarın olacağı, ürolojik prosedür uygulanacak hastalardır. Bu hastalarda postoperatif bakteremi ve sepsis oranlarının yksele olması nedeniyle işlem öncesi idrar kültür alınarak, işlemden 12 saat önce etkene yönelik antimikrobiyal tedavi verilmesi önerilmektedir. Genellikle işlem sonrası tedavi kesilmekte olup bazı klinisyenler tarafından üriner kateter kilene kadar devam edilmektedir(12).

2.7.5. Tekrarlayan ÜSE Tedavisi

Tekrarlayan ÜSE, relaps ya da reenfeksiyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bir hastada ÜSE tedavi edildikten sonra relaps gelişirse kısa süreli tedavi edilmiş piyelonefrit, kronik bakteriyel prostatit ya da altta yatan ürolojik anormallikler akla gelmelidir. Altta yatan ürolojik anormallik mevcut ise cerrahi müdahale ile düzeltilmelidir. Örneğin ürolitiazis, relaps sebebi olabilir. Kür sağlanabilmesi için cerrahi olarak çıkarılması gerekmektedir. Altta ürolojik anomali veya yapısal bozukluk yok ise semptomatik relapslar antimikrobiyal ajanlar ile tedavi edilmelidir. İki haftalık tedavi sonrası relaps görülürse tedavi süresi uzatılmalıdır. Sık relaps geçiren hastalarda dört haftalık veya daha uzun tedavi periyodları düşünülebilir. Uzun süreli tedavi için kullanılacak ajanlar amoksisilin klavulanik asit, TMP-SXT, siprofloksasin, nitrofurantoin(3). Uzun süreli tedavide fosfomisin dozu ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. On günde bir 3 gr fosfomisin kullanımı faydalı bulunmuştur(82). Erkek hastada kronik bakteriyel prostatit mutlaka ekarte edilmelidir(3).

Reenfeksiyonların sık görüldüğü popülasyon, genç-orta yaşlı cinsel aktif kadınlardır. Rekürren sistit atakları gelişir. Sadece alt üriner sistem enfeksiyonunda lokalize ise semptom başlangıcında standart kısa süreli tedavi ile kontrol altında tutulabilir(83). Bazı kadınlarda ÜSE cinsel aktivite ile ilişkilendirilebilir. Postkoitus miksiyon, postkoitus tek doz antimikrobiyal profilaksi (tek doz TMP-SXT ya da 100 mg nitrofurantoin) önerilebilir. Bazı semptomatik reenfeksiyon tabloları, herhangi bir predispozan faktörle ilişkilendirilemez. Bu durumlarda, semptomlar şiddetli ise uzun süreli profilaksi bir seçenektir. Uzun süreli profilaksi için 50 mg nitrofurantoin ya da 40/200 mg TMP-SXT önerilebilir. Bu şekilde reenfeksiyon sıklığının azaldığı görülmüş ancak tamamen önlemek mümkün olmamıştır(84).

2.7.6. Kandidüri Tedavisi

Kandidüri, genellikle üriner kateteri olan hastalarda tespit edilir ve kateter çıkarılması/değişimi sonrası kontrol idrar kültüründe %30-40 oranda saptanmaz. Diyabetes mellitus, immunsupresyon,, intravenöz kateter varlığı, antibiyotik kullanımı gibi durumlar diğer risk faktörleridir(85). Asemptomatik kandidüri, nötropenik hastalar, düşük doğum ağırlıklı infantlar veya ürolojik girişim uygulanacak hastalar dışında tedavi edilmemektedir. Semptomatik kandidürde tedavi seçenekleri, klinik sistit ile uyumlu ise

azol duyarlı *Candida* spp. için oral flukonazol 1x200 mg, azol dirençli *Candida glabrata* ve *Candida krusei* için sistemik amfoterisin B ya da amfoterisin B ile irrigasyondur. Klinik piyelonefrit ile uyumlu ise üriner obstrüksiyon açısından hasta değerlendirilmeli, azol duyarlı türler için flukonazol 200-400 mg, azol dirençli *C.glabrata* ve *C.krusei* için sistemik amfoterisin B, 14 gün süreyle kullanılmalıdır(86).

2.7.7. Gebelerde ÜSE

Gebelerde, 12-16.haftalar arasında idrar kültürü bakılmalı ve asemptomatik bakteriüri tespit edilenler ya da semptomatik ÜSE düşünülen gebeler tedavi edilmelidir. Asemptomatik bakteriüri ya da sistiti olanlarda tek doz fosfomisin, 3 gün TMP-SXT ya da 7 gün süreyle nitrofurantoin tedavisi seçeneklerdendir. Ancak ilk trimesterde nitrofurantoin ve fosfomisin önerilmemektedir(87). Piyelonefrit düşünülen gebelerde tedavi parenteral olmalı, 3.kuşak sefalosporin ya da karbapenem ile 14 gün süreyle tedavi edilmelidir. Eğer semptomları, tedavinin 48.saatinden sonra düzelerse ardışık oral tedaviye geçilebilir. Kontrol idrar kültüründe üreme olmadığı gösterilmeli ve doğuma kadar aralıklı takibi yapılmalıdır(3).

2.8. Bakterilerin Antibiyotik Direnci

Direnç, bir mikroorganizmanın antibakteriyal ajanın öldürme ya da çoğalmasını engelleyici etkisine karşı korunma kapasitesi olarak tanımlanabilir. Mikroorganizmanın yapısal özelliklerine bağlı olarak antimikrobiyal ajana karşı dirençli olması intrinsik (yapısal) direnç olarak tanımlanır. Örneğin; gram negatifler vankomisin ve metisiline, enterokoklar sefalosporinlere, fakültatif anaerob mikroorganizmalar aminoglikozidlere hücresel özelliklerinden dolayı intrinsik dirençlidir. Kazanılmış direnç, düzenleyici genlerdeki mutasyonlar veya yeni DNA edinimi ya da bu ikisinin kombinasyonuyla oluşmaktadır(88).

Antibiyotik direnci, bakterilerde en az sekiz farklı mekanizma ile tanımlanmıştır(3).

Tablo 2.3. Antibiyotik gruplarına gelişen direnç mekanizmaları(3)

Mekanizma	β -laktam	Aminoglikozid	Sülfonamid	Tetrasiklin	TMP	Kinolon	TG
-----------	-----------------	---------------	------------	-------------	-----	---------	----

Enzimatik Değişiklik	+++	+++	-	-	-	+	-
Memran Geçirgenlik Azalması	+(GN)	+(GN)	-	+(GN)	+(GN)	+(GN)	+
Aktif Atım Pompası	+	+	-	+++	-	+	+
Hedef Bölgede Değişiklik	++	++	++	+ H.pylori	+++	+++	-
Hedef Bölgenin Korunması	-	-	-	++	-	+	-
Hedefin Aşırı Üretimi	-	-	++	-	++	-	-
Metabolik Yolun Değişimi	-	-	+	-	+	-	-
Antibiyotik Bağlama	-	-	-	-	-	-	-

+++ , en yaygın mekanizma ++ , yaygın + , az yaygın - , yok; GN, Gram Negatif; H.pylori, *Helicobacter pylori*

2.8.1. Beta Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizması

Beta laktam antibiyotikler, hücre duvar sentezinin transpeptidasyon basamağını katalizleyen penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak hücre duvar sentezini inhibe ederler ve bakteri lizisine sebep olur. Bu antibiyotiklere direnç 3 farklı yolla meydana gelebilmektedir(89).

1- PBP'lerde oluşan değişiklikler ile antibiyotiğin bağlanmasının engellenmesi

2- Dış membran proteinlerinin (OMP) ekspresyonunda azalma veya atım pompaları ile ilacın hücre içine girişinin engellenmesi

3- Beta laktamaz enzimleri ile inaktivasyon

Gram negatiflerde üç yolla da direnç gelişirken, gram pozitif mikroorganizmalarda dış membran olmadığı için PBP aracılığıyla ya da enzim ile inaktivasyon sonucu direnç gelişmektedir(89).

2.8.1.1. Beta Laktamazlar

Beta laktamazlar, beta laktam halkasındaki amid bağına parçalayarak penisilinleri, sefalosporinleri ve diğer beta laktam antibiyotikleri etkisiz hale getirirler. Bakteriler tarafından ya kromozomlar veya plazmidler ya da transpozon adı verilen transfer edilebilir genler ile sentezlenirler(90). Günümüze kadar tanımlanmış 2770 beta laktamaz mevcuttur(91).

İki şekilde sınıflandırılırlar. Ambler ve Busch- Jacoby- Medeiros sınıflaması olarak gruplara ayrılmışlardır. Ambler sınıflaması, moleküler sınıflama olup aminoasit dizimine göre oluşturulur. A, B, C ve D olmak üzere dört grup vardır. A, C ve D grubu beta laktamazlarda aktif bölgede serin, B grubu beta laktamazlarda aktif bölgede çnko (Zn) enzimi bulunmaktadır.

A grubu enzimlerin içinde en yaygın olanı SHV-1 ve TEM-1'dir. Yaygın olarak gram negatif çomaklarda (*E.coli* ve *K.pneumoniae*) ve *S.aureus*'te görülür. B grubu enzimler penisilinleri, sefalosporinleri, karbapenemleri hidrolize ederler. Metallo beta laktamazlar olup *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus fragilis*, *Aeromonas* ve *Legionella* spp.'de bulunurlar(92). C grubu enzimler, kromozal AmpC geniyle taşınmaları nedeniyle AmpC enzimleri olarak da adlandırılırlar, genellikle sefalosporinazlardır. *Enterobacter*, *Serratia* ve *Morganella* türlerinde geniş spektrumlu sefalosporin direncinden sorumludurlar. D grubu enzimlerin aktif bölgesinde serin mevcuttur. Oksasisilinleri hidrolize eden enzimlerdir. OXA enzimleri, bu grupta yer alır(93).

AmpC beta laktamazlar, penisilin, geniş spektrumlu antibiyotikler, oksimino beta laktamlar, ve sefamisinlere direnci sağlayan enzimler olup genellikle kromozomaldır. Klavulanik asit ile inhibe olmazlar. Gram negatif basillerde AmpC üretimi normalde baskılanmıştır. Ancak, beta laktam antibiyotik varlığında *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *M. morgani*, *Providencia* spp. ve *P. aeruginosa*'da indüklenbilir AmpC enzimlerinin kontrolü ile üretimde geçici artış olabilir. Bu türlerde kalıcı aşırı üretime neden olan, AmpD gen lokusunda spontan mutasyon olmadıkça, AmpC beta laktamaz üretimi antibiyotik kesildiği zaman eski seviyelerine düşmektedir(3).

Beta laktamazların diğer sınıflandırması Bush-Jacoby-Medeiros sınıflamasıdır. 2009 yılında güncelleme yapılarak gruplar yeniden düzenlenmiş ve Bush-Jacoby sınıflandırılması olarak adlandırılmıştır(94).

Tablo 2.4. Beta laktamazların Bush-Jacoby sınıflandırılmasına grupları (94).

Bush-Jacoby (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros (1995)	Moleküler Sınıf	Ayrıt edici alt tabaka	İnhibisyon CA/TZB	EDTA	Belirleyici Özelliği	Temsilci Enzim
1	1	C	Sefalosporin	Hayır	Hayır	Sefalosporin (sefamisin) hidrolizi, Benzilpenisilinden daha iyidir.	<i>E.coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1 MIR- 1
1e	NI	C	Sefalosporin	Hayır	Hayır	Seftazidim ve diğer oksimino beta laktamazlara hidrolizi artmıştır	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penisilinler	Evet	Hayır	Penisilin hidrolizi sefalosporinlerden daha iyidir.	PC1
2b	2b	A	Penisilinler, Sefalosporin	Evet	Hayır	Benzilpenisilin ve sefalosporinin benzer hidrolizi	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Geniş spektrumlu sefalosporin, monobaktam	Evet	Hayır	Oksimino-beta laktam artması hidroliz (sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim, aztreonam)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penisilinler	Hayır	Hayır	Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktama karşı direnç	TEM-30, SHV-10
2ber	NI	A	Geniş spektrumlu sefalosporin, monobaktam	Hayır	Hayır	Oksimino-beta laktamlarla klavulanik asit sulbaktam ve tazobaktam kombinasyonlarına artmış direnç	TEM-50
2c	2c	A	Karbenisilin	Evet	Hayır	Karbenisilin hidrolizi artmıştır	PSE-1, CARB-3
2ce	NI	A	Karbenisilin, Sefepim	Evet	Hayır	Karbenisilin, sefepim ve Cefpirom hidrolizi artmıştır	RTG-4
2d	2d	D	Kloksasilin	Değişken	Hayır	Kloksasilin veya oksasilin hidrolizi artmış	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Geniş spektrumlu sefalosporin	Değişken	Hayır	Kloksasilin veya oksasilin ve oksimino-Beta laktamların hidrolizi	OXA-11 OXA-15
2df	NI	D	Karbapenem	Değişken	Hayır	Kloksasilin veya oksasilin ve karbapenemlerin hidrolizi	OXA-23 OXA-48
2e	2e	A	Genişlemiş spektrumlu sefalosporin	Evet	Hayır	Sefalosporinle hidroliz olur. Klavulanik asitle inhibe ancak aztreonamla inhibe olmaz.	CepA
2f	2f	A	Karbapenem	Değişken	Hayır	Oksimino-β-laktamlar, sefamisinler, karbapenemlerin hidrolizi artmıştır,	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1) B (B3)	Karbapenem	Hayır	Evet	Geniş spektrumlu Karbapenemlerin hidrolizi monobaktamlar değil	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1 L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	3	B (B2)	Karbapenem	Hayır	Evet	Karbapenemleri öncelikle hidroliz eder	CphA, Sfh-1
NI	4	Bilinmeyen	Bilinmeyen				

CA, Klavulanik Asit; TZB, Tazobaktam; NI, bilinmeyen

Son yıllarda klinik önemi nedeniyle ön plana çıkan ve giderek görülme sıklığı artan beta laktamazlar, karbapenemazlardır. Ambler sınıflamasına göre A,B ve D grubunda yer alırlar. Penisilinleri, çoğu zaman sefalosporinleri ve değişen derecelerde olmak üzere karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize ederler. Kromozom ya da plazmid aracılığıyla ortaya çıkarlar. Kromozomal karbapenemazlar; *S. maltophilia*, *Aeromonas* spp., *Flavobacterium* spp., *Bacteroides fragilis* gibi bazı bakterilerde karşımıza çıkmakta olup kromozom kontrolünde olmaları nedeni ile oluşturdukları direnç sınırlı kalmıştır. Ancak plazmid aracılığıyla ortaya çıkan, karbapenemlerin yanında diğer beta laktam grubu antibiyotikleri de hidrolize eden ve *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. ve *Serratia marcescens* gibi patojenlerde görülen karbapenemazlar son yıllarda tüm dünyada daha fazla görülmeye başlanmış ve önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir(95).

Karbapenemazlar; A grubunda NMC, IMI, SME, KPC ve GES enzimleri, B grubunda IPM, VIM, GIM, SPM, NDM-1 enzimleri, D grubunda OXA enzimleri olarak tanımlanmıştır(95).

Karbapenemaz üreten mikroorganizmaların tedavisinde kullanılabilecek antibakteriyel ajanlar oldukça sınırlıdır. Basit sistit tedavisinde fosfomisin bir seçenektir. Ancak ciddi hastalıkta seftazidim-avibaktam, polimiksin (kolistin) ya da meropenem minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) düzeyi ≤ 8 mikrogram/ml ise meropenem ile diğer ajanların kombinasyonları kullanılabilir. Tek başına aminoglikozidlerin kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakta olup kombinasyon tedavilerinde kullanılması önerilmektedir(96)

2.8.1.2. Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamazlar

Genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL), penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson, seftazidim) gibi birçok beta laktam antibiyotiklere ve monobaktam aztreonama karşı dirence neden olup, başta sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda, son yıllarda da toplum kökenli enfeksiyonlarda önemli bir klinik problem haline gelmişlerdir(6).

Başlıca GSBL üreten bakteriler *K.pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *E.coli* dışında, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.,

Morganella spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Serratia* spp. ve *Shigella* spp.' ler de bu enzimleri üretebilir(8). TEM, SHV, OXA, CTX-M en sık rastlanan GSBL türleriyken, Ambler sınıflamasında A ve D grubu beta laktamazlardır(91).

- **TEM grubu Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar:**

TEM grubu GSBL'ler, TEM-1 ve TEM-2 beta laktamaz deriveleridir. Bu enzimler esas olarak *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında ve aynı zamanda *Enterobacter aerogenes*, *M.morganii*, *Proteus* spp. ve *Salmonella* spp. gibi diğer Enterobacteriaceae türlerinde, nadir olmak üzere de *P.aeruginosa*'da (TEM-42) bulunur(97).

- **İnhibitör Dirençli Beta Laktamazlar:**

İnhibitör dirençli beta laktamazlar, TEM ve SHV deriveleri olup bir GSBL değillerdir. 1990'lı yılların başlarından itibaren beta laktamaz direnci görülmeye başlanmıştır. TEM grubu inhibitör dirençli beta laktamazlar daha çok *E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* ve *P.mirabilis*'te görülmektedir. Üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrozile edememelerine rağmen GSBL'lerle beraber ele alınırlar(98)

- **SHV grubu Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar:**

SHV grubu enzimlerin öncüsü olan SHV-1 enzimi en sık *K.pneumoniae*'de bulunmaktadır ve kromozomal bir enzimdir. Ampisilin, tikarsilin ve piperasiline direnç oluşturmaktadır, oksiminosefalosporinlere karşı aktivitesi yoktur. SHV türü enzimlerin geniş spektrumlu ilk türevi 1983 yılında bulunmuş ve SHV-2 olarak tanımlanmıştır. TEM grubu GSBL'lere kıyasla SHV-1'den köken alan enzimlerin sayısı oldukça düşüktür. SHV grubu enzimler *K.pneumoniae*' dan başka *E.coli*, *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'da saptanmıştır(6). Ülkemizde en sık SHV-2, SHV-5 ve SHV-12 bildirilmiştir(99).

- **CTX-M grubu Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar:**

CTX-M grubu GSBL'lerin substratı sefotaksimdir. Sefotaksim ve seftriaskonu iyi hidrolize ederler. Klinik olarak direnç oluşturmaya da seftazidimi de hidrolize ederler. Seftazidime karşı artan aktiviteye yol açan mutasyonlar meydana

gelebilmektedir. Klavulanik asite göre tazobaktam ile daha kolay inhibe olurlar(100). İlk CTX-M beta-laktamaz, 1989 yılında Almanya'dan *E.Coli*'de bildirilmiş, o tarihten bugüne kadar *Salmonella* spp. başta olmak üzere birçok Enterobacteriaceae türünde saptanmış ve 1995 yılından itibaren büyük bir artış göstermiştir. Ülkemizde bildirilen CTX-M grubu beta-laktamazlar CTX-M-2, CTX-M-3, CTX-M-15'dir(99).

- **OXA grubu Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar:**

Günümüze kadar tanımlanmış OXA grubuna enzimler, Ambler D sınıfında yer almakta ve çoğunlukla *P.aeruginosa*'da tespit edilmektedirler. Bunların hepsi GSBL değillerdir. OXA-1 ile OXA-10 arasındaki enzimler dar spektrumludur ve substratları oksasilin, kloksasilindir. Aminoasit dizilerindeki nokta mutasyonlar sonucunda geniş spektrumlu OXA enzimleri ortaya çıkmıştır. OXA-11, 14, 15, 16 seftazidim, OXA-17 sefotaksim direncine neden olur. OXA-31 sefepim direncine sebep olup seftazidimi etkilemektedir(98). Karbapenem hidrolize eden OXA enzimleri *Acinetobacter baumannii* suşlarının kromozomlarında bulunmuştur(101). Ancak diğer karbapenem hidrolizi yapanlardan OXA-23 ve OXA-48 enterik bakteri suşlarından elde edilen plazmidler üzerinde tanımlanmıştır(102).

- **Diğer Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamazlar:**

PER, VES ve GES gibi plazmid aracılı GSBL aileleri tanımlanmıştır ancak nadirdir. Esas olarak *P.aeruginosa*'da bulunur(103). PER-1 enzimi içeren *P.aeruginosa* suşlarının seftazidime direnci çok yüksekken, piperasiline direnci düşüktür. Klavulanik asit ve tazobaktam ile inhibe olurlar(98).

- ❖ **Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz Tanı Testleri:**

Birçok bölgede, GSBL saptanması ve enzimlerin tanımlanması özellikle enfeksiyon kontrolü açısından önerilmektedir. Enterobacteriaceae üyelerinde GSBL saptanması açısından Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından önerilen strateji, öncelikle oksimino- sefalosporinlere 'duyarlı olmama' özelliğinin saptanması ile başlanması, bunu takiben fenotipik (bazen genotipik) doğrulama testleri uygulanmasıdır.

Sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve sefpodoksim için Enterobacteriaceae suşlarında, EUCAST'ın önerdiği klinik sınır değeri $S < 1 \text{mg/L}$ 'dir. Yani bu bize, o

mikroorganizmanın, MİK değeri 1 mg/L'nin altında olan antibiyotiğin normal doz ve sürede verilmesi koşuluyla inhibe olacağını göstermektedir. Klinik sınır değer, normal dozda verilen bir antibiyotiğin mikroorganizmayı inhibe ettiği minimum konsantrasyon dozudur. Sefpodoksim, GSBL üretiminin saptanması için en duyarlı indikatör sefalosporindir ve bu nedenle taramada kullanılabilir. Ancak, bu beta laktam ajanla alınan sonuçların özgülüğü, sefotaksim (veya seftriakson) ile seftazidim kombinasyonu ile alınan sonuçlara kıyasla daha düşüktür. Bu nedenle de doğrulama amacıyla son iki bileşik kullanılmaktadır. İndikatör sefalosporinler için inhibisyon zonu çapları Tablo 4'te yer almaktadır(104).

Tablo 2.5. Enterobacteriaceae için GSBL tarama yöntemleri

Yöntem	Antibiyotik	GSBL testi uygulanması için sınır değeri
Sıvı veya agar dilüsyon	Sefotaksim/seftriakson ve seftazidim	MİK>1mg/L
	Sefpodoksim	MİK> 1mg/L
Disk difüzyon	Sefotaksim (5µg) veya Seftriakson (30 µg) ve Seftazidim (10 µg)	İnhibisyon zonu <21 mm İnhibisyon zonu <23 mm İnhibisyon zonu <22 mm
	Sefpodoksim (10 µg)	İnhibisyon zonu <21 mm

Tüm yöntemlerle sefotaksim veya seftriakson ve seftazidim; veya tek ajan olarak sefpodoksim test edilebilir.

❖ **Tarama Yöntemleri:**

• **Grup 1 Enterobacteriaceae (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Raoultella* spp., *P. mirabilis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.)'de Tarama:**

Grup 1 Enterobacteriaceae türlerinde GSBL tarama için önerilen yöntemler sıvı dilüsyon, agar dilüsyon, disk difüzyon veya bir otomatize sistem kullanımıdır. Sefotaksim (veya seftriakson) ve seftazidim MİK değerleri farklı GSBL pozitif izolatlarda çok fazla değişkenlik gösterebildiği için, indikatör sefalosporinler olarak sefotaksim (veya seftriakson) ile seftazidimin her ikisinin birden kullanılması gereklidir(104).

• **Grup 2 Enterobacteriaceae türlerinde (*Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Hafnia alvei*) Tarama**

Grup 2 Enterobacteriaceae için grup 1 için belirtilen şekilde tarama testleri yapılır. Ancak bu türlerde, baskılanmış kromozomal AmpC beta laktamaz üretimi sefalosporin direncine yol açan mekanizmalar arasında çok sık görülmektedir. AmpC hidrolizine karşı stabil olması nedeniyle sefepim, klavulanik asit ile birlikte grup 2 Enterobacteriaceae fenotipik testinde kullanılır(104).

❖ Fenotipik Doğrulama Yöntemleri:

GSBL aktivitesinin in vitro şartlarda klavulanik asit ile inhibisyonu temeline dayanan fenotipik yöntemlerden dördü, GSBL doğrulaması için önerilmektedir. Bunlar; kombinasyon disk testi (KDT), çift disk sinerji testi (ÇDS), GSBL gradiyent strip testi ve sıvı mikrodilüsyon testidir(104). Bu testlerden KDT, çok merkezli bir çalışma sonucuna göre, GSBL gradiyent testiyle eşit duyarlılığa sahip, ancak bu teste kıyasla göre daha özgündür(105). Otomatize sistem üreticileri, duyarlılık test panellerine, GSBL'lerin klavulanik asit ile inhibisyonunu gösterecek şekilde, saptama testleri eklemişlerdir.

• Kombinasyon Disk Testi:

Her test için sadece sefalosporin (sefotaksim, seftazidime, sefepim) içeren diskler ile aynı sefalosporinin klavulanik asit eklenmiş kombinasyon diskleri kullanılır. Her ikisinin inhibisyon zonları ölçülerek kıyaslanır. Eğer kombinasyon diski çevresindeki zon, tek başına sefalosporin içeren diskin inhibisyon zonuna kıyasla >5 mm genişse, test pozitifdir(104).

• Çift Disk Sinerji Testi:

Sefalosporin (sefotaksim, seftazidime, sefepim) içeren diskler, plakta klavulanik asit içeren bir diskin (örneğin amoksisilin-klavulanik asit) yanına konur. Sefalosporin disklerinden herhangi birinin zon çapı klavulanik asit diskinin bakan yüzünde genişlerse veya diskler arası bölgede bir inhibisyon alanının gözlenirse, test pozitif olarak değerlendirilir. Diskler arasındaki uzaklık, ÇDS testi başarısında belirleyicidir ve sefalosporin 30 µg diskleri için optimum uzaklık 20 mm (merkezden merkeze) olarak belirlenmiştir. Ancak, çok yüksek veya düşük direnç düzeyleri söz konusu ise, bu uzaklık azaltılabilir (15 mm) veya artırılabilir (30 mm). Bu önerinin,

EUCAST disk difüzyon yönteminde yer alan ve daha düşük ilaç konsantrasyonları içeren diskler için, tekrar gözden geçirilmesi gereklidir(104).

- **Gradyent Test (Şerit) Yöntemi:**

Gradyent şeritleri, üretici önerilerine göre hazırlanır, değerlendirilir ve yorumlanır. Klavulanik asit ile kombine edildiğinde sefalosporin MİK değerinde > 8 kat düşüş gözleniyorsa veya bir 'hayalet zon' (phantom zone) ya da elips şeklinde bir bozulma varsa, test pozitifdir. MİK'in stripteki en yüksek değerden daha fazla olması nedeniyle MİK belirlenemiyor ve oran değerlendirilemiyorsa, test sonucu belirsizdir (Indeterminate). Diğer bütün durumlarda, test negatifdir. GSBL gradyent şeritleri sadece GSBL doğrulaması için kullanılmalıdır; MİK saptanması için güvenilir değildir(104).

- **Sıvı Mikrodilüsyon:**

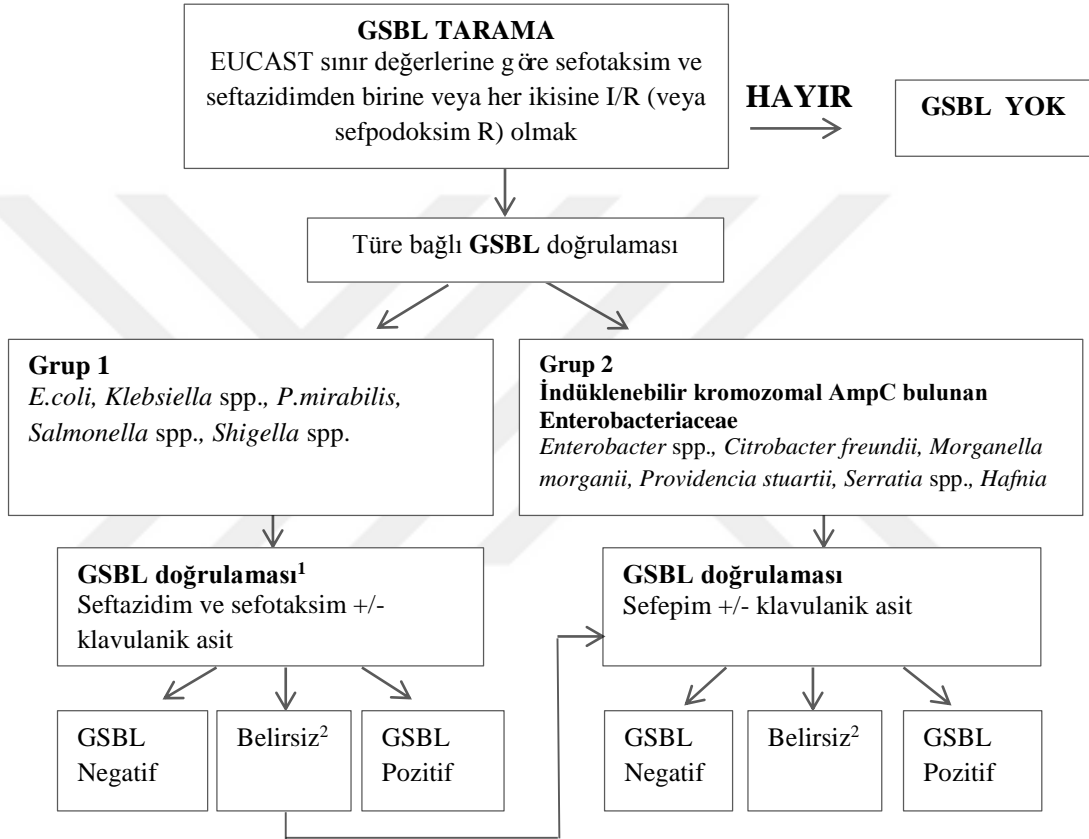
Sıvı mikrodilüsyon; sefotaksim, seftazidim ve sefepimin 0.125-512 mg/L arasındaki seri, iki katlı dilüsyonlarını tek başlarına veya sabit konsantrasyonda (4mg/L) klavulanik asit ile birlikte içeren Mueller–Hinton sıvı besiyeri kullanılarak uygulanır. Klavulanik asit ile kombine edilen sefalosporin MİK değeri, sefalosporin tek başına olduğunda, ölçülen MİK değerinden >8 kat daha düşükse test pozitifdir. Diğer durumlarda test negatifdir(104).

- **Biyokimyasal (Kolorimetrik) Yöntemler:**

İlk kez 2012 yılında tarif edilen GSBL NDP (Nordmann/Dortet/Poirel) testinde, sefotaksim indikatör antimikrobiyal, tazobaktam ise inhibitör olarak kullanılmaktadır. Test, 96 kuyucuklu mikropklarda veya tüplerde uygulanabilir. Kırmızıdan sarıya renk değişimi, sonucun pozitif olduğunu gösterir. Test ayrıca doğrudan hasta örneklerinde de uygulanmaktadır. Duyarlılık ve özgüllüğünün mükemmel olduğu belirtilse de henüz çok merkezli çalışmalarla değerlendirilmemiştir (104).

B-LACTA testi, kromojenik bir sefalosporinin (HMRZ-86) substrat olarak kullanıldığı, gerek kolonilerde, gerekse doğrudan klinik örneklerde uygulanabilen kolorimetrik bir testtir. Belçika ve Fransa'daki prospektif çok merkezli bir çalışma

ile değerlendirilmiş ve *E.coli* ile *K.pneumoniae*'de duyarlılık ve özgüllüğü mükemmel bulunmuştur (sırası ile %96 ve %100). Buna karşın indüklenabilir AmpC'si olan türlerde duyarlılık daha düşüktür (%67). *E.coli* ve *K.pneumoniae* için negatif prediktif değerin yüksek olması (3. Kuşak sefalosporin direnç prevalansının %10-30 olduğu bölgelerde %99), bu basit testi, özellikle de GSBL üreten suşların 3. kuşak sefalosporin direncini öngörmeye son derece etkin bir test haline getirmektedir(104).



¹Eğer sefoksitin > 8 mg/L ise, sefepim +/-klavulanik asit doğrulama testi yapılması önerilir.

²Pozitif veya negatif olarak değerlendirilemeyen grup (ör. Kapsadığı MİK düzeylerinin üzerinde üreme olması nedeniyle, gradiyent striplerin okunamaması veya kombinasyon testleri ve ÇDS ile açıkça sinerji görülmemesi), sefepim +/- klavulanik asit ile konfirmasyon testi sonucu da belirsiz ise, genotipik test gerekir.

Şekil 2.1. GSBL'lerin fenotipik yöntemlerle saptanması için akış şeması(104)

❖ Kalite Kontrolü:

GSBL saptama testlerinin kalite kontrolü için uygun izolatlar Tablo.5'te verilmiştir(104).

Tablo 2.6. GSBL saptama yöntemlerinin kalite kontrolü amacıyla kullanılan suşlar.

SUŞ	MEKANİZMA
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 700603	SHV 18 GSBL
<i>E.coli</i> CCUG 62975	CTX-M-1 grubu GSBL ve plazmid kökenli CMY Amp C
<i>E.coli</i> ATCC 25922	GSBL-negatif

❖ Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz Epidemiyolojisi:

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi çoğunlukla Enterobacteriaceae türlerinde, önce hastane ortamlarında, daha sonra bakım evlerinde ve toplumda yaklaşık 2000'den beri (ayakta tedavi gören hastalar, sağlıklı taşıyıcılar, hasta ve sağlıklı hayvanlar, gıda ürünlerinde) gözlemlenmiştir. En sık karşılaşılan GSBL üreten mikroorganizmalar *E.coli* ve *K.pneumoniae*' dir(106).

GSBL epidemiyolojisi, hastanın bulunduğu ünite ve hastane ile coğrafik bölge ve ülke gibi değişik seviyelerde değerlendirilmelidir. Hastaneler arasında farklılıklar olduğundan prevalans belirlenirken hangi hastanelerin seçildiği önem kazanmaktadır. Ancak bilinen bir gerçek tüm dünyada GSBL sıklığının oldukça yüksek olduğudur.

Amerika Birleşik Devletleri'nin güneydoğusundaki hastanelerde yapılan çalışmalarda GSBL üreten mikroorganizma ile enfeksiyon insidansının 2009-2014 yılları arasında, 100.000 hasta günü başına 11.1'den 22.1'e yükseldiği gösterilmiştir(107). GSBL prevalansı Asya, Latin Amerika ve Orta Doğu'daki izolatlarda daha da yüksek bulunmuştur(108). Arjantin'deki *K.pneumoniae* izolatlarında %60'a ve Meksika'daki *E.coli* izolatlarında %48'e ulaşmaktadır(109,110).

Türkiye'de, 2011-2012 yılları arasında yapılan SMART çalışmasında ÜSE'de izole edilen GSBL üreten *E.coli* oranları toplum kökenlilerde %38, hastane kökenlilerde %50 olarak; GSBL üreten *K.pneumoniae* oranları toplum

kökenlilerde %42, hastane kökenlilerde %44 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada intraabdominal enfeksiyonlarda GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* oranları benzer şekilde yüksek bulunmuştur(111).

Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreten Enterobacteriaceae için ana rezervuar gastrointestinal sistemdir ve bu mikroorganizmalarla kolonizasyon, enfeksiyon için en önemli risk faktörlerinden biridir. Kolonizasyon ve enfeksiyon için risk faktörleri; hastanede yatış öyküsü, uzun süreli bakımevinde kalma, hemodiyaliz kullanımı, intravasküler kateter varlığı gibi faktörlerdir(112). Ancak toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da artan GSBL oranları göz önüne alındığında; bu popülasyondaki en önemli risk faktörleri, yakın dönemde antibiyotik kullanımı, immunsupresyon, malignite gibi komorbid durumların varlığıdır(113).

❖ Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamazların Klinik Önemi ve Tedavisi:

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar başlıca sepsis, üriner sistem enfeksiyonu ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Kritik hastalarda ampirik tedavi seçilirken, GSBL üreten mikroorganizma için risk faktörü olup olmadığı iyi irdelenmelidir. Ampirik tedavinin etkin olmaması artmış mortalite ile ilişkilidir(114). Yedi ülkeden 12 hastanenin katılımıyla yapılan bir çalışmada GSBL üreten *K.pneumoniae* bakteremisinde ilk beş gün etkin tedaviyi almayan hastalarda mortalite oranı %63 olarak tespit edilmiştir(112).

Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreten mikroorganizmalarla şiddetli enfeksiyon durumlarında etkinliği kanıtlanmış tedavi seçeneği karbapenemlerdir. Karbapenemlerin kullanımı gözlemsel çalışmalarla desteklenmektedir(112,115). GSBL üreten bir mikroorganizmaya bağlı bakteremisi olan hastaların retrospektif çalışmasında, ampirik tedavi için karbapenem alan 110 kişide 14 günlük mortalite %8 iken, piperasilin-tazobaktam alan 103 kişide %17 olarak tespit edilmiştir(115). İmipenem ve meropenem önerilmektedir. İmipenem ve meropenem arasında etkinlik açısından net farklılıklar yoktur. Meropenem, imipenemin olası merkezi sinir sistemi toksisitesi ve gebelikteki bilinmeyen güvenliği nedeniyle nöbet öyküsü olan hastalarda veya gebelik durumunda tercih edilmelidir. Ertapenem, sepsis ya da septik şok düşünülmeyen veya ayaktan gününbirlik tedaviye uygun hastalar için

önerilebilir. Ertapenem, günde bir kez dozlama avantajına sahiptir ve iyi bir in vitro aktiviteye sahiptir ve kullanımına ilişkin klinik veriler artmaktadır(116). Amerika Birleşik Devletleri ve Tayvan'da GSBL üreten Enterobacteriaceae ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları olan hastalarla yapılan iki retrospektif çalışmada ertapenem tedavisinin, meropenem veya imipenem tedavisiyle benzer ölüm oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir(117). Seftazidim-avibaktam, GSBL üreten mikroorganizmalar için umut vaadedicidir. Komplike ÜSE ve intraabdominal enfeksiyonlarda kullanımı önerilmekte olup ventilatör ilişkili pnömoni tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmaları devam etmektedir(118). Komplike ÜSE tedavisinde karbapenem kullanılmadığı durumlarda parenteral fosfomisin tedavisi kullanılabilir. Basit sistit için oral fosfomisin, nitrofurantoin etkin tedavi seçeneklerindedir.

TEM ve SHV grubu GSBL üreten mikroorganizmalar genellikle sefepim ve piperasilin tazobaktama duyarlı gözükürler ancak inokulum 10^5 düzeyinden 10^7 düzeyine çıktığında duyarlılıkları azalır(119). Bazı OXA ve CTX-M grubu GSBL'ler düşük inokulumda sefepime dirençlidir.

Sepsis ve septik şoktaki hastalar için ampirik tedavide piperasilin tazobaktam tedavi önerilmemekte ancak komplike ÜSE durumunda idrar konsantrasyonu yüksek olması nedeniyle tedavi seçeneği olabilmektedir. Bazı çalışmalarda duyarlı aralıkta olmasına rağmen piperasilin tazobaktam ile tedavi edilen bakteremili hastalarda mortalite oranının karbapenem ile tedavi edilen gruptan daha yüksek olduğu tespit edilmiş, başka bir gözlemsel çalışmada ise nütropenik hastalar dahil GSBL üreten mikroorganizma bakteremisinde piperasilin tazobaktam ve karbapenem kollarında mortalite açısından fark bulunmamıştır(120–122).

Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreten mikroorganizma ile enfeksiyonların tedavisinde sefalosporinler (seftriakson, seftazidim, sefepim) in vitro duyarlılık gösterse bile tedavi başarısızlığı ile sonuçlanır. Sefalosporinlere duyarlılığı bildirilen GSBL üreten *K.pneumoniae* ile enfekte 28 hasta ile yapılan bir çalışmada, 15'i sefalosporin tedavisine yanıtız bulunmuştur(114). Buna, artan inokulum ile minimum inhibitör konsantrasyonda (MİK) artış olmasının sebep olduğu düşünülmektedir. Bazı gözlemsel çalışmalar sefepim yüksek dozda etkili olabileceğini öne sürsede, GSBL üreten patojenlerin neden olduğu ÜSE'li hastaların

randomize bir çalışmasında, sefepim ile tedavi başarısızlığı ertapenem ve piperasilin tazobaktam kollarından daha yüksek bulunmuştur(123).

Tigesiklin, özellikle beta-laktam alerjisi olan hastalar için GSBL üreten suşların tedavisi için potansiyel bir alternatif olan beta-laktam dışı bakteriyostatik etkiye sahip bir ajandır, ancak bu amaçla klinik kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. *P.aeruginosa* ve *Proteus* spp.'lere etkin değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde cilt-yumuşak doku enfeksiyonları, komplike intraabdominal enfeksiyonlar ve toplum kökenli pnömonilerin tedavisi için onaylanmıştır. GSBL enfeksiyonu için tigesiklin alan 33 hastayı içeren 10 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, yanıt oranı %67 bulunmuştur(124). Tigesiklin daha çok diğer ajanlar bulunmadığında ya da kullanılmadığında tercih edilmelidir. Daha çok karbapenem dirençli Enterobacteriaceae tedavisinde kullanılır.

2.8.2. Aminoglikozid Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması

Aminoglikozid direnci, çoğunlukla plazmid üzerinde ya da kromozom üzerindeki genlerle kodlanan ve aminoglikozidlerin amino yada hidroksil gruplarının enzimatik olarak değiştiren enzimlerle gerçekleşir. Değişim sonucu aminoglikozid molekülü ribozomlara iyi bağlanamadığından bakteri aminoglikozide direnç göstermektedir. Aminoglikozid değiştirici enzimler; N-asetilasyon, O-nukleotidasyon ve O-fosforilasyon yaparak etki g österirler(125).

Aminoglikozidlere karşı kromozomal mutasyonlar sonucunda membrandaki geçirgenliğin azalması ile oluşan direnç en sık olarak *P. aeruginosa* suşlarında tespit edilmektedir. Bu tip dirençte, direnç düzeyinin yüksek olmamasına rağmen tüm aminoglikozidlere karşı çapraz direnç oluşmaktadır(126).

Aminoglikozid antibiyotiklere karşı gelişen ribozomal direnç bu antibiyotiklerin bakteri hücresindeki hedefleri olan 16S rRNA metilasyonu sonucu ribozomun afinitesindeki azalma ile meydana gelir. Bu enzimler genellikle plazmidlerle taşınır. Bu direnç mekanizması tüm parenteral aminoglikozidlere karşı yüksek düzey direnç ile ilişkilendirilmiştir(127).

2.8.3. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması

Kinolonlara direnç kromozomal genlerdeki mutasyonlar yoluyla veya plazmidlerde direnç genlerinin edinilmesiyle çıkabilir. Kromozomal genlerdeki mutasyonlar, DNA giraz ve topoizomeras IV'ün alt birimlerini kodlayan ve dış membran difüzyon kanallarını oluşturan sitoplazmik membran efluks pompalarının veya proteinlerin ekspresyonunu düzenleyen genlerde meydana gelir. Plazmid aracılı direnç ise DNA girazını ve topoizomerazı kinolon aktivitesinden koruyan Qnr proteinleri, florokinolonları asetleyen ve aktivitelerini azaltan florokinolon değiştirici enzimler ve hücre dışına florokinolonları (özellikle siprofloksasin ve norfloksasin) pompalayan eflux pompaları (qepA ve oqxAB genleri tarafından kodlanır) tarafından gerçekleştirilir(128).

Plazmid aracılı direnç mekanizmaları, tipik olarak düşük düzeyde direnç oluşturur. Bununla birlikte, plazmid aracılı mekanizmalarının birkaçının beraberliğinde veya kromozomal mutasyonlarla birlikte meydana geldiğinde yüksek düzeyde direnç ortaya çıkabilir. Direnç geliştirme olasılığının, antibiyotik tedavisinin süresi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Beş günlük florokinolon maruziyeti, in vitro modelde anlamlı dirençle ilişkilendirilmiştir(129).

2.8.4. Trimetoprim- Sulfametoksazol Direnç Mekanizması

Sulfonamidlere direnç kromozom veya plazmidlerce kodlanabilmektedir. Gram negatif bakterilerde en sık gözlenen mekanizma, bakterinin sulfonamidlerin düşük afinite gösterdiği değişik bir dihidropteroat sentetaz (DHPS) enzimi sentezlemesidir. Sulfonamidlere direnç oluşturan genler çoğunlukla plazmidlerde bulunan integronlarda yer almaktadır.

Trimetoprime direnç kromozom ya da plazmid kontrolünde gelişebilir. Dihidrofolat redüktaz (DHFR)'in aşırı sentezine ya da permeabilitede azalmaya yol açan kromozomal mutasyonlara karşın bunlar klinikte nadirdir. Trimetoprime karşı kazanılan dirençte, en sık gözlenen mekanizma, plazmid veya transpozonlarda buluna DHFR genleri tarafından yeni, trimetoprime dirençli bir DHFR enzimi sentezlenmesidir.

2.8.5. Polimiksin Direnç Mekanizması

Polimiksin direncinin mekanizmaları, devam eden araştırmaların konusu olmaya devam etse de, ortak bir mekanizma, lipopolisakkaridin (LPS) lipid A bileşenin modifikasyonu gibi görünmektedir. Diğer mekanizmalar, LPS üretiminin kesilmesi veya dışarı akış pompalarının aktivasyonudur(130).

Polimiksinlere direnç nadirdir, ancak karbapenem dirençli gram negatif basiller arasında polimiksin direncine ilişkin artan bildirimler mevcuttur. Dahası, polimiksinlere plazmid aracılı direncin *mcr-1* geni aracılığıyla tanımlanması, direncin sürekli yayılımı için endişeleri artırmaktadır(130).

2.8.6. Çoklu İlaça Direnç Mekanizmaları

Bakteriler, oklu ilaa direnç fenotipine hatta tüm ilaara dirence neden olabilecek birden fazla antibiyotik direnç mekanizması kullanabilir. *P. aeruginosa* izolatlarında yapılan bir çalışmada; kromozomal AmpC β -laktamazın aşırı yapımının çoklu β -laktam antibiyotik direncine, OprD porin mutasyonel kaybının imipenem direncine ve MexXY aktif atım sisteminin birçok antibiyotiği taşıdığından florokinolonlar, tetrasiklin, aminoglikozidler ve antipseudomonal β -laktam ajanlara dirence neden olduğu gösterilmiştir(131).

Gram negatif bakterilerde çoklu ilaa direnci (İD), genellikle dış membran geçirgenliğinde azalmayla başlar; daha sonra buna, birçok antibiyotik grubuna karşı dirence neden olan aktif atım pompasının aşırı sentezi eklenir. Ek olarak antibiyotiğin hücre içi konsantrasyonunu azaltarak bakteriyi öldürebilen minimum inhibitör konsantrasyonun altına düşmesine yol açan aktif atım sistemi, bakterinin uzun süre hayatta kalmasını sağlar, topoizomerez IV ile DNA giraz hedeflerini kodlayarak yeni antibiyotik direnç mutasyonlarını kolaylaştırır(132).

Bakteriler taşınabilir genetik materyallerde yerleşmiş çoklu direnç determinantlarının sekans transferi yoluyla da çoklu ilaa direnç geliştirebilirler. Bu sayede bakteriler sayısız direnç kombinasyonu yapabilirler(133).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu uzmanlık tezi çalışması, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 09.01.2018 tarih ve 14 sayılı kurul kararı ile gerçekleştirildi.

Çalışmada, 1 Şubat 2019 ve 1 Şubat 2020 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde yatırılarak takip edilen ve poliklinikte ayaktan takip edilen, toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan 18 yaşından büyük hastalar prospektif olarak izlendi. Son altı ay içerisinde hospitalizasyon öyküsü olan, üriner sondası ya da nefrostomi kateteri olan, idrar kültüründe nonpatojen veya kontaminasyon lehine değerlendirilen üremesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sık idrara çıkma, dizüri, suprapubik ağrı gibi semptomlarla başvuran sistemik bulguları olmayan hastalar sistit olarak değerlendirildi. Dizüri, sık idrara çıkma gibi semptomlara ateş, bulantı, kusma gibi sistemik bulguların eşlik ettiği hastalar piyelonefrit olarak kabul edilip komplike edici faktörler açısından irdelendiğinde; obstrüksiyon, ürolitiazis, anatomik bozukluk, üriner stent gibi ürolojik patolojisi, kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus gibi komorbiditeleri, malignite, immunsupresyon gibi komplike edici faktör bulunmayan hastalarda gelişen ÜSE, komplike olmayan piyelonefrit olarak tanımlandı. Bu faktörlerden herhangi birinin bulunduğu hastalarda gelişen piyelonefrit ise komplike piyelonefrit olarak değerlendirildi(134).

Çalışmaya başlamadan önce toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu tanısı konan hastaların değerlendirilmesinde kullanılacak bir hasta formu hazırlandı. Hastalara bilgilendirme yapılarak verilerinin kullanılabilmesi için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı. Veriler, hastalarla yüz yüze görüşülerek, dosyalarının ve tıbbi kayıtlarının incelenmesi sonucu elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların; demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, hasta numarası, tanı tarihi), semptomları (dizüri, pollaküri, idrara sıkışma, hematüri, idrar renginde bulanıklaşma, idrar inkontinansı, karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, üşüme-titreme, bilinç değişikliği), semptom süresi kaydedildi. Gebelik, benign prostat hipertrofisi, ürolitiazis, ürolojik girişim öyküsü, nörojenik mesane, anatomik bozukluk, kronik böbrek hastalığı, böbrek

transplantasyonu, immunsupresyon, malignite, diabetes mellitus gibi komplike edici faktörlerin varlığı, nörolojik hastalıkları, hipertansiyon gibi kardiyovasküler komorbiditeleri, sık üriner sistem enfeksiyonu öyküsü, antibiyotik kullanım öyküsü, bakımevinde kalma gibi dirençli mikroorganizma için risk faktörlerinin varlığı hasta takip formuna kaydedildi.

Sık üriner sistem enfeksiyonu için altı ay içerisinde iki veya daha fazla ya da bir yıl içerisinde üç veya daha fazla ÜSE geçirme öyküsü irdelendi. Kronik böbrek hastalığı tanısında, glomerüler filtrasyon hızının < 50 olması veya hemodiyaliz gereksinimi olması, nötropeni için mutlak nötrofil sayısının < 500/mm³ olması kriter olarak kullanıldı. Antibiyotik kullanım öyküsü için son altı ay içinde en az 48 saat süreyle antibiyotik kullanımı olması, immunsupresyon için son bir ay içerisinde immunsupresif ajan kullanımı ya da 20 mg/gün dozunda en az iki hafta süreyle prednizolon kullanımı şartı arandı.

Fizik muayene bulguları (ateş, nabız, tansiyon, suprapubik hassasiyet, kostovertebral açı hassasiyeti), laboratuar bulguları (lökosit, nötrofil, hemogram, platelet sayısı, C reaktif protein (CRP), prokalsitonin değeri, idrar analizi, üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı) kayıt edildi. Hastalar sepsis açısından 'Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımları (Sepsis-3)'nda bahsedilen qSOFA ve SOFA kriterlerine göre değerlendirildi(17).

Hastalara, idrar kültürü sonuçlanmadan önce başlanan tedavi ampirik tedavi olarak tanımlandı. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık sonucu; başlanan ampirik antibiyotik tedavisine duyarlıysa 'ampirik tedavi uygun', deeskalasyon yapıldıysa 'ampirik tedavi uygun, deeskale edildi', dirençliyse 'ampirik tedavi uygun değil' şeklinde değerlendirildi. Hastanın hastaneye kabul edildikten ya da ayaktan takibinde başlandıktan sonra ÜSE ilişkili nedenlerle yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi 'yoğun bakıma sevk', yine ÜSE ilişkili ölüm 'eksitus', hastanın tedavisinin tamamlanarak taburcu edilmesi veya poliklinikten takip edilenlerin takibini tamamlaması ise 'şifa' olarak kaydedildi. Takiplerinde ÜSE dışı bir nedenle yoğun bakım ihtiyacı gelişen ya da vefat eden hastalar değerlendirme dışı bırakıldı.

Hastalarda görüntüleme yöntemi için endikasyon konulması halinde görüntüleme yapıldı. Görüntüleme tetkikinde tespit edilen patolojik bulgular, hasta formuna kaydedildi.

Bakteriyemik olabileceği düşünülen hastalardan idrar kültürüne ek olarak kan kültürü alındı. Bakterilerin kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında yapıldı. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları VITEK-2 Compact (BioMérieux, Fransa) sistem kullanılarak belirlendi. Üreyen etkenler hasta formuna kaydedildi. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre; ‘dirençli’, ara değer olan sonuçlar ‘orta duyarlı’ ve ‘duyarlı’ olarak değerlendirildi. Laboratuvarın GSBL+ olarak sonuçlandığı etkenler GSBL üreten olarak gruplandırıldı. GSBL üretmeyen etkenler GSBL – olarak kaydedildi. Çalışmada çoklu ilaç direnci (ÇİD) olan etkenlerin ürettiği ÜSE tanısı alan hastalar ÇİD+ olarak kaydedildi.

Çalışmada, hastaların demografik özelliklerinin dağılımı, etken dağılımı, etkenlerin antibiyotik duyarlılık oranları, ampirik başlanan tedavi oranları incelendi. GSBL üreten ve üretmeyen etken ile ÜSE atağı geçiren hasta grupları arasında demografik özellikler istatistiksel olarak araştırıldı ve GSBL üretimi için risk faktörleri belirlendi. ÇİD olan ve olmayan etkenlerin izole edildiği hasta grupları, risk faktörlerini belirlemek adına istatistiksel olarak incelendi.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, sayı ve yüzdeler olarak, sayısal değişkenler için verinin özelliğine göre ortalama \pm standart sapma, minimum-maksimum veya medyan (1.çeyrek-3.çeyrek) değerleri olarak sunuldu. Sayısal verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk “Kolmogrov Simirnov” ve “Shapiro-Wilk” testleri ile incelenmiş olup, normal dağılım özelliği gösteren sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki ortalama farkı "Independent Samples T test", normal dağılım özelliği göstermeyen bağımsız iki grup arasındaki medyan farkı “Mann-Whitney U” testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin kendi aralarındaki analizleri “Chi-Square” koşulu sağlandığı durumda “Chi-Square” testi ile, sağlanmadığı durumda ise “Fisher’s Exact” testi ile gerçekleştirildi. Model seçiminde; univariate, binary logistic ve multinomial logistic regresyon testleri kullanıldı. Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek p değeri 0,05’ten küçük ise testler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde yatarak ya da ayaktan olmak üzere toplum kökenli ÜSE tanısı almış 246 hasta izlendi. Hastaların %68.7'si (169/246) kadın, %31.3'ü (77/246) erkek cinsiyetti. Hastaların yaş ortalaması 65.1 ± 20 olup ≥ 60 yaş %66.3 (163), < 60 yaş %33.7 (83) hasta idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 69.6 ± 16.1 , kadınların yaş ortalaması ise 63.2 ± 20.1 olarak tespit edildi. Cinsiyetlerin yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.088$).

Hastalar semptom açısından değerlendirildiğinde en sık görülen semptomlar dizüri, ateş, üşüme-titreme, bulantı ve kusma idi. %69.5 (171/246) hastada dizüri, %58.9 (145/246) hastada ateş, %53.3 (131/246) hastada üşüme-titreme, %42.7 (105/246) hastada bulantı, %30.9 (76/246) hastada kusma mevcuttu. Hastaların %25.6'sında (63/246) bilinç değişikliği, %20.7'inde (51/246) karın ağrısı, %19.5'inde (48/246) yan ağrısı, %17.1'inde (42/246) sık idrar çıkma, %15'inde (37/246) idrar renginde bulanıklaşma, %12.2'sinde (30/246) idrar inkontinansı öyküsü mevcuttu.

Tablo 4.1. ÜSE tanısı ile izlenen hastalarda semptomların sıklığı

Semptom	Sıklık % (n)
Dizüri	%69.5 (171)
Ateş	%58.9 (145)
Üşüme-titreme	%53.3 (131)
Bulantı	%42.7 (105)
Kusma	%30.9 (76)
Bilinç değişikliği	%25.6 (63)
Karın ağrısı	%20.7 (51)
Yan ağrısı	%19.5 (48)
Sık idrara çıkma	%17.1 (42)
İdrar renginde bulanıklaşma	%15 (37)
İdrar inkontinansı	%12.2 (30)
İdrara sıkışma	%11 (27)
Hematüri	%4.9 (12)
Oligüri	%2.4 (6)

Hastalar; komorbiditeleri açısından değerlendirildiğinde; eşlik eden hastalıklar, sırası ile hipertansiyon %28 (69/246), diabetes mellitus %23.6 (58/246), serebrovasküler olay (SVO) %15.9 (39/246), malignite %11 (27/246), demans/alzheimer %10.2 (25/246), kronik böbrek hastalığı %8.9 (22/246), parkinson %1.2 (3/246) olarak saptandı. Diabetes mellitus , kronik böbrek hastalığı, malignite gibi komorbiditeler dışında diğer komplike edici faktörler açısından incelendiğinde %10.6 (26/246) hastada ürolitiazis, %8.1(20/246) hastada benign prostat hiperplazisi, %6.1 (15/246) hastada immunsupresyon, %4.9 (12/246) hastada böbrek transplantasyonu öyküsü, %4.5 (11/246) hastada nörojenik mesane, %2.4 (6/246) hastada ürolojik girişim öyküsü, %2.4 (6/246) hastada üriner sistemde anatomik bozukluk, %1.6 (4/246) hastada gebelik, %1.2 (3/246) hastada üriner stent öyküsü mevcut idi. Hastaların %49.2'unda (121/246) son altı ay içerisinde antibiyotik kullanımı öyküsü, %25.2'sinde (62/246) üriner sistem enfeksiyonu öyküsü mevcut idi. %9.3 (23/246) hasta bakımevinde kalmaktaydı.

Hastaların fizik muayenesinde %30.9 (76/246) ateş, %11.8 (29/246) hipotansiyon, %8.1 (20/246) hipertansiyon tespit edildi. %58.9 hastada (145/246) suprapubik hassasiyet, %26.4 (65/246) kostovertebral açısı hassasiyet mevcut idi.

Hastaların %64.2'sine (158/246) komplike piyelonefrit, %25.2'sine (62/246) komplike olmayan piyelonefrit, %10.6'sına (26/246) sistit tanısı konuldu. Sistit tanısı alan hastaların %53.8'i (14/26) <60 yaş iken %46.2'si (12/26) ≥60 yaş idi. Komplike piyelonefrit tanısı alan hastaların ise %27.2'si (43/158) <60 yaş iken %72.8'i (115/158) ≥60 yaş idi. Komplike piyelonefrit ve sistit tanısı alan hastalarda yaş dağılımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0.008). Hastaların tanıları ve komplike edici faktör dışındaki komorbiditeleri arasındaki ilişki incelendiğinde sistit, komplike olmayan piyelonefrit ve komplike piyelonefrit grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Komplike edici faktörler ve tanı arasındaki ilişki incelendiğinde sistit ile komplike olan ya da olmayan piyelonefrit grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların tanıları ve demografik özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. ÜSE tanısı alan hastaların klinik ve demografik özellikleri.

Risk Faktörleri	Tanı				
	Komplike Olmayan Piyelonefrit n (%)	Komplike Piyelonefrit n (%)	Sistit n (%)	Toplam n (%)	
Cinsiyet					
Erkek	0 (0.0) ^a	77 (48.7) ^b	0 (0.0) ^a	77 (31.3)	<0.001
Kadın	62 (100.0) ^a	81 (51.3) ^b	26 (100.0) ^a	169 (68.7)	
Yaş					
<60	26 (41.9) ^{a,b}	43 (27.2) ^b	14 (53.8) ^a	83 (33.7)	0,008
≥60	36 (58.1) ^{a,b}	115 (72.8) ^b	12 (46.2) ^a	163 (66.3)	
Hipertansiyon	12 (19.4)	51 (32.3)	6 (23.1)	69 (28)	0,133
Diabetes Mellitus	0 (0.0) ^a	53 (33.5) ^b	5 (19.2) ^{a,b}	58 (23.6)	<0.001
Kronik Böbrek Hastalığı	0 (0.0) ^a	22 (13.9) ^b	0 (0,0) ^{a,b}	22 (8.9)	<0.001
SVO	13 (21.0)	23 (14.6)	3 (11.5)	39 (15.9)	0,411
Demans Alzheimer	7 (11.3)	16 (10.1)	2 (7.7)	25 (10.2)	0,878
Malignite	0 (0.0) ^a	27 (17.1) ^b	0 (0,0) ^{a,b}	27 (11)	<0.001
İmmünyüpresyon	0 (0.0) ^a	14 (8.9) ^b	1 (3.8) ^{a,b}	15(6.1)	0,026
Böbrek Transplantasyonu	0 (0.0) ^a	12 (7.6) ^b	0 (0.0) ^{a,b}	12 (4.9)	0,023
Benign Prostat Hiperplazisi	0 (0.0) ^a	20 (12.7) ^b	0 (0.0) ^{a,b}	20 (8.1)	0,002
Ürolitiazis	0 (0.0) ^a	25 (15.8) ^b	1 (3.8) ^{a,b}	26 (10.6)	0,001
Üriner Girişim	0 (0.0)	6 (3.8)	0 (0.0)	6 (2.4)	0,27
Nörojenik Mesane	0 (0.0)	11 (7.0)	0 (0.0)	11(4.5)	0,052
Üretral Stent	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (3.8)	3 (1.2)	0,423
Anatomik Bozukluk	0 (0.0)	6 (3.8)	0 (0.0)	6 (2.4)	0,27
Gebelik	0 (0.0)	4 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.6)	0,731
Bakımevinde Kalma	7 (11.3)	13 (8.2)	3 (11.5)	23(9.3)	0,72
Antibiyotik Kullanım Öyküsü	35 (56.5)	73 (46.2)	13 (50.0)	121 (49.2)	0,391
ÜSE Öyküsü	12 (19.4)	39 (24.7)	11 (42.3)	62 (25.2)	0,075
Toplam	62 (100.0)	158 (100.0)	26 (100.0)	246 (100.0)	-

Kalın p değerleri 0.05'ten küçük olduğundan anlamlıdır.

Hücre içerisindeki a ve b harfleri anlamlı farkın olduğu hücreleri göstermektedir

Komplike piyelonefrit tanısı alan hastalarda, üriner sisteme ait komplike edici faktörlerin dağılımı değerlendirildiğinde %15.8'inde (25/158) ürolitiazis öyküsü, %13.9'unda (22/158) kronik böbrek hastalığı, %12.7'sinde (20/158) benign prostat hiperplazisi, %7.6'sında (12/158) böbrek transplantasyonu, %7'sinde (11/158) nörojenik mesane, %3.8'inde (6/158) anatomik bozukluk, %3.8'inde (6/158) ürolojik

girişim öyküsü, %1.3'ünde (2/158) üriner stent öyküsü mevcut idi. Komplike piyelonefrit tanısı alan hastalarda komplike edici faktörlerin dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Komplike piyelonefrit tanısı alan hastalarda komplike edici faktörlerin dağılımı.

Komplike Edici Faktör	Komplike Piyelonefrit % (n)
Erkek cinsiyet	%48.7 (77)
Diabetes Mellitus	%33.5 (53)
Kronik Böbrek Hastalığı	%13.9 (22)
Malignite	%17.1 (27)
İmmunsupresyon	%8.9 (14)
Gebelik	%2.5 (4)
Üriner sisteme ait faktörler	
Ürolitiazis	%15.8 (25)
Ürolojik girişim	%3.8 (6)
Üriner stent	%1.3 (2)
Böbrek transplantasyonu	%7.6 (12)
Benign prostat hiperplazisi	%12.7 (20)
Nörojenik mesane	%7.0 (11)
Anatomik bozukluk	%3.8 (6)
VUR	0 (0.0)

Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında %43.5 hastada lökositoz (lökosit sayısı >10000/mm³), %2.4 hastada lökopeni (lökosit sayısı<4000/mm³) saptandı. Lökopenik olan hastaların hiçbiri nötropenik değildi. Böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında GFR<50 olan hastalar %40.3 (98/243), GFR≥50 olan hastalar %59.7 (145/243) oranında idi. Hastaların ortalama CRP değeri 118.5±95.1, ortalama prokalsitonin değeri 14.2±35.5 idi.

Görüntüleme yöntemi ile değerlendirilen hastalar %74.8 (184/246) oranında idi. Bu hastaların %93.5'i (172/184) renal ultrasonografi, %15.8'i (29/184) bilgisayarlı tomografi, %1.1'i (2/184) dinamik böbrek sintigrafisi (DMSA), %0.5'i (1/184) magnetik rezonans ile değerlendirildi. Renal ultrason ile değerlendirilen 172 hastaların %14'ünde (24/172) hidronefroz, %11'inde (19/172) piyelonefrit bulguları, %11'inde (19/172) böbrek kisti, %8.7'sinde (15/172) ürolitiazis, %8.7'sinde (15/172) mesane trabekülasyonunda artış, %5.8'inde (10/172) BPH, %0.6'sında (1/172) mesane tümörü, %0.6'sında (1/172) renal hücreli karsinom

saptandı. Bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen hastaların %37.9'unda (11/29) ürolitiazis, %17.2'sinde (5/29) piyelonefrit bulguları, %13.8'inde (4/29) hidronefroz, %10.3'ünde (3/29) renal hücreli karsinom tespit edildi.

ÜSE tanısı alan hastaların idrar kültüründe en sık izole edilen mikroorganizma %63.8 oranında *E.coli* (157/246) idi. İkinci en sık izole edilen etken, %22 oranında *K.pneumoniae* (54/246) idi. Hastaların %4.9'unun (12/246) idrar kültüründe *P.aeruginosa*, %2.4'ünün (6/246) idrar kültüründe *K.oxytoca*, %1.6'sının (4/246) idrar kültüründe *Enterococcus faecalis*, %1.2'sinin (3/246) idrar kültüründe *Enterococcus faecium*, %1.6'sının (4/246) idrar kültüründe de *P.mirabilis* üremesi oldu. Diğer ÜSE etkenleri ve dağılım oranları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Tanılara göre idrar kültüründe üreyen etkenlerin dağılımları

Etken	Tanı			
	Komplike olmayan piyelonefrit n (%)	Komplike Piyelonefrit n (%)	Sistit n (%)	Toplam n (%)
<i>Escherichia coli</i>	37 (59.7)	103 (65.2)	17 (65.4)	157 (63.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 (24.2)	33 (20.9)	6 (23.1)	54 (22)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 (6.5)	2 (1.3)	0 (0.0)	6 (2.4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (3.2)	10 (6.3)	0 (0.0)	12 (4.9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1.6)	3 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.6)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (3.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.2)
<i>Proteus mirabilis</i>	0 (0.0)	4 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (0.8)
<i>Stafilococcus aureus</i>	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
<i>Koagulaz Negatif Stafilokoklar</i>	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (3.8)	2 (0.8)
Toplam	62 (100.0)	158 (100.0)	26 (100.0)	246 (100.0)

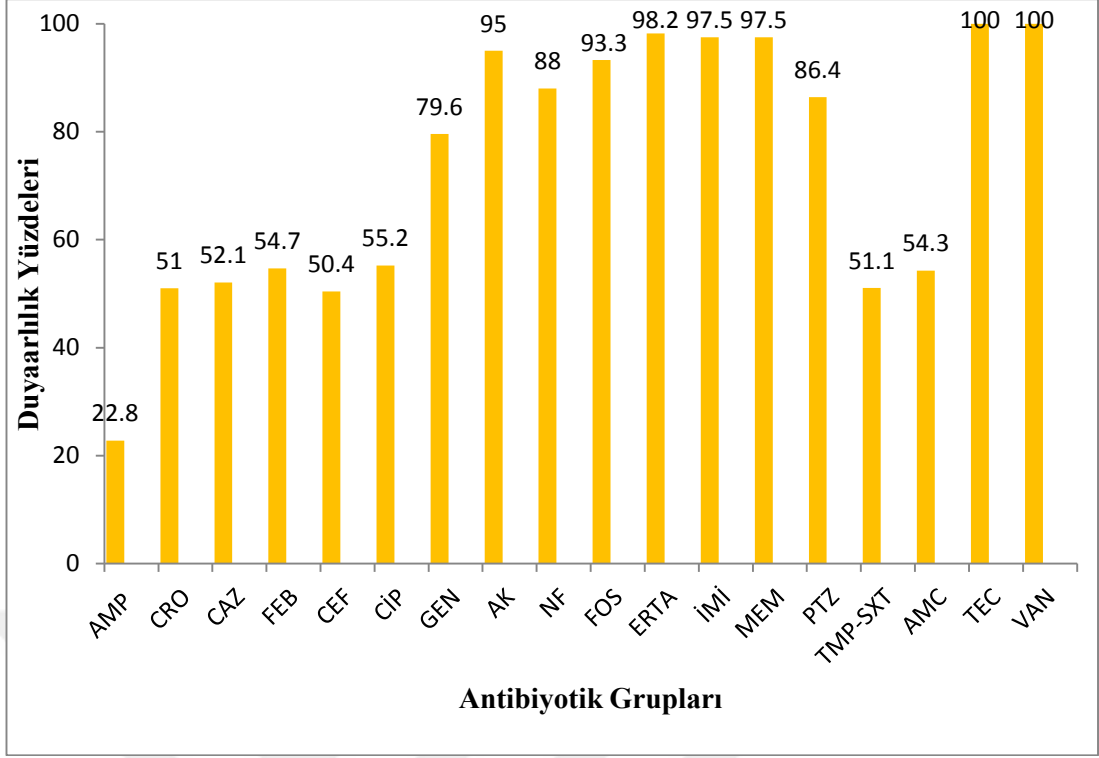
Bakteriyemik olabileceği düşünülen ve kan kültürü alınan hasta sayısı 167 (%67.9) idi. 167 hastanın kan kültürününün 122'sinde (%73.0) üreme olmadı. 27 hastanın (%16.2) kan kültüründe *E.coli*, 7 hastanın (%4.2) kan kültüründe *K.pneumoniae*, 1 hastanın (%0.6) kan kültüründe *K.oxytoca*, 3 hastanın (%1.8) kan kültüründe *P.aeruginosa*, 2 hastanınkinde (%1.2) *P.mirabilis*, 1 hastanın (%0.6) kan

kültüründe de *E.faecalis* üremesi saptandı. Kan kültüründe üreyen etkenler Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Kan kültüründe üreyen etkenler.

Etken	Sayı n (%)
<i>Escherichia coli</i>	27 (16.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (4.2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (1.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0.6)
<i>Enterococcus faecium</i>	0 (0.0)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (1.2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0.0)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 (0.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (0.6)
<i>Koagülaz Negatif Stafilokoklar</i>	3 (1.8)
Negatif	122 (73.0)
Toplam	167 (100)

Çalışmaya katılan hastalardan izole edilen etkenlerin antibiyotiklere duyarlılık oranları Şekil 4.1'de gösterilmiştir. En düşük duyarlılık oranına sahip ajanlar ampisilin (%22,8), sefuroksim (%50.4), seftriakson (%51), TMP-SXT (%51.1), sefatzidim (%52.1) ve amoksisilin klavulanik asit (%54.3) oldu.



Şekil 4.1. Tüm etkenlerin antibiyotik duyarlılık oranları

Hastaların idrar kültüründen izole edilen etkenlerden *E.coli*, antibiyotik duyarlılığı açısından incelendiğinde ampisilin duyarlılığı %28, seftriakson, seftazidim, sefepim duyarlılığı %49.7, siprofloksasin %54.1, TMP-SXT duyarlılığı %52.9, amoksisilin klavulanik asit %63.7 olarak tespit edildi. Etkenlerden *K.pneumoniae* incelendiğinde duyarlılık oranları seftriakson, seftazidim, sefepim için %59.3, siprofloksasin için %64.8, TMP-SXT için %40.7, amoksisilin klavulanik asit %68.5 olarak saptandı. *E.coli*'de GSBL üretimi %47.1 iken, *K.pneumoniae*'da %40.7 olarak bulundu. *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *K.Oxytoca* duyarlılıkları Tablo 4.6'da belirtilmiştir.

Tablo 4.6. *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *K.oxytoca* duyarlılık oranları.

Antibiyotik	<i>E.coli</i> n (%)	<i>K. pneumoniae</i> n (%)	<i>K. oxytoca</i> n (%)
Ampisilin	44 (28.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Seftriakson	78 (49.7)	32 (59.3)	1 (16.7)
Seftazidim	78 (49.7)	32 (59.3)	1 (16.7)
Sefepim	78 (49.7)	32 (59.3)	1 (16.7)
Sefuroksim	77 (49.0)	32 (59.3)	1 (16.7)
Siprofloksasin	85 (54.1)	35 (64.8)	0 (0.0)
Gentamisin	121 (77.1)	52 (96.3)	3 (50.0)
Amikasin	149 (94.9)	54 (100.0)	6 (100.0)
Nitrofurantoin	151 (96.2)	41 (75.9)	3 (50.0)
Fosfomisin	151 (96.2)	50 (92.6)	3 (50.0)
Ertapenem	156 (99.4)	51 (94.4)	6 (100.0)
Meropenem	156 (99.4)	51 (94.4)	5 (83.3)
İmipenem	156 (99.4)	51 (94.4)	5 (83.3)
Piperasilin tazobaktam	138 (87.9)	48 (88.9)	2 (33.3)
TMP-SXT	83 (52.9)	22 (40.7)	5 (83.3)
Amoksisilin klavulanik asit	100 (63.7)	37 (68.5)	4 (66.7)
GSBL yapımı	74 (47.1)	22 (40.7)	5 (83.3)
ÇİD	58 (37.0)	11 (20.4)	4 (66.7)
Toplam	157 (100.0)	54 (100.0)	6 (100.0)

İdrar kültüründe izole edilen diğer etkenlerden, *Enterokoklar* ve *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları sırası ile Tablo 4.7 ve Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Enterokokların duyarlılık oranları.

Antibiyotik	<i>E.faecalis</i> n (%)	<i>E.faecium</i> n (%)
Ampisilin	4 (100.0)	1 (33.3)
Siprofloksasin	3 (75.0)	0 (0.0)
Gentamisin	4 (100.0)	3 (100.0)
Nitrofurantoin	4 (100.0)	3 (100.0)
Vankomisin	4 (100.0)	3 (100.0)
Teikoplanin	4 (100.0)	3 (100.0)
Toplam	4 (100.0)	3 (100.0)

Tablo 4.8 *P.aeruginosa* duyarlılık oranları.

Antibiyotik	<i>P. aeruginosa</i> n (%)
Seftazidim	9 (75.0)
Sefepim	12 (100.0)
Siprofloksasin	4 (33.3)
Gentamisin	4 (33.3)
İmipenem	11 (91.7)
Meropenem	11 (91.7)
Piperasilin tazobaktam	9 (75.0)
Toplam	12 (100.0)

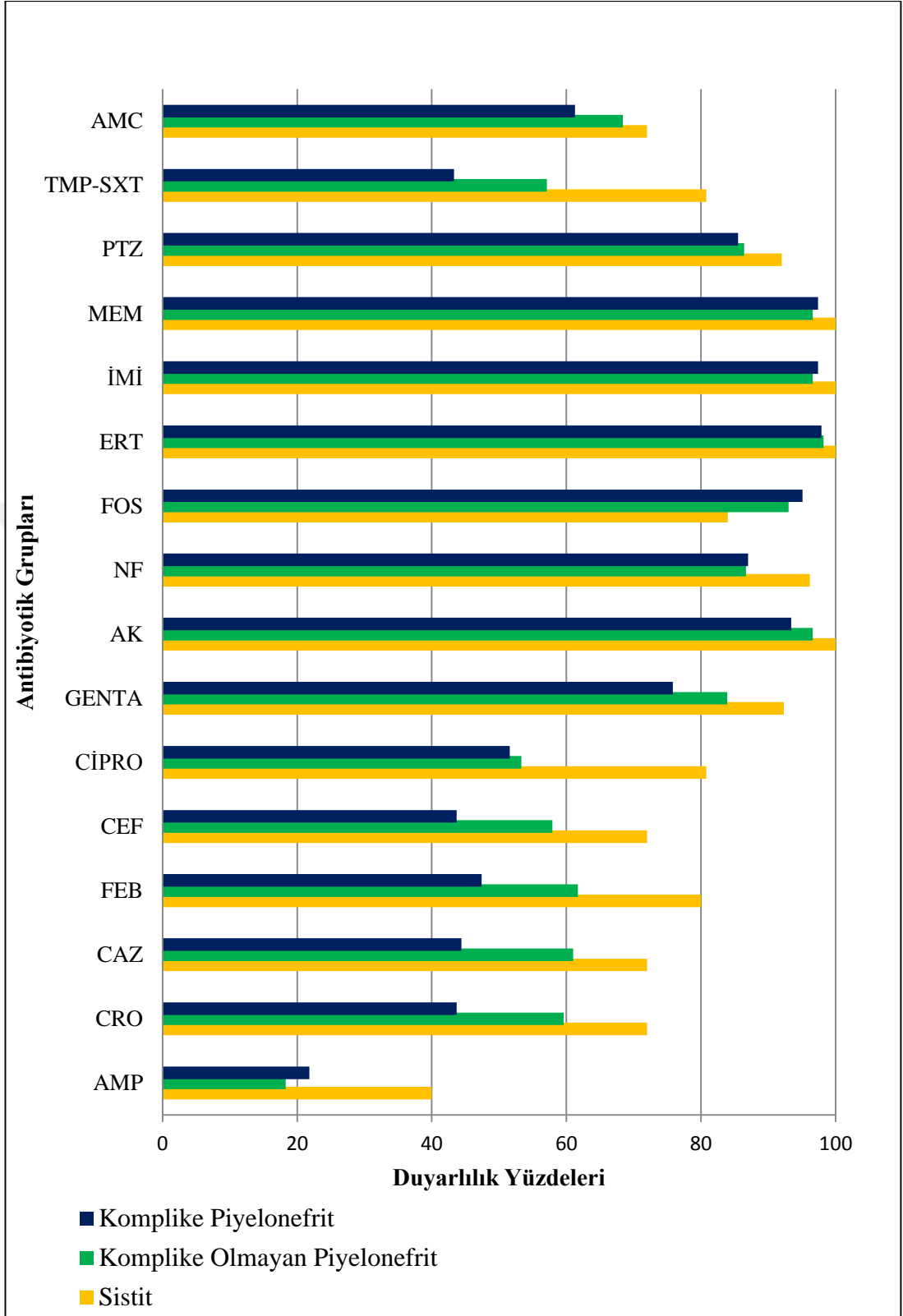
Hastaların idrar kültüründe üreyen etkenlerin, tanılara göre antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4.9 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Tanılara göre etkenlerin antibiyotik duyarlılık değerlendirildiğinde sefalosporin (seftriakson, seftazidim, sefepim, sefuroksim) duyarlılığı ile tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0.010$, $p=0.014$, $p=0.004$, $p=0.014$). Sefalopirin duyarlılık oranları komplike piyelonefrit tanısı alan hastalardan izole edilen etkenlerde daha düşük iken (%43.7, %45.4, %47.4, %43.7), sistit tanısı alan hastalardan izole edilen etkenlerde sefalosporin duyarlılık oranı daha yüksek bulundu (%72, %72, %80, %72). Benzer şekilde etkenlerdeki trimetoprim sulfametoksazol duyarlılığına bakıldığında duyarlılık ve tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.001$). TMP-SXT duyarlılığı sistit tanısı alan hastalardan izole edilen etkenlerde daha yüksek iken (%80.8), komplike piyelonefrit tanısı alan hastaların örneklerinde duyarlılık oranları düşük bulundu (%43.3). Yine GSBL üreten mikroorganizmalar, komplike piyelonefrit tanısı alan hastaların kültürlerinde daha fazla oranda (%54.3) tespit edilirken, sistit tanısı alan hastaların kültürlerinde daha düşük oranda (%21.7) tespit edildi ($p=0.004$). Ancak sefalosporinlere duyarlılık, TMP-SXT duyarlılığı ve GSBL üreten mikroorganizma oranlarında komplike olmayan piyelonefrit grubunda, komplike piyelonefrit ve sistit arasındaki gibi istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da ($p<0.05$), sefalosporinlere direnç oranları, TMP-SXT direnç oranı ve GSBL üreten mikroorganizma oranı bu grupta, komplike piyelonefrit grubuna göre düşük düzeyde tespit edildi. Diğer antibiyotiklerin duyarlılık oranları ile tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.9. Tanılara göre etkenlerin antibiyotik duyarlılık oranları.

Antibiyotik	Tanı				
	Komplike Olmayan Piyelonefrit n (%)	Komplike Piyelonefrit n (%)	Sistit n (%)	Toplam n (%)	p
Ampisilin	11/60 (18.3)	32/147 (21.8)	10/25 (40.0)	53/232 (22.8)	0,200
Seftriakson	34^{a,b}/57 (59.6)	62^b/142 (43.7)	18^a/25 (72.0)	114/224 (51)	0,010
Seftazidim	36^{a,b}/59 (61.0)	69^b/152 (45.4)	18^a/25 (72.0)	123/236 (52.1)	0,014
Sefepim	37^{a,b}/59 (62.7)	72^b/152 (47.4)	20^a/25 (80.0)	129/236 (54.7)	0,004
Sefuroksim	33^{a,b}/57 (57.9)	62^b/142 (43.7)	18^a/25 (72.0)	113/224 (50.4)	0,014
Siprofloksasin	32/60 (53.3)	80/155 (51.6)	21/26 (80.8)	133/241 (55.2)	0,074
Gentamisin	52/62 (83.9)	119/157 (75.8)	24/26 (92.3)	195/245 (79.6)	0,357
Amikasin	57/59 (96.6)	142/152 (93.4)	25/25 (100.0)	224/236 (95.0)	0,810
Nitrofurantoin	52/60 (86.7)	127/146 (87.0)	25/26 (96.2)	204/232 (88.0)	0,845
Fosfomisin	53/57 (93.0)	135/142 (95.1)	21/25 (84.0)	209/224 (93.3)	0,107
Ertapenem	56/57 (98.2)	139/142 (97.9)	25/25 (100.0)	220/224 (98.2)	0,333
İmipenem	57/59 (96.6)	148/152 (97.4)	25/25 (100.0)	230/236 (97.5)	0,478
Meropenem	57/59 (96.6)	148/152 (97.4)	25/25 (100.0)	230/236 (97.5)	0,154
Piperasilin tazobaktam	51/59 (86.4)	130/152 (85.5)	23/25 (92.0)	204/236 (86.4)	0,984
Trimetoprim sulfametoksazol	32^{a,b}/56 (57.1)	61^b/141 (43.3)	21^a/26 (80.8)	114/223 (51.1)	0,001
Amoksisilin klavulanat	39/57 (68.4)	87/142 (61.3)	18/25 (72.0)	144/224 (64.3)	0,210
Teikoplanin	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	1/1 (100.0)	8/8 (100.0)	-
Vankomisin	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	1/1 (100.0)	8/8 (100.0)	-
GSBL	21^{a,b}/56 (37.5)	76^b/140 (54.3)	5^a/23 (21.7)	102/219 (46.6)	0,004
ÇİD	18/62 (29.0)	53/158 (33.5)	5/26 (19.2)	76/246 (30.9)	0,320
Toplam	62/62 (100.0)	158/158 (100.0)	26/26 (100.0)	246/246 (100.0)	-

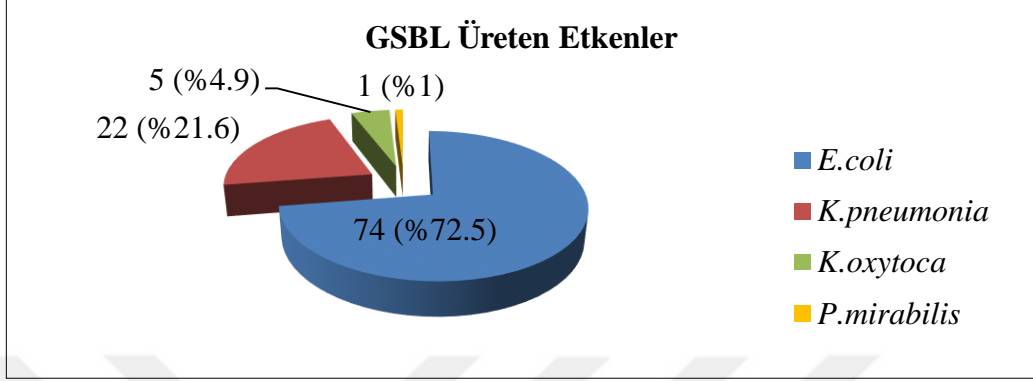
Kalın p değerleri 0.05'ten küçük olduğundan anlamlıdır.

Hücre içerisindeki a ve b harfleri anlamlı farkın olduğu hücreleri göstermektedir



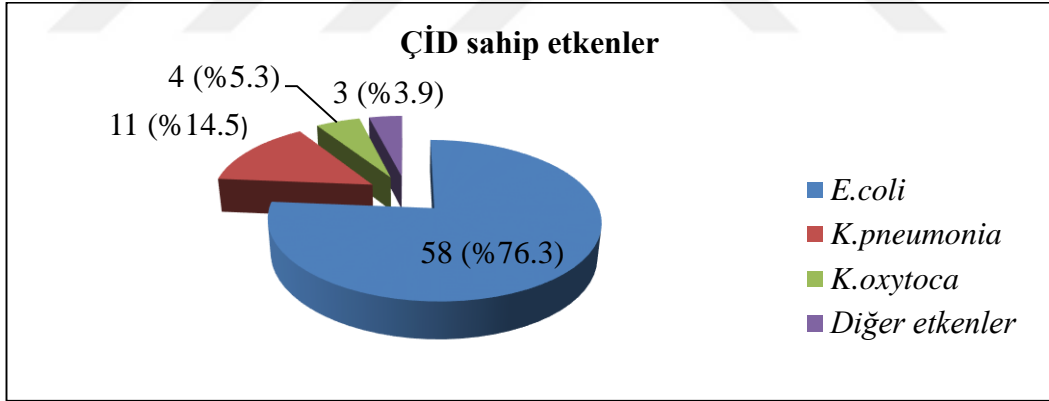
Şekil 4.2. Tanılara göre antibiyotik duyarlılık oranları.

Etkenler GSBL üretimi açısından incelendiğinde, 219 örneğin 102'sinde (%46.6) GSBL üretimi saptandı. GSBL üreten etkenlerden 74'ü (%72.5) *E.coli*, 22'si (%21.6) *K.pneumoniae*, 5'i (%4.9) *K.oxytoca*, 1'i (%1) *P.mirabilis* idi. GSBL üreten etkenlerin dağılımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. GSBL üreten etkenlerin dağılımları.

Etkenler, çoklu ilaç direncine (ÇİD) sahip olup olmadıkları açısından incelendiğinde, 76 (%30.9) mikroorganizmada ÇİD tespit edildi. Bu etkenlerin dağılımı Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



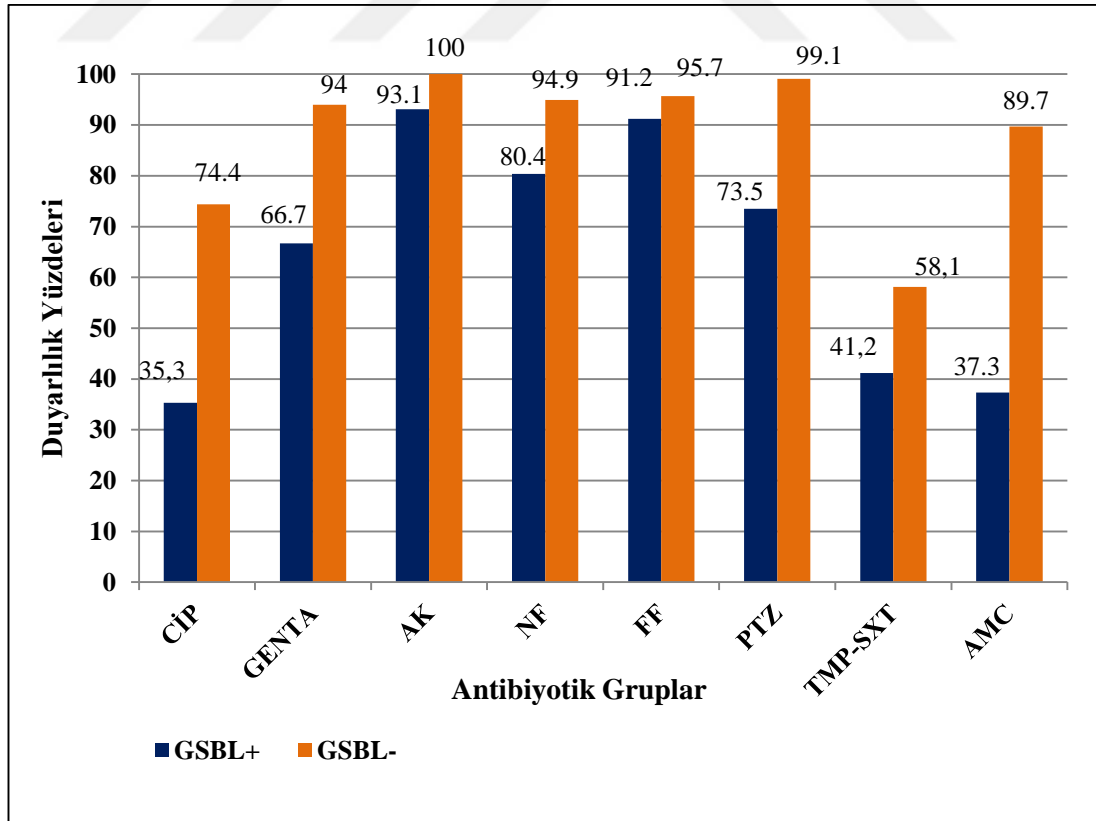
Şekil 4.4. ÇİD olan etkenlerin dağılımı.

GSBL üretimine etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 4.10'de gösterilmiştir. GSBL üreten etkenlerin ertapenem duyarlılığı %96.1, imipenem-meropenem duyarlılığı %95.1, amikasin duyarlılığı %93.1, fosfomisin duyarlılığı %91.2, nitrofurantoin duyarlılığı %80.4, piperasilin tazobaktam duyarlılığı, %73.5, gentamisin duyarlılığı %66.7, TMP-SXT duyarlılığı %41.2, amoksisilin klavulanik asit duyarlılığı %37.3, siprofloksasin duyarlılığı %35.3 olarak

saptandı. GSBL üreten etkenlerin antibiyotik duyarlılık oranlarının, GSBL üretmeyen etkenlere göre oldukça düşük olduğu görüldü (Şekil 4.5)

Tablo 4.10. GSBL üretimine göre etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları.

Antibiyotik	GSBL üreten etkenler n (%)	GSBL üretmeyen etkenler n (%)
Siprofloksasin	36 (35.3)	87 (74.4)
Gentamisin	68 (66.7)	110 (94.0)
Amikasin	95 (93.1)	117 (100.0)
Nitrofurantoin	82 (80.4)	111 (94.9)
Fosfomisin	93 (91.2)	112 (95.7)
Ertapenem	98 (96.1)	117 (100.0)
İmipenem	97 (95.1)	117 (100.0)
Meropenem	97 (95.1)	117 (100.0)
Piperasilin tazobaktam	75 (73.5)	116 (99.1)
TMP-SXT	42 (41.2)	68 (58.1)
Amoksisilin-klavulanik asit	38 (37.3)	105 (89.7)
Toplam	102 (100.0)	117 (100.0)



Şekil 4.5. GSBL üretimine göre etkenlerin bazı antibiyotik gruplarına duyarlılıkları.

ÇİD olan etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 4.11’de gösterilmiştir. ÇİD olan etkenlerde en düşük duyarlılık oranları ampisilin (%0), seftriakson (%8.1), seftazidim (%8.0), sefepim (%9.3), sefuroksim (%8.1), siprofloksasin (%16.0), TMP-SXT (%23.0) ve amoksisilin klavulanik asit (%31.1) ajanlarına karşı tespit edildi. En yüksek duyarlılık oranları ise karbapenemler (%94.7), nitrofurantoin (%81.1) ve fosfomisine (%87.8) karşı saptandı.

Tablo 4.11. ÇİD olan etkenlerin antibiyotik duyarlılık oranları.

Antibiyotik	ÇİD+ n (%)	ÇİD- n (%)
Ampisilin	0 / 74 (0.0)	53 / 158 (33.5)
Seftrikason	6 / 74 (8.1)	108 / 150 (72.0)
Seftazidim	6 / 75 (8.0)	117 / 161 (72.7)
Sefepim	7 / 75 (9.3)	122 / 161 (75.8)
Sefuroksim	6 / 74 (8.1)	107 / 150 (71.3)
Siprofloksasin	12 / 75 (16.0)	121 / 166 (74.7)
Gentamisin	36 / 75 (48.0)	159 / 170 (95.9)
Amikasin	66 / 75 (88.0)	158 / 161 (98.1)
Nitrofurantoin	60 / 74 (81.1)	144 / 158 (91.1)
Fosfomisin	65 / 74 (87.8)	144 / 150 (96.0)
Ertapenem	70 / 74 (94.6)	150 / 150 (100.0)
İmipenem	71 / 75 (94.7)	159 / 161 (98.8)
Meropenem	71 / 75 (94.7)	159 / 161 (98.8)
Piperasilin tazobaktam	48 / 75 (64.0)	156 / 161 (96.9)
TM-SXT	17 / 74 (23.0)	97 / 149 (65.1)
Amoksisilin-klavulanik asit	23 / 74 (31.1)	121 / 150 (80.7)
Toplam	76/76 (100.0)	170/170 (100.0)

İdrar kültüründe üreyen etkenlerin GSBL üretimine göre hastalar, klinik ve demografik özelliklerine göre incelendiğinde; erkek cinsiyet, komplike piyelonefrit tanısı, immunsupresyon varlığı, böbrek transplantasyonu öyküsü, antibiyotik kullanımı öyküsü olan hastalarda, GSBL üreten etken istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$). Buna paralel olarak, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda GSBL üretmeyen etken oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Kadın cinsiyet, sistit tanısı, immunsupresyon öyküsü bulunmaması, transplantasyon öyküsü bulunmaması, antibiyotik kullanım öyküsü olmaması GSBL üretmeyen etken izole edilen hasta grubunda anlamlı düzeyde daha sık olan

özelliklerdi. ($p < 0.005$). hastaların idrar kültürlerinden izole edilen etkenlere bakıldığında GSBL üretmeyen etkenlerin izole edildiği hastaların %21.4'ü erkek cinsiyet iken, %78.6'sı kadın cinsiyet idi. Buna karşın GSBL üreten etkenlerin izole edildiği hastaların %40.2'si erkek cinsiyet iken %59.8'i kadın cinsiyet idi ($p = 0.002$). Komplike piyelonefrit tanısı alan hastaların oranı, GSBL üretmeyen etkenin izole edildiği hasta grubunda %54.7 iken GSBL üreten etkenin izole edildiği hasta grubunda %74.5 idi. Sistit tanısı alan hastaların oranı ise GSBL üretmeyen etkenin izole edildiği hasta grubunda %15.4 iken GSBL üreten etkenin izole edildiği hasta grubunda %4.9 idi ($p = 0.004$). Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreten etkenlerin izole edildiği hastalarda immunsupresyon oranı %8.8 iken GSBL üretmeyen etkenlerin izole edildiği hasta grubunda immunsupresyon oranı %1.7 idi ($p = 0.016$). Böbrek transplantasyonu öyküsü olan hastaların idrarlarından izole edilen etkenler GSBL üretimi açısından karşılaştırıldığında, etkenlerin %80'inde GSBL üretimi varken %20'sinde GSBL üretimi görülmedi ($p = 0.048$). Hastalar antibiyotik kullanımı açısından irdelendiğinde GSBL üreten etkenlerin izole edildiği hastaların %62.7'sinde antibiyotik kullanımı öyküsü mevcutken, GSBL üretmeyen etkenlerin izole edildiği hastaların %35.9'unda antibiyotik kullanımı öyküsü vardı ($p < 0.001$) İmmunsupresyon öyküsü olmayan hastaların %55.3'ünde, böbrek transplantasyonu öyküsü bulunmayanların %55'inde, antibiyotik kullanım öyküsü olmayanların %66.4'ünde ise GSBL üretmeyen etken tespit edildi ve bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.016$, $p = 0.048$, $p < 0.001$). Yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, SVO gibi komorbiditeler, ürolitiazis, nörojenik mesane, anatomik bozukluk, gebelik gibi diğer komplike edici faktörler, ÜSE öyküsü ve bakımevinde kalma gibi ölçütlerle, GSBL üreten etken arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Üriner sisteme ait komplike edici faktörler bir grup olarak ele alındığında da, GSBL üreten ve üretmeyen etken gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.114$). Hastaların, klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. GSBL üretimine göre hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

Ölçütler	GSBL – n (%)	GSBL+ n (%)	P
Cinsiyet			0,002
Erkek	25 (21.4)	41 (40.2)	
Kadın	92 (78.6)	61 (59.8)	
Yaş			0,295
<60	41 (35.0)	29 (28.4)	
≥60	76 (65.0)	73 (71.6)	
Tanı			0,004
Komplike Olmayan Piyelonefrit	35 (29.9)^a	21 (20.6)^a	
Komplike Piyelonefrit	64 (54.7)^b	76 (74.5)^a	
Sistit	18 (15.4)^b	5 (4.9)^a	
Hipertansiyon	33 (28.2)	31 (30.4)	0,723
Diabetes Mellitus	29 (24.8)	28 (27.5)	0,654
Kronik Böbrek Yetmezliği	12 (10.3)	8 (7.8)	0,536
SVO	20 (17.1)	15 (14.7)	0,630
Demans/Alzheimer	14 (12.0)	10 (9.8)	0,609
Malignite	9 (7.7)	12 (11.8)	0,307
Immunsupresyon	2 (1.7)	9 (8.8)	0,016
Gebelik	2 (1.7)	2 (2.0)	0,890
Üriner Sistem Patolojisi	54 (46.2)	58 (56.9)	0,114
Böbrek Transplantasyonu	2 (1.7)	8 (7.8)	0,048
Benign Prostat Hiperplazisi	9 (7.7)	11 (10.8)	0,428
Ürolitiazis	10 (8.5)	12 (11.8)	0,429
Nörojenik Mesane	5 (4.3)	4 (3.9)	0,896
Üretral Stent	-	1 (1.0)	0,466
Anatomik Bozukluk	4 (3.4)	2 (2.0)	0,688
Bakımevinde Kalma	8 (6.8)	14 (13.7)	0,091
Antibiyotik Kullanımı	42 (35.9)	64 (62.7)	<0.001
ÜSE Öyküsü	25 (21.4)	29 (28.4)	0,226
Sepsis	10 (8.5)	12 (11.8)	0,429
Toplam	117 (100.0)	102 (100.0)	-

Kalın p değerleri, 0.05'ten küçük olduğundan anlamlıdır.

Hücre içerisindeki a ve b harfleri anlamlı farkın olduğu hücreleri göstermektedir.

Dirençli etkenler için risk faktörlerini belirlerken, çalışmamızda incelediğimiz faktörlerin birlikteliğinin, GSBL üreten etken için risk oranını ne kadar etkilediğini göstermek adına, değişkenler ROC (Receiver Operator Characteristics) analizi ile incelendi. Erkek cinsiyet, ≥60 yaş olmak, malignite varlığı, immunsupresyon durumu, üriner patoloji varlığı, bakımevinde kalma, antibiyotik kullanımı ve ÜSE öyküsü değişken olarak analize dahil edildi. Analiz sonucunda GSBL üretmeyen etkenin izole edildiği hastalarda medyan değişken sayısı 2 (IQR; 1-3) iken, GSBL üreten etkenin izole edildiği hastalarda medyan değişken sayısı 3 (IQR;2-4) olarak bulundu.

Bu testlerin sonucuna göre, ≤ 2 değişkene sahip olan hastalarda GSBL üreten etken düşük oranda iken, ≥ 3 değişkene sahip olan hastalarda GSBL üreten etken izole edilme riski yüksek bulundu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Etken mikroorganizmalarda GSBL üretimi için risk faktörlerinin incelenmesi

GSBL	n	Ortalama	Ortalama %95 Alt Sınır	Ortalama %95 Üst Sınır	Medyan (IQR)*	p
Negatif	117	2,06	1,84	2,28	2 (1-3)	<0.001
Pozitif	102	2,94	2,71	3,17	3 (2-4)	

*IQR: Interquartile range (25% ve 75%).

Daha güvenilir bir sonuç elde edebilmek adına, GSBL üreten etken için risk faktörlerinden tek değişkenli analiz ile anlamlı olarak tespit edilen beş değişken (cinsiyet, tanı, immunsupresyon, böbrek transplantasyonu öyküsü, antibiyotik kullanım öyküsü, Bknz; Tablo 17), logistik regresyon testi ile incelendi. Bu analize göre; erkek cinsiyet, immunsupresyon ve antibiyotik kullanım öyküsü GSBL üreten etken için bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. GSBL üreten etken için belirlenen risk faktörlerinin logistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

Değişkenler	Beta Coefficient	Odds Ratio (95%, CI)	p
Erkek Cinsiyet	1,02	0.36 (0.19-0.68)	0,002
İmmunsupresyon	2,12	8.29 (1.60-42.91)	0,012
Antibiyotik Kullanım Öyküsü	1,26	3.53 (1.96-6.35)	<0.001

Hastaların klinik ve demografik özellikleri, idrar kültüründe üreyen etkenlerin ÇİD olup olmasına göre gruplandırılarak karşılaştırıldı. ÇİD olan etkenlerle enfeksiyonu olan hastaların %36.8'i (28/76) erkek, %63.2'si (48/76) kadın idi. İki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.210). 76 hastanın tanılarına bakıldığında %6.6'sı (5/76) sistit, %23.7'si (18/76) komplike olmayan piyelonefrit, %69.7'si (53/76) komplike piyelonefrit idi. Tanı ile ÇİD olan etkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.320). Bakımevinde kalan 23 hastanın 12'sinde (%52.2) ÇİD olan etken izole edilirken, 11 hastadan (%47.8) izole edilen etkenlerde ÇİD saptanmadı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.021). Çoklu ilaç direnci olan etkenlerin izole edildiği hastaların %68.4'ünde

(52/76) antibiyotik kullanım öyküsü varken, ÇİD olmayan etkenlerin izole edildiği hastaların %40.6'sında (69/170) antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.001$). ÇİD olan ve olmayan etken izole edilen hastaların klinik ve demografik olarak karşılaştırılması Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. ÇİD olan ve olmayan mikroorganizmalarla enfekte hastalara ait klinik, demografik özelliklerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması.

Ölçütler	ÇİD – n (%)	ÇİD+ n (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	49 (28.8)	28 (36.8)	0,210
Kadın	121 (71.2)	48 (63.2)	
Yaş			
<60	61 (35.9)	22 (28.9)	0,288
≥60	109 (64.1)	54 (71.1)	
Tanı			
Komplike Olmayan Piyelonefrit	44 (25.9)	18 (23.7)	0,320
Komplike Piyelonefrit	105 (61.8)	53 (69.7)	
Sistit	21 (12.4)	5 (6.6)	
Hipertansiyon	47 (27.6)	22 (28.9)	0,834
Diabetes Mellitus	36 (21.2)	22 (28.9)	0,185
Kronik Böbrek Yetmezliği	16 (9.4)	6 (7.9)	0,701
SVO	29 (17.1)	10 (13.2)	0,439
Demans Alzhemeir	18 (10.6)	7 (9.2)	0,741
Malignite	18 (10.6)	9 (11.8)	0,771
Immunsupresyon	10 (5.9)	5 (6.6)	0,781
Gebelik	3 (1.8)	1 (1.3)	0,797
Böbrek Transplantasyonu	8 (4.7)	4 (5.3)	0,851
Benign Prostat Hiperplazisi	14 (8.2)	6 (7.9)	0,928
Ürolitiazis	18 (10.6)	8 (10.5)	0,988
Nörojenik Mesane	9 (5.3)	2 (2.6)	0,511
Üretral Stent	2 (1.2)	1 (1.3)	0,927
Anatomik Bozukluk	5 (2.9)	1 (1.3)	0,669
Bakımevinde Kalma	11 (6.5)	12 (15.8)	0,021
Antibiyotik Kullanımı	69 (40.6)	52 (68.4)	<0.001
ÜSE Oyküsü	38 (22.4)	24 (31.6)	0,124
Sepsis	19 (11.2)	9 (11.8)	0,879
Toplam	170 (100.0)	76 (100.0)	-

Tüm değerler adet (yüzde) olarak sunulmuştur.

Kalın p değerleri, 0.05'ten küçük olduğundan anlamlıdır.

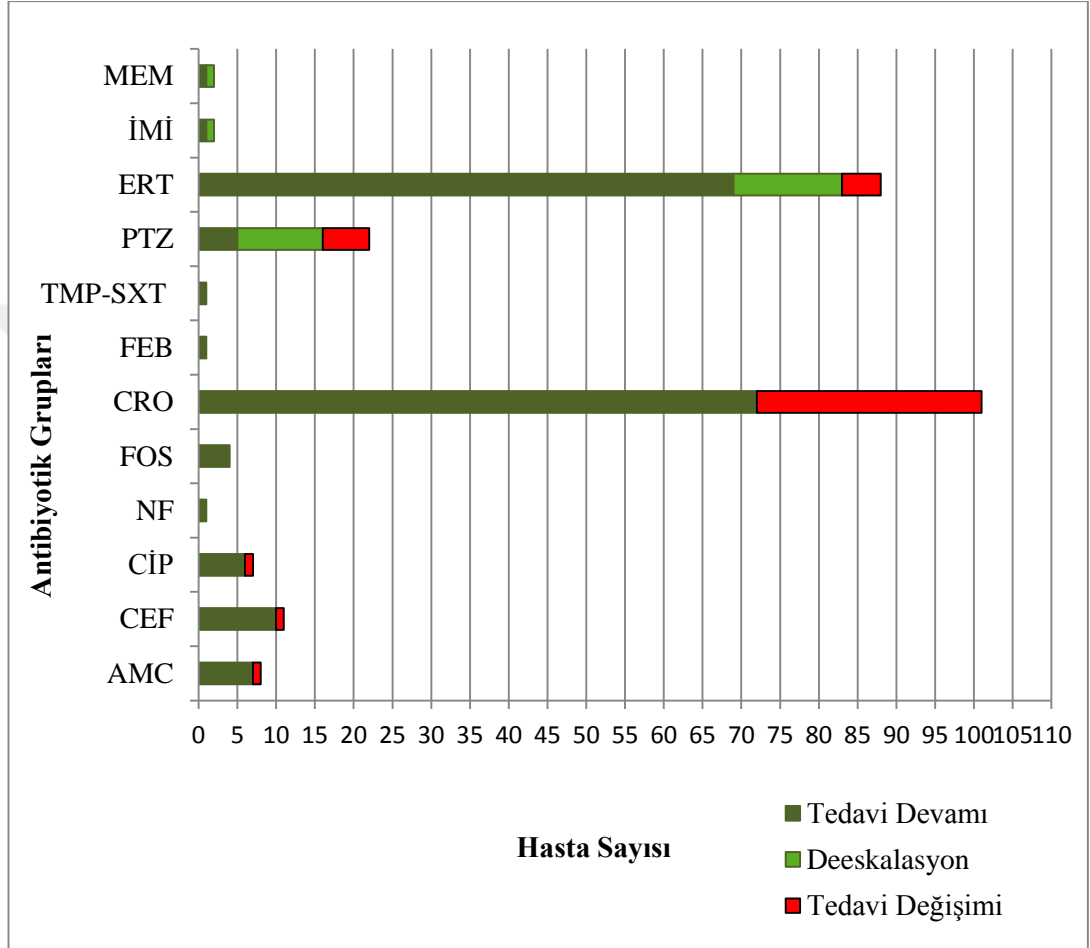
Hastalara uygulanan ampirik tedavi seçenekleri ve dağılımları Tablo 4.16’da gösterilmiştir. Hastalarda ampirik tedavide en çok tercih edilen antibiyotik seftriakson (101 hasta, %41.1), ikinci antibiyotik ertapenem (88 hasta, %35.8), üçüncü antibiyotik piperasilin tazobaktam (22 hasta, %8.9) idi. Oral antibiyotiklerden sefiksim 11 hastada (%4.5), amoksisilin klavulanik asit 8 hastada (%3.3), siprofloksasin 7 hastada (%2.8), fosfomisin 4 hastada (%1.6), nitrofurantoin 1 hastada (%0.4) ampirik olarak kullanıldı. Sistit tanısı alan hastaların ampirik tedavisinde en sık kullanılan antibiyotik sefiksim (7 hasta, %26.9), komplike olmayan piyelonefrit ve komplike piyelonefrit tanısı alanlarda ise seftriakson (32 hasta, %51.6) (68 hasta, %43) idi.

Tablo 4.16. Tanılara göre ampirik tedavi seçenekleri ve dağılımları.

Antibiyotik	Tanı			Toplam n (%)
	Komplike olmayan piyelonefrit n (%)	Komplike Piyelonefrit n (%)	Sistit n (%)	
Amoksisilin/Klavulanik asit	2 (3.2)	1 (0.6)	5 (19.2)	8 (3.3)
Sefiksim	1 (1.6)	3 (1.9)	7 (26.9)	11(4.5)
Siprofloksasin	0 (0.0)	3 (1.9)	4 (15.4)	7 (2.8)
Nitrofurantoin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.4)
Fosfomisin	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	4 (1.6)
Seftriakson	32 (51.6)	68 (43.0)	1 (3.8)	101 (41.1)
Sefepim	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
TMP-SXT	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.4)
Piperasilin Tazobaktam	3 (4.8)	19 (12.0)	0 (0.0)	22 (8.9)
Ertapenem	22 (35.5)	63 (39.9)	3 (11.5)	88 (35.8)
İmipenem	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Meropenem	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Toplam	62 (100.0)	158 (100.0)	26 (100.0)	246 (100.0)

Ampirik tedavi rejimleri, idrar kültürü ve etkenin antibiyotik duyarlılıkları sonuçlandıktan sonra uygun olup olmadığına göre değerlendirildi. Uygun tedavi seçeneklerinden deescale edilenlerin dağılımına bakıldı. Kültür sonuçlarına göre değerlendirildiğinde en çok ampirik olarak seftriakson tedavisi başlanan hastalarda tedavi değişikliği yapıldığı görüldü (29 hasta, %28.7). Ampirik olarak piperasilin tazobaktam tedavisi başlanan hastaların %27.3’ünde (6/22) tedavi değişikliğine

gidildi. Tedavi değişikliği gereken diğer hastalar, siprofloksasin, amoksisilin klavulanik asit, sefiksım ve ertapenem başlanan hastalardı. Ampirik olarak başlanan ve daha sonra deeskale edilen ajanlar, imipenem, meropenem, piperasilin tazobaktam ve ertapenem idi. Tüm ajanların deeskale edilme, değiştirilme ve uygun olması nedeniyle devam edilme oranları Şekil 4.6’da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Tedavilerin uygun olma, değiştirilme ve deeskale edilme oranları.

Ampirik tedavinin uygunluğu GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin izole edildiği hastalarda arasında karşılaştırıldığında, GSBL üretmeyen etkenlerin izole edildiği hastaların %2.6’sında (3/117) tedavi değişikliği gerekti. Hastaların %97.4’ünde (114/117) başlanan ampirik tedavi izole edilen mikroorganizmaya karşı etkindi. GSBL üreten mikroorganizmaların izole edildiği hastaların ise %73.5’inde (75/102) tedavi değişikliği gerekmez iken hastaların %26.5’inde (27/102) ampirik tedavi, etkin olmaması nedeniyle değiştirildi. Bu istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.001$). (Tablo 4.17)

Tablo 4.17. Ampirik tedavi uygunluğunun GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerde karşılaştırılması

Tedavi	GSBL + n (%)	GSBL - n (%)	p
Etkin	75 (73.5)	114 (97.4)	<0.001
Etkisiz	27 (26.5)	3 (2.6)	
Toplam	102 (100.0)	117 (100.0)	

GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerle ÜSE atağı geçiren hastalar bakteriyemi varlığı açısından karşılaştırıldığında GSBL üreten etkenlerle enfekte hastaların %24.6'sında (17 hasta) bakteriyemi saptanırken GSBL üretmeyen etkenle enfekte hastaların %26'sında (20 hasta) bakteriyemi saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.853$). (Tablo 4.18)

Tablo 4.18. GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin izole edildiği hastalarda bakteriyemi oranlarının karşılaştırılması.

Bakteriyemi	GSBL + n (%)	GSBL - n (%)	p
Bakteriyemi +	52 (75.4)	57 (74.0)	0.853
Bakteriyemi -	17 (24.6)	20 (26.0)	
Toplam	69 (100.0)	77 (100.0)	

GSBL üreten ve üretmeyen etkenle ÜSE grupları, tedavi süresi açısından karşılaştırıldığında GSBL üreten etkenlerin tedavi süresi 10.4 ± 2.6 , GSBL üretmeyen etkenlerin 9.9 ± 3.2 olarak saptandı. iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.126$). (Tablo 4.19)

Tablo 4.19. GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin tedavi süresi açısından karşılaştırılması.

GSBL	Adet	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	p
Negatif	117	9,98	3,272	1	28	0,126
Pozitif	102	10,46	2,654	1	21	
Toplam	219	10,21	3,003	1	28	

Minimum ve maksimum değerler, ortalama ve standart sapma hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları tüm dünyada ve ülkemizde en çok karşımıza çıkan enfeksiyon tablolarından biridir. Önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır(1). Üriner sistem enfeksiyonuna sebep olan mikroorganizmalarda görülen antibiyotik direnç oranları giderek artmakta ve tüm dünyada ciddi bir sağlık problemi haline gelmektedir(5). Bu yüzden ÜSE tanısı alan hastalarda dirençli mikroorganizma için risk faktörlerini saptamanın, tedavi rejimlerini etkin olacak şekilde düzenlemenin, morbidite ve mortaliteyi azaltacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda ÜSE tanısı alan 246 hasta yatarak ya da ayaktan izleme alınmış; tanıları, demografik özellikleri, etkenleri ve etkenlerin direnç oranları incelenmiştir. Üriner sistem enfeksiyonları tüm yaş gruplarında kadınlarda, erkeklere göre daha sık görülmekte olup, genç seksüel aktif kadınlarda erkeklere göre insidans çok daha yüksekken, artan yaşla birlikte kadın/erkek oranı azalmaktadır(4). Çalışmamızda da ÜSE tanısı alan hastaların %68.7'si kadın iken %31.3'ü erkek cinsiyet olmuştur. Cinsiyetler arasında yaş ortalaması açısından fark tespit edilmemiş olup kadınlarda ortalama yaş 63.2 ± 21.4 , erkekler ortalama yaş 69.5 ± 16.1 olarak saptanmıştır. Erkek hastaların hepsi üst üriner sistem enfeksiyonu semptom ve bulgularıyla başvurmuş, izole alt üriner sistem enfeksiyonu semptomu ve bulgusu olan erkek hasta olmaması nedeniyle tüm erkek hastalar komplike piyelonefrit grubunda yer almıştır. Kadınlarda ise sistit oranı %15.4, komplike olmayan piyelonefrit oranı %36.7, komplike piyelonefrit oranı ise %47.9 olarak saptanmıştır. Bu sonucun, çalışmamıza alınmış hastalardan komplike piyelonefrit tanısı alanların çoğunlukta olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Hastalardan sistit tanısı alanlar %10.6, komplike olmayan piyelonefrit tanısı alanlar %25.2, komplike piyelonefrit tanısı alanlar ise %64.2 oranında saptanmıştır. Bunun sebebi komplike piyelonefrit tanısı alan hastaların çoğunlukta olması, çalışmaya alınan hastalardan yatarak takip edilenlerin fazla olması ve yatarak tedavisi gereken hastaların genellikle komplike edici faktörlere sahip olmasıdır. Ayrıca üriner sistem yakınması olan hastalar poliklinik başvurusu yaparken üroloji, iç hastalıkları ve kadın doğum gibi diğer branşları da tercih etmekte ve polikliniğimize toplum kökenli ÜSE ön tanısıyla başvuran hasta sayısı az olmaktadır.

Bu yüzden çalışmaya dahil edilen hastalarda sistit oranlarının düşük olduğu düşünülmüştür.

Hastaların aldıkları tanı ve demografik özellikleri karşılaştırıldığında erkek cinsiyet ile tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış, erkek cinsiyetin komplike piyelonefrit grubunda ağırlıkta olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamızda sistit tanısı alan erkek hasta olmaması nedeniyle cinsiyet ile tanı arasındaki ilişkinin gerçekçi olmadığı düşünülmektedir. Komplike edici faktörlerden; diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, malignite, immunsupresyon, böbrek transplantasyonu öyküsü, benign prostat hiperplazisi ve ürolitiazis varlığının komplike piyelonefrit tanısı alan hastalarda sistit tanısı alan hastalara göre daha sık olduğu görülmüş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır. Bu sonucun, komplike edici faktörlerinin her birinin ayrı ayrı bulunduğu hasta sayısının düşük olması ve komplike edici faktöre sahip olup sistit tanısı alan az sayıda hasta olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Yine de sistit tanısı alan hastaların, bu hastalar içerisinde az oranda olması bize, komplike edici faktöre sahip kişilerde ÜSE'nin çoğunlukla üst üriner sistemi etkilediğini gösterebilir. Bu faktörlere sahip hastalarda, ÜSE'nin alt üriner sistemle sınırlı kalması nadirdir. Çalışmamızda hastaların tanıları ile demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan tek parametre 'yaş' olarak tespit edilmiştir. Komplike piyelonefrit tanısı alan hastaların %72.8'i ≥ 60 yaş üstüyken, sistit tanısı alan hastaların %46.2'si ≥ 60 yaş idi. Çalışmamızla benzer olarak pek çok literatürde ileri yaşta komplike piyelonefrit oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu, ileri yaş hastalarda komplike edici faktörlerin daha sık karşımıza çıktığını ve bu yaş hasta grubunda enfeksiyon tablosunun izole alt üriner sistem bulguları olmadan daha çok sistemik bulgularla karşımıza çıktığını bir kez daha göstermiştir(13,135).

Antibiyotik kullanımı ve tanı arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Antibiyotik kullanımı öyküsü, komplike edici faktörlere sahip hastalarda sık ÜSE öyküsü nedeniyle daha çok karşımıza çıkacağı düşünülmekte iken, komplike olmayan piyelonefrit ve komplike piyelonefrit arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Benzer şekilde sistit tanısı alan hasta grubuyla diğer gruplar arasında da fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda, ÜSE öyküsü ile hastaların tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

bulunmamıştır. Antibiyotik kullanım öyküsü ile tanı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemesi, gruplar arasında ÜSE öyküsü açısından fark olmamasıyla ilişkilendirilebileceği gibi, bütün hasta gruplarında antibiyotik reçete edilme oranlarının yüksek olması da bir sebep olarak görülebilir.

Çalışmamızda, bakımeviden gelen hastalar ve tanı arasında istatistiksel bir fark bulunamamış, 23 hastanın %13.1'i sistit, %30.4'ü komplike olmayan piyelonefrit, %56.5'i komplike piyelonefrit tanısı almıştır. Literatürde birçok yayında bu hasta popülasyonunda nörölojik patolojiler, sonda ile takip, komorbiditelerin daha sık olması nedeniyle komplike ÜSE oranlarının yüksek olduğu belirtilmiştir(136,137). Çalışmamızda bakımeviden gelen hasta sayısının az olması ve sonda ile takip edilen hastaların çalışmaya dahil edilmemesi bu sonuca sebep olmuş olabilir.

Hastalarda semptom ve fizik muayene bulguları çoğu zaman üriner sistem enfeksiyonu ön tanısını koymada yardımcı olmaktadır. Çalışmamızda hastaların semptomları incelendiğinde en sık karşımıza çıkan semptom dizüri olmuştur. Sık saptanan diğer semptomlar; ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, yan ağrısıdır. Fizik muayenede en sık tespit edilen bulgular suprapubik hassasiyet ve kostovertebral açı hassasiyeti olmuştur. Bu bulguların, çalışmamıza dahil edilen hastalar içerisinde komplike piyelonefrit ve komplike olmayan piyelonefrit oranlarının yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. ÜSE ilişkili semptom ve fizik muayene bulguları ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda da bu semptomların çoğunlukta olduğu belirtilmiş, Şamlı ve ark.'nın(138) yaptığı çalışmada, en sık semptomlar dizüri ve pollaküri olarak saptanmış ve bu semptomların varlığında, hastaların idrar kültüründen etken izole etme oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışmamıza idrar kültüründe üreme olmayan hastalar dahil edilmediği için semptomlar bu açıdan irdelenememiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında lökositoz, hastaların %43.5'ünde tespit edilmiştir. Lee ve ark.'nın(139), üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda, bakteremi için prediktör faktörleri inceleyen çalışmasında acil servise başvuran ve üriner sistem enfeksiyonu olan tüm hastaların %30'unda lökositoz tespit edilmiş, bu oranın bakteremik olanlarda da benzer olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada hastaların CRP değerlerine

bakıldığında tüm hastaların ortalaması normal aralıkta tespit edilmiştir. Bundan farklı olarak bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların %89.5'inde CRP'nin sınır değerinin üstünde olduğu, ortalamasının 118.5 mg/dl olduğu görülmüştür. Bu sonuç hastaların çoğunluğunda enfeksiyonun üst üriner sistemi etkilemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Görüntüleme yöntemleri, üriner sistem enfeksiyonunun ilk tanı aşamasında yer alan tetkikler olmamaktadır. Bazı hasta gruplarında, komplike edici faktör varlığında, tedavi yanıtı zıllığı düşünülmesi halinde görüntüleme yöntemine başvurulması önerilmektedir. Örneğin çocuklarda, altta yatan anatomik ya da fonksiyonel bozukluk değerlendirilmesinde, erkeklerde ÜSE'nin aksi ispat edilene kadar komplike olarak kabul edilmesi nedeniyle altta yatan patolojileri tespit etmede ya da kadınlarda tedavi yanıtı zıllı piyelonefrit durumlarında görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Erişkinlerde sıklıkla tercih edilen yöntem renal ultrasonografidir. Renal ultrasonografiden sonra en sık tercih edilen yöntem bilgisayarlı tomografidir. Ancak ürologların bu yöntemlerin yanında en sık başvurduğu tetkik, intravenöz piyelografidir(140). Bizim çalışmamızda hastalarda piyelonefrit ve özellikle komplike piyelonefrit tanısı alanların çoğunlukta olması nedeniyle %74.8 gibi büyük bir kısmında görüntüleme yöntemine başvurulmuş, bunların %93.5'i renal ultrasonografi olmuştur. Renal ultrasonografi uygulanan hastaların %45.9'luk kısmında patoloji saptanmamış, patoloji saptananlar içerisinde en fazla tespit edilenler, hidronefroz, piyelonefrit, ürolitiazis ve böbrek kisti olmuştur. Wang ve ark.'nın(141) yaptığı, ÜSE'de görüntüleme yöntemlerinin değerlendirildiği çalışmada, renal ultrasonografi uygulanan hastaların %59'unda patoloji saptanmamış, patolojik olanlarda ise en sık yine hidronefroz, ürolitiazis ve böbrek kisti tespit edilmiştir. Çalışmalarda, renal ultrasonografinin ucuz ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle en sık başvuru yöntem olduğu vurgulanmaktadır(141). Ancak bu yöntem, renal inflamasyonu göstermede bazen yetersiz kalması nedeniyle bilgisayarlı tomografi akut piyelonefrit olgularında daha sensitif kabul edilmektedir. Obstrüksiyon, ürolitiazis, altta yatan anormallikleri saptamak için tercih edilen yöntemlerden biri de bilgisayarlı tomografi olmuştur. Ancak bilgisayarlı tomografinin radyasyon maruziyetine sebep olması ve intravenöz kontrast kullanımına bağlı yan etki görülebilmesi gibi dezavantajları vardır. Bu yöntemlere başvurulması gerektiğinde göz önünde bulundurulması gereken önemli hususlar

olduğu bir çok çalışmada vurgulanmıştır(142). Bizim çalışmamızda da ikinci sıklıkla başvurulan yöntem olmuş, bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen 29 hastanın 11'inde (%37.9) ürolitiazis, 5'inde (%17.2) piyelonefrit, 4'ünde (%13.8) hidronefroz saptanmıştır. Çalışmamızda bunların dışında iki hasta dinamik böbrek sintigrafisi (DMSA), bir hasta manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ile değerlendirilmiştir. DMSA renal skarı gösteren, genellikle pediatrik hastalarda tercih edilen bir yöntem olup, MRG diğer yöntemlerle tespit edilemeyen patolojilerde kullanılabilir. Ancak gaz oluşturan enfeksiyon ve ürolitiazis gibi patolojileri tespit etmede yetersiz kalabilir. Ayrıca pahalı olması ve intravenöz kontrast kullanımı nedeniyle rutin kullanımda önerilememektedir(142,143).

Hem hastane kökenli hem de toplum kökenli ÜSE'lerde en sık izole edilen etken *E.coli*'dir. Akpınar ve ark.'nın(144) yaptığı çalışmada ÜSE atağı geçiren hastalardan elde edilen 1563 idrar kültürünün 909'unda (%58.1), Zavala ve ark.'nın(145) yaptığı 296 idrar kültürünün incelendiği çalışmada 240'ında (%81.0) *E.coli* izole edilmiştir. Literatüre benzer olarak çalışmamızda izole edilen *E.coli* oranı %63.8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ikinci sıklıkta *Klebsiella* spp. (%24.4) izole edilmiş olup literatürde de benzer şekilde ÜSE'lerde en sık izole edilen etkenlerden olduğu görülmüştür(146). En sık izole edilen gram pozitif etken literatürlerle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da *E. faecalis* ve *E. faecium* olarak tespit edilmiştir(144).

Literatüre bakıldığında üriner sistem enfeksiyonlarında bakteremi oranlarından %15-20 olarak bahsedilmektedir(147,148). Çalışmamızda hastaların kan kültürlerinde üreme oranları incelendiğinde, hastaların %67.9'undan kan kültürü alındığı ve kan kültürü alınan hastaların %27'sinde üreme olduğu görülmüştür. Bakteremik olan hastaların kan kültürlerinin %60'ından *E.coli*, %15.6'sından *K.pneumoniae* izole edilmiştir. Bu oranlar, idrar kültürü sonuçları ile benzerdir. Çalışmamızla benzer olarak Lee ve ark.'nın(139) çalışmasında üriner sistem enfeksiyonu olan 325 hastanın %32.6'sının bakteremik olduğu tespit edilmiş, bakteremik olanların %73.1'inin kan kültüründen *E.coli* izole edilmiştir. Bu çalışmada GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerde bakteremi oranları karşılaştırılmış, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir(139). Bizim

çalışmamızda da GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin izole edildiği hastalardaki bakteremi oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır.

ÜSE tanısında karşımıza oldukça sık çıkan bu gram negatif çomakların antibiyotik direnç oranları giderek artmakta ve ampirik tedaviye karar verirken hekimlerin seçeneklerini oldukça sınırlandırmaktadır. Yılmaz ve ark.'nın(149) 2008-2014 yılları arasında toplum kökenli ÜSE etkenlerine yönelik yaptığı çalışmada 8975 *E.coli* izolatında ampisilin direnci %67, seftriakson direnci %28, amoksisilin klavulanik asit direnci %37, siprofloksasin direnci %50, TMP-SXT direnci %20 olarak görülmüştür. Bu çalışmada *E.coli* izolatlarında GSBL üretimi %24 olarak tespit edilmiştir. Kara ve ark.'nın(150) yaptığı başka bir çalışmada toplum kökenli 379 *E.coli* izolatı incelenmiş ve ampisilin direnci %42, siprofloksasin direnci %44.6, TMP-SXT direnci %40 olarak saptanmış; GSBL üretiminin %30.9 olduğu görülmüştür. Toplum kökenli ya da hastane kökenli olarak hastaları gruplandırmadan yapılan çalışmalarda GSBL oranlarının daha fazla olduğu ve tüm dünyada giderek arttığı vurgulanmaktadır. Örneğin ülkemizden Mert ve ark.'nın(151) yaptığı çalışmada GSBL üreten *E.coli* oranı %42 bulunmuştur. Calbo ve ark.'nın(152) İspanya'da yaptığı çalışmada önceki yıllara göre GSBL üreten *E.coli* oranlarının arttığı belirtilmiş, Hindistan'da Umdevi ve ark.'nın(153) yaptığı çalışmada ÜSE'de izole edilen *E.coli* izolatlarında %43.9 GSBL üretimi olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda *E.coli* izolatlarında %72 ampisilin, %50.3 seftriakson, %37.3 amoksisilin klavulanik asit, %45.9 siprofloksasin, %47.1 TMP-SXT direnci tespit edilmiştir. Yine *E.coli* izolatlarında GSBL üretimi literatürdeki oranlardan oldukça yüksek olarak %47.1 saptanmıştır. Ülkemizde 2013 yılında yapılan bir çalışmada idrar kültüründen izole edilen GSBL üreten *E.coli* oranları 1996-2001 arasında %8.09, 2002-2007 arasında %10.61, 2008-2012 arasında %28.7 olarak tespit edilmiştir(154). Bu oranlar GSBL üreten etken oranlarının yıllar içerisindeki hızlı artışını gözler önüne sermektedir.

ÜSE'nin diğer etkenlerinden *K.pneumoniae* antibiyotiklere direnç oranları giderek artan bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle hastane kökenli *K.pneumoniae* suşlarında direnç oranları oldukça yüksektir. 2016 yılında yayınlanan Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi'nin raporuna göre *K.pneumoniae* izolatlarının seftriakson direnci %68.5, siprofloksasin direnci %62.7, karbapenem

direnci %40 olarak saptanmıştır. ÇİD %46.1 olarak raporlanmıştır. ÜSE tanısı alan hastalardan izole edilen *K.pneumoniae* direnç oranlarına raporda ayrıca yer verilmemiştir. Ancak yapılan birçok çalışmada idrar kültüründen izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında GSBL üretiminin ve antibiyotik direncinin arttığı gösterilmektedir. Durmuş ve ark.'nın yaptığı çalışmada ÜSE'de izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında GSBL üretimi %55.5 olarak tespit edilmiştir(113). GSBL üreten *K.pneumoniae*'nin da antibiyotik duyarlılık oranları oldukça düşüktür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ÜSE'de izole edilen GSBL üreten *K.pneumoniae* suşlarının siprofloksasin direnci %60.9, piperasilin tazobaktam direnci %76.9, fosfomisin direnci %17, karbapenem direnci %13, nitrofurantoin direnci %69.6 bulunmuştur(67). Ülkemizde toplum kökenli ÜSE etkenleriyle yapılan başka bir çalışmada GSBL üreten *K.pneumoniae* suşlarında %49 siprofloksasin, %88.5 TMP-SXT, %48.4 piperasilin tazobaktam, %62.7 nitrofurantoin direnci saptanmıştır(75). Karamanlıoğlu ve ark.'nın(65) yaptığı çalışmada ÜSE nedeniyle ayaktan takip edilen hastalardan izole edilen tüm *K.pneumoniae* suşlarında seftriakson direnci %35.9, TMP-SXT direnci %24, piperasilin tazobaktam direnci %0.8, nitrofurantoin direnci %1.3 bulunmuştur. Çalışmamızda izole edilen *K.pneumoniae* suşlarının GSBL üretimi %40.7, ÇİD %20.4 olarak tespit edilmiştir. Seftriakson direnci %40.7, siprofloksasin direnci %35.2, TMP-SXT direnci %59.3, piperasilin tazobaktam direnci %12.1, nitrofurantoin direnci %24.1'dir. Toplum kökenli ÜSE'de izole edilen *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları ile ilgili ülkemizde son yıllarda yapılmış çalışma sayısı çok az olup, toplum kökenli ve hastane kökenli tüm suşlarla yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarla kıyaslandığında benzer direnç oranlarımızın olması, toplum kökenli enfeksiyonların yönetimi açısından tedirgin edicidir. Rehberlerde toplum kökenli ÜSE'de lokal direnç oranları düşük olması halinde ampirik tedavide tercih edilebileceği vurgulanan TMP-SXT ve siprofloksasin gibi ajanlara karşı yüksek direnç oranları, ampirik tedavi seçilirken mutlaka akılda tutulmalıdır(11).

Çalışmamızda hem *E.coli* hem de *K.pneumoniae* suşlarının en duyarlı olduğu ajanların, karbapenemler, nitrofurantoin ve fosfomisin olduğu görülmüştür. *E.coli* suşlarında, nitrofurantoin duyarlılığı %96.2, fosfomisin duyarlılığı %96.2, karbapenemlerin duyarlılığı %99.4, *K.pneumoniae* suşlarında nitrofurantoin duyarlılığı %75.9, fosfomisin duyarlılığı %92.6, karbapenemlerin duyarlılığı %94.4

olarak saptanmıştır. Literatürde bu ajanlara karşı duyarlılık benzerdir ve bu ajanlar GSBL üreten etkenlere karşı önerilen ampirik tedavi rejimleridir(70,155). Yılmaz ve ark'nın(149) yaptığı çalışmada *E.coli* suşlarının nitrofurantoin duyarlılığı %91.9, fosfomisin duyarlılığı %95.7 bulunmuş, karbapenemlere direnç saptanmamıştır. Yine ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda, *K.pneumoniae* suşları için direncin en düşük olduğu ajanların fosfomisin ve karbapenemler olduğu belirtilmiş ancak bu çalışmalarda, bizim çalışmamızla benzer olarak nitrofurantoin duyarlılığının *K.pneumoniae*'da daha düşük olduğu bildirilmiştir(67,144).

Çalışmamızda GSBL üreten tüm etkenler, antibiyotik dirençleri açısından incelendiğinde; siprofloksasin direnci %64.7, amoksisilin klavulanik asit direnci %62.7, piperasilin tazobaktam direnci %26.5, nitrofurantoin direnci %19.6, fosfomisin direnci %8.8 olarak bulunmuştur. Karbapenem direnç oranları oldukça düşük tespit edilmiştir. Son yıllarda ülkemize yapılan çalışmalardaki sonuçlara göre bizim çalışmamızda, amoksisilin klavulanik asit ve siprofloksasin direnci bir miktar düşük ancak fosfomisin ve nitrofurantoin direnci yüksek bulunmuştur. Eroğlu ve Alaşehir'in(75) yaptığı çalışmada siprofloksasin direnci %67.6, amoksilin klavulanik asit direnci %86.2, piperasilin tazobaktam direnci %30.4, nitrofurantoin direnci %15 olarak bildirmiştir. Karamanlıoğlu ve ark.'nın(65) yaptığı çalışmada siprofloksasin direnci %90, amoksisilin klavulanik asit direnci %89.7 olarak, nitrofurantoin ve fosfomisin direnci ise sırasıyla %1.8 ve %4.5 olarak bildirilmiştir. Sonuçta çalışmamızda tespit ettiğimiz, halen düşük olmasına rağmen giderek artan nitrofurantoin ve fosfomisin direnci altı çizilmesi gereken bir durumdur. Bu sonuç alt üriner sistem enfeksiyonunda, dirençli mikroorganizma için risk faktörünün bulunduğu durumlarda, oral formları olması nedeniyle tercih ettiğimiz ajanları çabuk tüketmememiz adına akılcı kullanımlarının önemini vurgulamaktadır.

P.aeruginosa genelde sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarda karşımıza çıksa da toplum kökenli ÜSE'de de bir etken olabilmektedir. Direnç oranlarının yüksek olması nedeniyle tedavisi zor bir etken olmakla birlikte toplum kökenli izolatlarda, direnç oranları daha düşük görülebilmektedir. ÜSE'de ampirik tedavi olarak seçeceğimiz ajanın *P.aeruginosa*'ya karşı etkinliğini değerlendirirken lokal direnç oranlarını bilmek bu yüzden önemlidir. Acar ve ark'nın(156), *P.aeruginosa* izolatlarının direnç oranlarının incelendiği 2007-2017 yılları arasındaki çalışmaları

yaptığı derlemede siprofloksasin direnci %30.7, piperasilin tazobaktam direnci %33.9, seftazidim direnci %38.6, imipenem direnci %28, meropenem direnci %30 bulunmuştur. Bu derlemede yıllar içerisinde direnç oranlarındaki artışın göze çarptığı ajanlar, karbapenemlerdir. Sadece toplum kökenli hastaları dahil etmemiz nedeniyle bizim çalışmamızda direnç oranları siprofloksasin direnci hariç daha düşüktür. Ancak çalışmamızda, *P.aeruginosa* izolatlarında siprofloksasin direnci %66.7 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç, etken olabileceği düşünülen hastalarda ampirik olarak önerilebilecek oral formu olan ajan kalmadığını göstermektedir.

ÜSE' de karşımıza en sık karşımıza çıkan gram pozitif etkenler, enterokoklardır. Enterokoklar da *P.aeruginosa* gibi birçok antibiyotiğe karşı doğal direnci olan, genellikle hastane kökenli enfeksiyonlarda karşılaştığımız ve direnç oranlarının giderek arttığı bir etkidir. Toplum kökenli ÜSE'de ise üriner obstrüksiyon, malignite varlığında etken olabilmektedir(157). Toplum kökenli enfeksiyonlarda direnç oranları daha düşüktür. Yenişehirli ve ark'nın(158) yaptığı çalışmada toplum kökenli ÜSE'de enterokoklarda vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamış, ampisilin direnci *E.faecalis*'te tespit edilmemişken *E.faecium*'da %100 bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde enterokok suşlarında vankomisin ve teikoplanine direnç tespit edilmemiştir. *E.faecalis* suşlarında ampisilin direnci oluşmamış *E.faecium*'da ampisilin direnci %66.7 bulunmuştur. Ülkemizde toplum kökenli ÜSE'de enterokok suşlarında antibiyotik direnci ile ilgili yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır.

Ampirik tedavi seçilirken hastanın kültürde üremesi beklenen dirençli etkenleri gözünde bulundurabilmek adına, bugüne kadar antibiyotik direnci için risk faktörlerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle direnç oranları yüksek olması nedeniyle, GSBL üreten mikroorganizmalar için pek çok çalışma yapılmış; antibiyotik kullanım öyküsü, ÜSE öyküsü, üriner kateterizasyon, ileri yaş, altta yatan hastalıklar, üriner sistemin anatomik ve fonksiyon bozuklukları, öne çıkan risk faktörleri olarak belirlenmiştir(152,159). Bu risk faktörlerini değerlendirmek, bize ampirik tedavi seçiminde ve akılcı antibiyotik kullanımında yardımcı olacaktır.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz risk faktörlerini değerlendiren çalışmalarda sonuçlar genellikle ileri yaşın GSBL'ye bağlı ÜSE riskini arttırdığını

göstermiştir. Larramendy ve ark.'nın(160) 2020 yılında yayınladığı derlemede, 55 yaş üstünün GSBL üretimi için risk faktörü olduğunu belirten çalışmalardan bahsedilmiştir. Yine Ben-Ami ve ark.'nın(8) yaptığı çok merkezli çalışmada, ≥ 65 yaş olmak GSBL üretimi için risk faktörü olarak saptanmıştır. Ancak Kang ve ark.'nın yaptığı 108 toplum kökenli ÜSE atağının dahil edildiği çalışmada, GSBL üreten ve üretmeyen gruplar arasında yaş açısından fark görülmemiştir(161). Durmuş ve ark.'nın yaptığı çalışmada yine gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(113). Bizim çalışmamızda da yaş ve GSBL üreten etken ile ÜSE atağı arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç, yaşlı hasta grubumuzda ürolojik patolojilerden ziyade SVO, alzheimer, demans gibi antibiyotik direncine yol açabilecek komorbiditelerin çoğunlukta olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde cinsiyet faktörü açısından da farklı sonuçlar söz konusudur. Çalışmamızda GSBL üreten ve üretmeyen etkenler için risk faktörleri açısından hastalar değerlendirildiğinde, erkek cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerden biri olmuştur. GSBL üretmeyen etkenlerin izole edildiği hastaların %21.4'ü erkek iken, GSBL üreten etkenlerin ürettiği hastaların %40.2'sinin erkek cinsiyet olduğu görülmüştür. Ben-Ami ve ark.'nın(8) yaptığı, içinde ülkemizin de bulunduğu altı ülkede yapılan epidemiyolojik araştırmaların incelendiği çalışmada; erkek cinsiyet, GSBL üreten mikroorganizma için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Yine ülkemizde yapılan toplum kökenli ÜSE etkenlerinin irdelendiği bir çalışmada, GSBL üretmeyen etkenlerin %25'nin erkek hastalardan, GSBL üreten etkenlerin ise %53.2'sinin erkek hastalardan izole edildiği bildirilmiştir(162). Buna karşın Almomani ve ark.'nın(163) 2018 yılında Ürdün'de yaptığı çalışmada erkek ve kadın cinsiyette GSBL üretimi açısından fark saptanmamış, ülkemizde yapılan GSBL üretimi için risk faktörlerinin irdelendiği başka bir çalışmada 'cinsiyet' risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir(150). Literatürdeki bu farklılığın, çalışmalara dahil edilen hastalarda cinsiyet dağılımının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Altta yatan hastalık varlığının birçok enfeksiyona yatkınlık yaptığı bilinmektedir. Dolayısıyla ÜSE'de de GSBL için risk faktörlerini irdelerken altta yatan hastalıklar, üzerinde sık çalışılan bir konu olmuştur. Macvane ve ark.'nın(164) yaptığı bir çalışmada, *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin GSBL üreten suşları ile GSBL

üretmeyen suşları karşılaştırılmış, diyabetes mellitus GSBL açısından risk faktörü olarak tespit edilirken, kronik böbrek yetmezliği ve malignitenin risk faktörü olmadığı saptanmıştır. Pek çok çalışmada altta yatan hastalıklar incelendiğinde risk faktörleri arasında en çok söz edilen ve anlamlı bulunan diyabetes mellitus olmuştur(165). Yılmaz ve ark.'nın(162) toplum kökenli ÜSE ataklarıyla yaptığı çalışmada, GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin izole edildiği ataklar karşılaştırıldığında, gruplar arasında diyabetes mellitus varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Kara ve ark.'nın(150) yaptığı çalışmada da altta yatan hastalıklardan demans ve solid organ malignitesi GSBL üreten etken ile ÜSE açısından risk faktörü olarak saptanmıştır. Almomani ve ark.'nın yaptığı çalışmada, altta yatan hastalıklar tek bir grup halinde ele alınıp 'komorbid durum varlığı' olarak GSBL üreten ve üretmeyen etken gruplarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve risk faktörü olarak belirlenmiştir(163). Kang ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, altta yatan hastalık varlığı risk faktörü olarak anlamlı sonuçlanmamışken, altta yatan hastalığın fatalitesi de gruplar arasında karşılaştırılmış ve yine GSBL üreten mikroorganizma için risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir(161). Bizim çalışmamızda diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, SVO, demans, malignite GSBL üreten etken ile ÜSE için risk faktörü olarak saptanmazken, immunsupresyon ve böbrek transplantasyonu öyküsü GSBL üreten grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bahsedilen çalışmalarda immunsupresyon durumu irdelenmiş ancak risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir(150,161,163). Ancak toplum kökenli ÜSE ile ilgili yapılan ve böbrek transplantasyonu öyküsü olan hastaların dahil edildiği ya da ürolojik patolojiler içerisinde ayrı bir grup olarak irdelendiği çalışma sayısı oldukça azdır. Doi ve ark.'nın(166) 2013 yılında yapmış olduğu GSBL üretimi için risk faktörlerini irdelediği çalışmada böbrek transplantasyonu öyküsü olan hastalar toplum kökenli ÜSE grubuna dahil edilmiş ancak muhtemel hasta sayısı azlığına bağlı olarak bağımsız risk faktörü olarak saptanmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen böbrek transplantasyonu öyküsü olan hastalar, son altı ay içerisinde hospitalizasyon öyküsü olmayan, üriner kateteri olmayan hastalardır. Elde ettiğimiz bu sonucun, böbrek transplantasyonu öyküsü olan hastaların, herhangi bir kateterizasyonunun olmaması, hospitalizasyon öyküsü bulunmaması durumunda bile GSBL üreten etkenler açısından yüksek riskli olduğunu vurgulamak adına önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde bazı çalışmalarda toplum kökenli ÜSE, GSBL üreten ve üretmeyen etkenler açısından değerlendirilirken hastalar, komplike olan ve komplike olmayan ÜSE olarak gruplandırılmış ve GSBL üretimini açısından değerlendirilmiştir. Azap ve ark.'nın(167) yaptığı, toplum kökenli ÜSE ataklarında GSBL üreten etken için risk faktörlerinin incelendiği, 464 hastanın dahil edildiği çalışmada, komplike ÜSE tanısı alan hastalarda GSBL üretiminin, komplike olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Larramendi ve ark.'nın(160) 2020 yılında yayınladığı derlemede, toplum kökenli ÜSE'lerde komplike olanların GSBL üreten etken için yüksek riskli olduğu belirtilmiştir. Arslan ve ark.'nın(168) toplum kökenli *E.coli* suşlarında siprofloksasin direnci için risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada, komplike ÜSE'de daha fazla GSBL üreten etken izole edildiği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, GSBL üreten etken izole edilme oranı toplum kökenli komplike piyelonefrit tanısı alan hastalarla komplike olmayan piyelonefrit tanısı alan hastalar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır. Ancak sistit ve komplike piyelonefrit grubu karşılaştırıldığında komplike piyelonefrit grubunda GSBL üreten etken istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Sistit grubunda da komplike edici faktöre sahip hastalar bulunması nedeniyle bu analizden, GSBL üreten etkenin izole edildiği hastalarda enfeksiyonun daha çok üst üriner sistemi tuttuğu sonucu çıkarılabilir. Benzer şekilde, Tüzün ve ark.'larının(169) yaptığı çalışmada toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında GSBL üreten *E.coli*, üst üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda, alt üriner sistem enfeksiyonu olan hastalara göre daha yüksek oranda izole edilmiştir.

Benign prostat hiperplazisi, nörojenik mesane, ürolitiazis, darlık gibi üriner sistemde fonksiyonel ve anatomik bozukluk oluşturan durumların, GSBL üreten mikroorganizma ile oluşan ÜSE için risk faktörü olabileceği birçok çalışmada belirtilmiştir(170,171). Çalışmamızda, hastaların üriner sistem patolojilerine bakıldığında en sık karşımıza çıkan patolojiler, ürolitiazis (%15.8), sonra benign prostat hiperplazisi (%12.7), üçüncü olarak da böbrek transplantasyonu öyküsü (%7.6) olmuştur. GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin izole edildiği gruplar, ürolojik patolojiler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece böbrek transplantasyonu olan hastalarda görülmüştür. Böbrek transplantasyonu öyküsü olan hastalarda, GSBL üreten etken daha fazla izole edilmiştir. Diğer faktörlerden; nörojenik mesane, benign prostat hiperplazisi, ürolitiazis, üretral stent, ürolojik

girişim öyküsü ve anatomik bozukluk durumlarına bakıldığında gruplar arasında fark saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında birçok farklı sonuç görülmüştür. Durmuş ve ark.'nın(113) çalışmasında, GSBL üreten ve üretmeyen etken ile gelişen ÜSE grupları karşılaştırıldığında, çalışmamıza benzer olarak nörojenik mesane, ürolojik girişim öyküsü, ürolitiazis, darlık gibi faktörler arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Azap ve ark.'nın(167) toplum kökenli ÜSE ile ilgili yaptığı çalışmada ürolitiazis, prostat patolojisi, ürolojik girişim öyküsü GSBL üreten *E.coli* için risk faktörü olarak belirlenmemiştir. Buna karşın Köksal ve ark.'nın(146) çalışmasında ürolitiazis ve ürolojik girişim öyküsü, Kara ve ark.'nın(150) çalışmasında nörojenik mesane, ürolojik girişim öyküsü, darlık, GSBL üreten etkenlerin izole edildiği hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunan faktörler olmuştur. Almomani ve ark.'nın(163) çalışmasında da 'üriner sistem patolojileri' olarak gruplandırılıp tek bir faktör olarak incelendiğinde GSBL üreten mikroorganizmaların olduğu grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda üriner sistem patolojileri olarak tek bir faktör olarak incelendiğinde de GSBL üreten etken için risk faktörü olarak anlamlı sonuçlanmamıştır. Literatürdeki bu farklılıklar, hastalardaki komplike edici faktörlerin daha homojen olarak dağıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

ÜSE öyküsü olan hastalar, birçok çalışmada dirençli etkenler açısından riskli grupta yer almıştır. Sık ÜSE öyküsünü risk faktörü olarak değerlendiren çalışmalara bakıldığında; Azap ve ark.(167), tekrarlayan ÜSE varlığında GSBL üreten etken riskinin 3.8 kat, Meier ve ark.(172), 3 kat; Alcantar Curiel D. ve ark.(173) ise 5.6 kat arttığını göstermiştir. Köksal ve ark.'nın(146) çalışmasında GSBL üreten etken izole edilen hastalarda, ÜSE öyküsü olanların sayısı çoğunlukta bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da GSBL üreten etken izole edilen hastalarda ÜSE öyküsü, GSBL üretmeyen etken izole edilen hastalara göre yüksek oranda saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Çalışmamızda; atak sayısından bağımsız olarak geçirilmiş ÜSE öyküsünün, GSBL üreten etken için bir risk faktörü olup olmadığını irdelemek amaçlanmış ve ÜSE geçirdiğini ifade eden hastalar, yılda tek atak olsa bile ÜSE öyküsü olan hasta grubuna dahil edilmiştir. Literatürdeki çalışmalarla beraber incelendiğinde bu sonuç bize; atak sayısı arttıkça, GSBL üreten etken ile enfeksiyon riskinin de arttığını gösterebilir. Larramendi ve ark.'nın(165) da çalışmasında

vurguladığı gibi sonuçlardaki farklılıkların, çalışmalarda 'sık ÜSE öyküsü' tanımının farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalar her zaman direnç mikroorganizmalarla enfeksiyon açısından biz hekimleri uyarmaktadır. Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada, yakın dönemde antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda ÜSE ataklarında etkenin dirençli olma ya da GSBL üreten mikroorganizma olma riski yüksek olmuştur(161,171). Castillo ve ark.'nın(174) yaptığı çalışmada son bir ay içerisinde antibiyotik kullanımı olanlarda GSBL üreten etken ile ÜSE riskinin 3 kat arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada antibiyotik alt grupları olarak florokinolonlar, sefalosporinler ve penisilinler incelenmiş ancak bu alt grupları kullanan hastalar arasında GSBL üreten etken açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Köksal ve ark.'nın(146) çalışmasında son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı olan hastalardan izole edilen etkenler, GSBL üretimi açısından karşılaştırılmış, florokinolon ve nitrofurantoin kullanımı, GSBL üreten etken için risk faktörü olarak saptanırken; penisilin, sefalosporin ve fosfomisin kullanımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır. Kara ve ark.'nın(150) yaptığı çalışmada, toplum kökenli ÜSE'de GSBL üreten ve üretmeyen etkenler için risk faktörleri incelenmiş, son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda antibiyotik kullanımı öyküsü, son altı aylık periyod için sorgulanmış, GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin izole edildiği gruplar karşılaştırıldığında son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımı, GSBL üreten mikroorganizma için risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda veri eksikliği nedeniyle kullanılan antibiyotik alt grupları irdelenememiştir. Benzer şekilde Larramendi ve ark.'nın derlemesinde; antibiyotik kullanımını GSBL üreten mikroorganizma ile ÜSE için en önemli risk faktörlerinden biri olarak tespit eden pek çok çalışmadan bahsedilse de, bazı yayınlarda bu durumun tersi söz konusu olmuştur(163,172). Ancak bu çalışmalarda antibiyotik kullanımının sorgulandığı periyodun daha uzun ya da hasta popülasyonunun içinde pediatrik hastalarında olduğu görülmüş, farklılığın bundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda GSBL üreten etkenler için risk faktörleri incelenirken izole edilen etkenlerde çoklu ilaç direncine bakılmış, ÇİD tespit edilen etkenlerin izole edildiği hastalarda aynı demografik ve klinik özellikler irdelenmiştir. Çoklu ilaç

direnci olan etkenlerin i çerisinde en büyük orana sahip olan etken *E.coli* bulunmuştur. Literatüre bakıldığında ÜSE’de çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalarla ilgili yapılan çalışmalarda en sık izole edilen etkenin *E.coli* olduğu belirtilmiştir(175,176). Çalışmamızda ÇİD olan etkenlerin antibiyotiklere direnç oranlarına bakıldığında, en yüksek direnç ampisilin, sefalosporinler, TMP-SXT ve siprofloksasinde tespit edilmiştir. Wright ve ark.’nın(177) ÜSE etkenlerinde çoklu ilaç direnci için risk faktörlerini incelediği çalışmasında da, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde en yüksek direnç oranı ampisilinde saptanmış, ampisilini, TMP-SXT ve ofloksasin takip etmiştir.

Çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalar için risk faktörlerini değerlendiren pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda ‘çoklu ilaç direnci’ tanımı farklılık gösterse de Tenney ve ark.(178) 2018 yılında bir derleme yayınlamış ve bu derlemede çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalar için risk faktörlerinin incelendiği çalışmalar değerlendirilmiştir. Bu derlemeye göre ÇİD olan etkenlerin sebep olduğu ÜSE için en çok vurgulanan risk faktörleri; ileri yaş, üriner kateter kullanımı, hospitalizasyon öyküsü, antibiyotik kullanım öyküsü ve bakımevinde kalma öyküsüdür(178). Bizim çalışmamızda ÇİD olan etkenin sebep olduğu toplum kökenli ÜSE için risk faktörleri incelendiğinde, antibiyotik kullanım öyküsü ve bakımevinde kalma öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Antibiyotik kullanım öyküsü ÇİD olan etken ile ÜSE çalışmalarında en çok incelenen faktörlerden biri olmuş ve çalışmaların çoğunda risk faktörü olarak tespit edilmiştir(177–179). Yine Tenney ve ark.’nın(178) yaptığı araştırmada bakımevinde kalma öyküsünün, bir kriter olarak dahil edildiği tüm çalışmalarda ÇİD olan etken ile ÜSE açısından risk faktörü olarak saptandığından bahsedilmektedir. Ancak bu çalışmalar sadece toplum kökenli ÜSE ataklarını inceleyen çalışmalar değildir. Bakımevinde kalan hastalarda gelişen enfeksiyonlar ‘sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon’ olarak değerlendirilmekle birlikte CDC’nin sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon tipleri arasında santral kateter ilişkili enfeksiyonlar, üriner kateter ilişkili enfeksiyonlar, cerrahi alan enfeksiyonları ve ventilatör ilişki pnömoniler yer almaktadır(180). Bizim çalışmamızda bakımevinden gelen hastalar, üriner kateteri olmayan ve son 6 ay içerisinde hospitalizasyon öyküsü olmayan hastalar olmuş bu nedenle çalışmaya dahil edilmiştir. Friedman ve ark.’nın(181) da çalışmasında belirttiği gibi uzun süreli bakım tesisinde ikamet eden hastalarda gelişen

enfeksiyonların ‘sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar’ tanımına dahil edilmesi gerekse de, bu hasta grubundan üriner kateteri, herhangi bir invaziv enstrümantasyonu ve hospitalizasyon öyküsü olmayanları çalışmamızda inceleyerek, bakım veren kişilerin ve bakım evi tesislerinin hijyeni gibi çevresel faktörlerin de dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyondaki önemini vurgulamak istedik. Çalışmamızda bakımevinde kalma öyküsü GSBL üreten etkenlerle gelişen ÜSE için bir risk faktörü olarak saptanmamışken, ÇİD olan etken için risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

Toplum kökenli ÜSE’de etkenleri belirlemek, bu etkenlerin direnç oranlarını ve dirençli mikroorganizma için risk faktörlerini belirlemek, hastalarda en uygun ampirik tedaviyi seçebilmek ve akılcı antibiyotik kullanımı açısından biz hekimler için oldukça önemlidir. Hastalara başladığımız ampirik tedaviler, bazen dirençli etkenlere yetersiz kalması nedeniyle morbidite ve mortalite oranlarımızın artmasına, bazen de dirençli etken için hiçbir risk faktörü olmamasına rağmen fazla geniş spektrumlu olması nedeniyle maliyetin ve direnç oranlarımızın artmasına neden olabilmektedir. Ampirik tedaviye, hastanın ön tanısının konulmasının ardından risk faktörleri ve lokal direnç oranları göz önüne alınarak karar verilmez. Örneğin sistit tanısı alan hastalarda dirençli mikroorganizma için risk faktörü bulunmuyorsa, birçok rehberde ampirik tedavi olarak nitrofurantoin, TMP-SXT, fosfomisin, siprofloksasin tedavisi önerilmektedir. Ancak bu rehberler lokal direnç oranlarının bilinmesi gerektiğini ve direnç oranlarının %10-20’den yüksek olması durumunda bu ajanların ampirik tedavide tercih edilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ülkemizde ÜSE ile ilgili yapılan çalışmalarda; en sık izole edilen etkenler olan enterik bakterilerin direnç oranlarına bakıldığında, en yüksek direnç, ampisilin, amoksisilin klavulanik asit, TMP-SXT, siprofloksasin ve sefalosporinlerde saptanmıştır(67,69,144). Bizim çalışmamızda da etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde en fazla direnç görülen ajanlar %77.2 direnç ile ampisilin, %48.9 direnç ile TMP-SXT, %50’nin üstünde direnç ile sefalosporinler, %44.8 direnç ile siprofloksasin olmuştur. Ancak antibiyotik direnç oranları tanıya göre irdelendiğinde ise, sefuroksim dahil olmak üzere sefalosporin grubu antibiyotiklere ve TMP-SXT’ye direnç oranları komplike piyelonefrit tanısı alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olmakla birlikte, sistit tanısı alan hastalardan izole edilen etkenlerde bu ajanlara direnç daha düşük düzeyde tespit edilmiştir. Bu sonuç, sistit tanısı koyduğumuz hastalarda ampirik tedavi olarak TMP-SXT ya da sefalosporin grubu antibiyotiklerin seçenек

olabileceğini göstermektedir. Komplike olmayan piyelonefrit grubunda bu direnç oranları diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Ancak yine de komplike olmayan piyelonefrit grubundaki hastalardan izole edilen etkenlerde sefalosporin ve TMP-SXT direncinin komplike piyelonefrit grubundan izole edilen etkenlerin direnç oranlarına göre düşük olduğu görülmüştür. Diğer antibiyotik gruplarında direnç oranları iki grup arasında benzerdir. Literatüre bakıldığında Talan ve ark.'nın(182) yaptığı çalışmada, komplike ÜSE tanısı alan hastalardaki direnç oranlarının komplike olmayan ÜSE hastalarına göre yüksek olduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada, bizim çalışmamızla uyumlu olarak toplum kökenli komplike ÜSE tanısı alan hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarında sefalosporin, TMP-SXT ve siprofloksasin direnci, komplike olmayanlardan izole edilen suşlara göre daha yüksek saptanmıştır(183). Bu sonuç ampirik tedavi seçiminde hastanın enfeksiyonunun tuttuğu üriner sistem bölgesi kadar komplike edici faktör olup olmadığına dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Antibiyotiklere karşı direnç oranları, etken GSBL üreten bir etken ise daha yüksek olmakta, hatta geniş spektrumlu antibiyotiklere de direnç görülebilmektedir(113,150,162). Çalışmamızda, GSBL üretmeyen etkenlerde nitrofurantoin direnci %5.1 iken, GSBL üreten etkenlerde %19.6 bulunmuş, benzer şekilde piperasilin tazobaktam direnci GSBL üretmeyen etkenlerde %1, GSBL üreten etkenlerde %26.5 olarak saptanmıştır. GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerde direnç oranları birbirine en yakın olan ajanlar nitrofurantoin, fosfomisin, amikasin ve karbapenemler olarak tespit edilmiştir. Karamanlıoğlu ve ark.'nın(65) çalışmasında GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerde nitrofurantoin ve fosfomisin direnç oranlarının benzer olduğu belirtilmiştir. Fournier ve ark.'nın(184) yaptığı çalışmada da benzer şekilde nitrofurantoin ve fosfomisin direnç oranları GSBL üreten etkenlerde düşük tespit edilmiş, alt üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik olarak tercih edilebilecek ajanlar olduğu belirtilmiştir. Ancak bu ajanların piyelonefrit tedavisinde uygun seçenekler olmaması nedeniyle bu çalışmada, dirençli etken için risk faktörü bulunan piyelonefrit tanılı hastalarda ampirik tedavi olarak karbapenemler, intravenöz fosfomisin, piperasilin tazobaktam ve aminoglikozid tercih edilebilebileceği belirtilmiştir(184). Tablo 5.1'de toplum kökenli ÜSE etkenlerine yönelik yapılan çalışmalarda GSBL üreten etken oranları ve GSBL üreten etkenlerin antibiyotik direnç yüzdeleri verilmiştir.



Tablo 5.1. Toplum kökenli ÜSE’de GSBL üreten etkenlerin ve antibiyotik direnç profilinin literatürle karşılaştırılması.

	Yıl	Ülke	Etkenler	GSBL+	AMC	CİP	PTZ	NF	FF	TMP SXT	GEN	AK
Meier ve ark.(172)	2011	İsviçre	<i>E.coli</i>	123/5694 (%2,16)	69,6	84,8	25,3	15,4	0	75,9	51,3	8,8
Park ve ark.(185)	2015	Kore	<i>E.coli</i>	127/1287 (%9,9)	37,5	52	5,3	-	-	46,7	42,7	4,0
Toumi ve ark.(186)	2015	Tunus	<i>E.coli</i>	24/466 (%5)	-	91,3	-	-	-	85,7	66,7	20,8
El-Hajj ve ark.(187)	2016	Lübnan	Tüm GNB	45/318 (%14.5)	77,7	75	-	8,8	-	71	-	-
Almomani ve ark.(163)	2018	Ürdün	<i>E.coli</i> <i>K.pneumoniae</i>	251/595 (%42,5)	-	54,9	26,4	20,7	-	74,6	29	1,8
Köksal ve ark.(146)	2019	Türkiye	<i>E.coli</i> <i>K.pneumoniae</i>	66/178 (%37.1)	80,3	75,8	36,4	13,6	6,1	54,5	30,3	21,2
Eroğlu ve ark. (75)	2020	Türkiye	Enterobacteriaceae	563/2913 (%19.3)	86,2	67,6	30,4	15	-	73,1	42	8,7
Kara ve ark. (150)	2020	Türkiye	<i>E.coli</i>	117/379 (%30.9)	83,6	82,2	33,3	12,3	0	70,1	-	-
Çalışmamız	2020	Türkiye	Enterobacteriaceae	102/219 (%46.6)	62,7	64,7	26,5	19,6	8,8	58,8	33,3	6,9

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti'nin rehberinde sistit için önerilen tedavi nitrofurantoin, fosfomisin, TMP-SXT, siprofloksasin iken, piyelonefrit önerdiği tedavi ise oral olarak siprofloksasin, TMP-SXT, parenteral olarak geniş spektrumlu sefalosporinler ya da geniş spektrumlu penisilinlerdir. Ancak siprofloksasin ve TMP-SXT direnci yüksek ise ilk doz olarak intravenöz sefalosporin veya aminoglikozid uygulanmasını, kültür sonucuna göre tedavinin gözden geçirilmesini önermektedir(11). Çalışmamızda hastalar için seçilen ampirik tedaviler incelendiğinde en sık tercih edilen ajanın seftriakson (%41.1), ikinci sıklıkla tercih edilenin ertapenem (%35.8) olduğu görülmüştür. Bu iki ajanın ön plana çıkmasının, hastaların çok büyük bir çoğunluğuna piyelonefrit tanısı konulması ve parenteral tedavi tercih edilmesinden kaynaklandığı düşünmekteyiz. Komplike piyelonefrit veya komplike olmayan piyelonefrit düşündüğümüz hastalarda ampirik tedavi olarak en sık seftriakson (%43-%51.6), ertapenem (%39.9-%35.5) ve piperasilin tazobaktam (%12-%4.8) tercih edilmiştir. Kartal ve ark.'nın(188) 2006'da yaptığı çalışmada komplike piyelonefrite nedeniyle takip edilen hastalarda ampirik tedavide en sık tercih edilen ajanlar florokinolonlar (%47), üçüncü kuşak sefalosporin (%16), ve karbapenemler (%12) olmuştur. Taşbakan ve ark.'nın 2011 yılında yayınladığı çalışmada akut piyelonefrit tanısı ile izlenen hastaların %57'sine kinolon grubu antibiyotik, %35'ine üçüncü kuşak sefalosporin, %5'ine karbapenem, %3'üne piperasilin tazobaktam ampirik olarak başlandığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışma da 2003-2011 yılları arasında yapıldığı için bu hastalarda ilk seçenek ajan olarak kinolonlar tespit edilmiş, ilerleyen yıllarda artan direnç nedeniyle ampirik tedavide ilk seçenek üçüncü kuşak sefalosporinler ya da karbapenemler olmuştur(189). 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada akut piyelonefrit tanısı alan hastalar incelenmiş, %34.1'ine seftriakson, %23'üne meropenem, %19.8'ine piperasilin tazobaktam, %15.4'üne ertapenem ampirik olarak başlandığı görülmüştür(190).

Çalışmamızda sistit tanısı alan hastalarda ampirik olarak en sık tercih edilen ajanların, %26.9 sefiksim, %19.2 amoksisilin klavulanik asit, %15.4 siprofloksasin ve fosfomisin olduğu görülmüştür. Literatüre bakıldığında sadece sistit tanısı alan hastaları ampirik tedavi açısından irdeleyen çalışmalar bulunmasa da; 2009 yılında Aypak ve ark.'nın yaptığı çalışmada, komplike olmayan ÜSE'de ayaktan hastalara en sık reçete edilen antibiyotiklerin %77.9 ile florokinolon, %10.7 ile TMP-SXT, %9.2 ile fosfomisin, %2.1 ile nitrofurantoin olduğu belirtilmiştir(191). 2016

yılında ayaktan hastalara ÜSE nedeniyle reçete edilen antibiyotik oranları incelenmiş en sık reçete edilen %22.2 siprofloksasin, %21.1 fosfomisin, %12.8 nitrofurantoin, %4.2 sefuroksim, %2.8 amoksisilin klavulanik asit olduğu görülmüştür(75). Artan direnç oranlarına rağmen florokinolon grubu antibiyotiklerin en sık reçete edilen antibiyotik olması, buna karşın dirençli etkenlere de çoğu zaman etkin olup alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanımı uygun olan fosfomisin ve nitrofurantoin tedavilerinin düşük oranlarda reçete edilmesi düşündürücüdür. Ancak nitrofurantoin ve fosfomisin tedavilerinin üst üriner sistem enfeksiyonunda tercih edilememesi ve bu çalışmalarda sistit ya da piyelonefrit olarak hasta gruplarının ayrılmamış olması, sistit için ampirik tedavi seçimlerimizi yorumlamak açısından bizi kısıtlandıran bir durumdur.

Çalışmamızda ampirik tedavi seçeneklerimizin kültür sonuçlandıktan sonra tekrar değerlendirilmesi üzerine en başarılı ajanlar, karbapenemler, fosfomisin, nitrofurantoin, sefepim ve TMP-SXT olmuştur. Ancak imipenem, meropenem, sefepim ve TMP-SXT tedavilerini ampirik olarak alan sadece birer hasta olması nedeniyle bu ajanlara yönelik değerlendirme yapmanın çok uygun olmayacağını düşünmekteyiz. Kültür sonuçlarına göre değerlendirildiğinde etkin olmadığı görülen kesilen ajanlar, seftriakson (%28.7), piperasilin tazobaktam (%27.3), siprofloksasin (%14.3), amoksisilin klavulanik asit (%12.5), sefiksim (%9), ertapenem (%5.7) olarak saptanmıştır. Bu oranın en düşük olduğu ajanlar yine karbapenemlerdir. Kim ve ark.'nın yaptığı çalışmada ampirik başlanarak etkin olduğu görülen ajanların, piperasilin tazobaktam, ertapenem ve meropenem olduğu, kültür sonuçlarına göre etkin olmayan ampirik tedavilerin ise seftriakson ve siprofloksasin olduğu gösterilmiştir(192). Ampirik tedavide başarısızlık oranımız %17.5 olup, literatüre bakıldığında Fraze ve ark.'nın(193) çalışmasında belirtilen %46 başarısızlık, Kim ve ark.'nın(192) çalışmasındaki %33.7 başarısızlık oranlarına göre düşüktür. Bununla birlikte çalışmamızdaki deeskalasyon oranı da %15.3 olup oldukça düşük saptanmıştır. Çalışmamızda ampirik başlanan karbapenemler ve piperasilin tazobaktam, deeskale edilen ajanlar olmuştur. Bir çok çalışmada deeskalasyonun hem hasta sonuçları hem maliyet hem de direnç oranlarını artırmamak adına başvurulması gereken bir yöntem olduğu vurgulanmış olup bu sonuç bize, hastaların deeskalasyon için daha sık gözden geçirilmesi gerektiğini hatırlatmaktadır(190,194).

Hastalar GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin izole edilme durumuna göre, ampirik tedavilerinin başarısı açısından karşılaştırıldığında, çalışmamızda GSBL üreten etkenlerin izole edildiği hastalarda ampirik tedavi değişikliği istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, bizim GSBL üreten etken için risk faktörlerini belirleyerek uygun ampirik tedavi başlamada yetersiz kaldığımızı göstermektedir. Yang ve ark.'nın(195) yaptığı çalışmada da benzer şekilde, GSBL üreten etkenlerin izole edildiği hasta grubunda ampirik tedavi başarısı düşük, bununla ilişkili olarak hastaların hastanede yatış süresi ve maliyet oranları yüksek saptanmıştır. Özellikle 2020 yılında mesleki ve sosyal hayatımızı sınırlandıran ve zorlaştıran COVID-19 pandemisi süresince, dirençli etken için riskli gördüğümüz hastaları parenteral tedavi için hospitalize etmek oldukça zor olmakta, hangi hastanın ayaktan takip edilebileceğine, hangi hastanın dirençli etkene yönelik tedavi alması gerektiğine karar vermede güçlük yaşamaktayız. Bu yüzden çalışmamızda; ampirik tedavi seçiminde bize yol göstermesi adına, hastalarda mevcut olan GSBL üreten etken için risk faktörlerini değerlendirerek, hangi hastalarda GSBL üreten etkeni daha çok düşünmeliyiz sorusuna yanıt bulmaya çalıştık. Analizimize göre anlamlı ya da anlamsız sonuçlanmasına bakılmaksızın, erkek cinsiyet, ≥ 60 yaş olmak, malignite, immunsupresyon, üriner patoloji varlığı, bakımevinde kalma öyküsü, antibiyotik kullanım öyküsü ve ÜSE öyküsü olmak üzere sekiz faktör analize katıldığında; 2 faktörden daha azına sahip hastalara, GSBL üretmeyen etken izole edileceği düşünülerek ampirik tedavi verilebileceği, 3 faktör ve daha fazlasına sahip hastalara ise etkenin GSBL üreteceği düşünülerek ampirik tedavi planlanması gerektiği sonucuna vardık (Bknz, Tablo 4.13). Çalışmamızda, bu risk faktörlerinden GSBL üreten etken grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkan, erkek cinsiyet, komplike ÜSE tanısı, immunsupresyon öyküsü, böbrek transplantasyonu öyküsü ve antibiyotik kullanım öyküsünün, hastada var olması durumunda GSBL üreten etken olasılığını daha çok düşünmemiz gerektiği, bu faktörlere sahip olmayan hastalarda ise ampirik tedavi seçerken GSBL üreten mikroorganizma etkinliğinin göz ardı edilebileceği sonucuna vardık (Bknz, 4.12). Analize dahil edilen sekiz değişkenin içinde, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmayan risk faktörlerinin de bulunması nedeniyle buna ek olarak; bu değişkenlerden hangilerinin bağımsız risk faktörü olduğunu inceledik. Buna göre erkek cinsiyet, immunsupresyon ve antibiyotik kullanım öyküsünün GSBL üreten etken için bağımsız risk faktör olduğunu, immunsupresyon durumu olan hastalarda GSBL üreten etken riskinin 8.2

kat, antibiyotik kullanımı olan hastalarda ise 3.5 kat arttığını gösterdik. Bu sonuçların bize, ampirik tedavi seçiminde yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Yine de; GSBL üreten etkenlerin izole edileceği hastaları öngörebilmek adına, risk faktörlerini irdeleyen ve grupların daha homojen oluşturulduğu, geniş kapsamlı çalışmalara hala ihtiyaç olduğu aşikardır.

Çalışmamızda hastaların tedavi süresi ortalama $10.2(\pm 3.1)$ gün bulunmuş, GSBL üreten ve üretmeyen etkenlerin izole edildiği hasta grupları karşılaştırıldığında tedavi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Bu sonuç, tedavi süresini belirlerken, izole edilen etkenden ziyade, hastanın komplike edici faktörlerinin varlığının, üriner sistemin hangi kısmında enfeksiyon tablosu olduğunun ve hastanın klinik durumunun bizim için kriter olduğunu göstermiştir.

6. SONUÇ

Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonları, polikliniklerde en sık karşımıza çıkan enfeksiyonlardan olmaktadır. Hastalara genellikle kültür sonuçları beklenmeden ampirik tedavi verilmekte, ancak artan direnç oranları ampirik tedavide başarısızlık oranlarına da yansımaktadır. Ayrıca dirençli enfeksiyonlar hastalarda morbidite ve mortalite oranlarını etkilemekle birlikte, sağlık maliyetlerini de önemli ölçüde artırmaktadır. Günümüze kadar dirençli mikroorganizmalar için risk faktörleri üzerine pek çok çalışma yapılmış, tedavi seçiminde hasta bazlı değişkenleri sorgulamak adına yol gösterici olmuştur.

Çalışmamızda dirençli mikroorganizmalarla ÜSE oranları belirlemek hedeflenmiş, GSBL üreten mikroorganizmalar için risk faktörleri incelenmiştir. Toplum kökenli ÜSE tanısı alan hastalarda %47.7 oranında GSBL üreten etken, %30.6 oranında ÇİD olan etken izole edilmesi oldukça tedirgin edicidir. Risk faktörleri incelendiğinde; erkek cinsiyet, komplike piyelonefrit tablosunda olmak, immunsupresyon, böbrek transplantasyonu öyküsü ve antibiyotik kullanım öyküsü dirençli etkenin izole edildiği hastalarda en sık karşımıza çıkan durumlar olmuştur. GSBL üreten etken için bağımsız risk faktörleri incelendiğinde, immunsupresyon varlığının, GSBL üreten etken riskini 8.2 kat, antibiyotik kullanım öyküsünün 3.5 kat artırdığı tespit edilmiştir. Benzer yöntemlerle, ÇİD olan etkenlerin izole edildiği hastalarda en sık karşımıza çıkan risk faktörleri, bakımevinde kalma ve antibiyotik kullanım öyküsü olmuştur. Üzerinde durulması gereken en önemli noktanın, çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların son 6 ay gibi uzun bir periyod içerisinde hospitalizasyon öyküsü olmaması, üriner patolojinin var olduğu hasta sayısının oldukça düşük olması ve buna rağmen GSBL üreten ya da ÇİD olan etken oranının oldukça yüksek olmasıdır. Bu durum, ampirik tedavide başarı düzeyimizin düşük olmasını açıklamaktadır. Antibiyotik direncinin toplumdaki hastada bu kadar yüksek olmasına bağlı ampirik tedavi başarısını artırabilmek adına, daha homojen gruplarla yapılmış çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonunun büyük bir çoğunluğunun, komplike piyelonefrit tanısı alması ve yatırılarak takip edilmesi gereken hasta olması, ayaktan takip edilecek hastalarda GSBL üreten etken dağılımı ya da antibiyotik direncini değerlendirmek açısından kısıtlayıcı bir durum olmuştur. Ayrıca bu risk faktörlerinin dışında; dirençli

etken ile kolonizasyon ve çevresel kontaminasyon, tükettiğimiz su ya da tarımsal ve hayvansal gıdalardaki antibiyotik direnci, çalışmalarda üzerine durulması gereken ayrı konulardır.



7. KAYNAKLAR

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options, *Nature reviews microbiology*, 2015, 13: 269–84.
2. Lane DR, Takhar SS. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection and Pyelonephritis, *Emergency Medicine Clinics of North America*, 2011, 29 (3): 539–52.
3. Sobel JD, Brown P. Urinary Tract Infections | Mandell, Douglas, and Bennett's Principles..., In: John E. Bennett M, Raphael Dolin M, Martin J. Blaser M, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, Philadelphia: Elsevier Inc.; 20. p. 962–89.
4. Foxman B. Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden, *Infectious Disease Clinics of North America*, 2014, 28 (1): 1–13.
5. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: Risk factors and prognosis, *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50 (1): 40–8.
6. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update, *Clinical Microbiology Reviews*, 2005, 18 (4): 657–86.
7. Bush K, Fisher JF. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria, *Annual Review of Microbiology*, 2011, 65 (1): 455–78.
8. Ben-Ami R, S Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients, *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49 (5): 682–90.

9. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyère F, Geerlings SE, Wagenlehner F WB. EAU Guidelines on Urological Infections, *European Association of Urology*, 18. p. 22–6.
10. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the infectious diseases society of America, *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50 (5): 625–63.
11. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases, *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52 (5).
12. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, 2019, 68 (10): 83–110.
13. Norris DL, Young DJ. Urinary Tract Infections: Diagnosis and Management in the Emergency Department, *Emergency Medicine Clinics of North America*, 2008, 26 (2): 413–430.
14. Nicolle L, Anderson PAM, Conly J, Mainprize TC, Meuser J, Curtis Nickel FJ, et al. Uncomplicated urinary tract infection in women Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment, *Can Fam Physician*, 2006, 52: 612–8.
15. Nicolle LE, Evans G, Laverdive M, Phillips P, Quan C, Rotstein C. Complicated urinary tract infection in adults, *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2005, 16 (6): 349–60.
16. Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: Risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis, *Future Microbiology*, 2017, 12 (3): 239–46.

17. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3), *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2016, 315 (8): 801–10.
18. Nicolle LE. Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults Including Uncomplicated Pyelonephritis, *Urologic Clinics of North America*, 2008, 35 (1): 1–12.
19. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens, *American Journal of Medicine*, 2002, 113 (1): 14–9.
20. Levison ME, Kaye D. Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant gram-negative uropathogens, *Current Infectious Disease Reports*, 2013, 15 (2): 109–15.
21. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection, *Drugs and Aging*, 2005, 22 (8): 627–39.
22. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who are you - *Staphylococcus saprophyticus*?, *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40 (6): 896–8.
23. Norrby SR. Approach to the Patient with Urinary Tract Infection, In: *Goldman's Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition*, Elsevier Inc.; 11. p. 1791–6.
24. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children, *New England Journal of Medicine*, 2011, 365 (3): 239–50.
25. Ma JF, Shortliffe LMD. Urinary tract infection in children: Etiology and epidemiology, *Urologic Clinics of North America*, 2004, 31 (3): 517–26.
26. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in the Older Adult, *Clinics in Geriatric Medicine*, 2016, 32 (3): 523–38.
27. Nicolle LE. Update in adult urinary tract infection, *Current Infectious Disease Reports*, 2011, 13 (6): 552–60.

28. Baldassarre JS, Kaye D. Special problems of urinary tract infection in the elderly, *Medical Clinics of North America*, 1991, 75 (2): 375–90.
29. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes, *Infectious Disease Clinics of North America*, 1997, 11 (3): 735–50.
30. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41 (3): 281–8.
31. Shindel AW, Akhavan A, Sharlip ID. Urologic aspects of HIV infection, *Medical Clinics of North America*, 2011, 95 (1): 129–51.
32. Green H, Rahamimov R, Gafter U, Leibovitch L, Paul M. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis, *Transplant Infectious Disease*, 2011, 13 (5): 441–7.
33. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: Current epidemiology and associated risk factors, *Clinical Transplantation*, 2006, 20 (4): 401–9.
34. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women, *New England Journal of Medicine*, 1996, 335 (7): 468–74.
35. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment, *Annals of Internal Medicine*, 1989, 110 (2): 138–50.
36. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection, *Infectious Disease Clinics of North America*, 1997, 11 (3): 551–81.
37. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook, *Trends in Molecular Medicine*, 2016, 22 (11): 946–57.

38. Lühje P, Brauner A. Virulence Factors of Uropathogenic E. coli and Their Interaction with the Host, *Advances in Microbial Physiology*, 2014, 65: 337–72.
39. Stapleton A. Novel Mechanism of P-Fimbriated Escherichia coli Virulence in Pyelonephritis, *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 3458–60.
40. Johnson JR. Virulence Factors in Escherichia coli Urinary Tract Infection, *Clinical Microbiology Reviews*, 1991. Report No.: 4.
41. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: An update, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2000, 46 (SUPPL. 1): 1–7.
42. Nielubowicz GR, Mobley HLT. Host-pathogen interactions in urinary tract infection, *Nature Reviews Urology*, 2010, 7 (8): 430–41.
43. Godaly G, Ambite I, Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility, *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2015, 28 (1): 88–96.
44. Raffi HS, Bates JM, Flournoy DJ, Kumar S. Tamm-Horsfall protein facilitates catheter associated urinary tract infection, *BMC Research Notes*, 2012, 5 (1): 532.
45. Lee JBL, Neild GH. Urinary tract infection, *Medicine*, 2007, 35 (8): 423–8.
46. Thumbikat P, Waltenbaugh C, Schaeffer AJ, Klumpp DJ. Antigen-Specific Responses Accelerate Bacterial Clearance in the Bladder, *The Journal of Immunology*, 2006, 176 (5): 3080–6.
47. Balci O, Çapar M. Vajinal Enfeksiyonlar, *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Derg*, 2005, 2 (5): 14–20.
48. Lundstedt AC, McCarthy S, Gustafsson MCU, Godaly G, Jodal U, Karpman D, et al. A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis, Fugmann S, editor. *PLoS ONE*, 2007, 2 (9): 825.

49. Yoshikawa TT, Norman DC. Geriatric Infectious Diseases: Current Concepts on Diagnosis and Management, *Journal of the American Geriatrics Society*, 2017, 65 (3): 631–41.
50. Ruiz-Mesa JD, Marquez-Gomez I, Sena G, Buonaiuto VA, Mora-Ordoñez J, Salido M, et al. Factors associated with severe sepsis or septic shock in complicated pyelonephritis, *Medicine (United States)*, 2017, 96 (43).
51. Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria, *The American Journal of Medicine*, 1983, 75 (1 PART 2): 53–8.
52. Wise GJ, Schlegel PN. Sterile pyuria, Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372 (11): 1048–54.
53. Pappas PG. Laboratory in the diagnosis and management of urinary tract infections, *Medical Clinics of North America*, 1991, 75 (2): 313–25.
54. Wiwanitkit V, Udomsantisuk N, Boonchalermvichian C. Diagnostic value and cost utility analysis for urine Gram stain and urine microscopic examination as screening tests for urinary tract infection, *Urological Research*, 2005, 33 (3): 220–2.
55. Baerheim A, Digranes A. Evaluation of urine sampling technique: bacterial contamination of samples from women students, *British Journal of General Practice*, 1992, 42: 241–3.
56. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: Does collection technique matter?, *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160 (16): 2537–40.
57. Holm A, Aabenhuis R. Urine sampling techniques in symptomatic primary-care patients: a diagnostic accuracy review, *BMC Family Practice*, 2016, 17 (72).
58. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection, *New England Journal of Medicine*, 2012, 366 (11): 1028–37.

59. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection, *Clinical Infectious Diseases*, 1992, 15: 216–27.
60. Gupta K. Urinary Tract Infection, *Annals of Internal Medicine*, 2012, 156 (5).
61. Köksal I. Antimikrobiyal Tedavi Prensipleri, and Antimikrobiyallerin Üriner Konsantrasyonu, In: Arman D, Leblebicioğlu H, editors. *Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Tedavisi*, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 03. p. 21–31.
62. Yalçın A. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tartışmalı Yaklaşımlar, In: Arman D, Leblebicioğlu H, editors. *Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi*, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 03. p. 15–20.
63. Kronenberg A, Bütikofer L, Oduyayo A, Mühlemann K, da Costa BR, Battaglia M, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial, *BMJ (Clinical research ed.)*, 2017, 359: j4784.
64. Aykan Ş, Çiftçi İ. Türkiye’de İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Escherichia coli Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu: Bir Meta-Analiz, *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2013, 47 (4): 603–18.
65. Karamanlıoğlu D, Aysert-Yıldız P, Kaya M SN. İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Enterik Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz Oluşturma Sıklığı ve Antibiyotik Duyarlılıkları, *Klinik Dergisi*, 2019, 32 (3): 233–9.
66. Falagas ME, Vouloumanou EK, Toggias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010, 65 (9): 1862–77.
67. Şay-Coşkun U. Üriner Sistem İnfeksiyonlarına neden Olan Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Üreten Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae İzolatlarının Fosfomisin ve Nitrofurantoin Duyarlılıkları, *Article in Journal of Contemporary Medicine*, 2019, 9 (1): 55–8.

68. Stockman JA. Amoxicillin-Clavulanate vs Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in Women: A Randomized Trial, *Yearbook of Pediatrics*, 2006, 2006: 187–9.
69. Avcioğlu F, Behçet M. Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni Escherichia coli İzolatlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi, *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 2020, 50 (3): 172–7.
70. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance, *Postgraduate Medicine*, 2017, 129 (2): 242–58.
71. Pietrucha-Dilanchian P, Hooton TM. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infection, In: *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*, Washington, DC, USA: ASM Press; 16. p. 41–68.
72. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection, *Infectious Disease Clinics of North America*, 2003, 17 (2): 303–32.
73. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008, *Critical Care Medicine*, 2008, 36 (1): 296–327.
74. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections, *Open Forum Infectious Diseases*, 2015, 2 (2).
75. Eroğlu A, Akduman Alaşehir E. Evaluation of Treatment Applications and Antibiotic Resistance Rates for Community Acquired Urinary Tract Infections in Turkey and a Review of the Literature, *Journal of Urological Surgery*, 2020, 7 (2): 114–9.
76. Derington CG, Benavides N, Delate T, Fish DN. Multiple-dose oral fosfomycin for treatment of complicated urinary tract infections in the outpatient setting, *Open Forum Infectious Diseases*, 2020, 7 (2).

77. Hatlen TJ, Flor R, Nguyen MH, Lee GH, Miller LG. Oral fosfomycin use for pyelonephritis and complicated urinary tract infections: A 1 year review of outcomes and prescribing habits in a large municipal healthcare system, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020, 75 (7): 1993–7.
78. Nikolaidis P, Dogra VS, Goldfarb S, Gore JL, Harvin HJ, Heilbrun ME, et al. ACR Appropriateness Criteria® Acute Pyelonephritis, *Journal of the American College of Radiology*, 2018, 15 (11): 232–9.
79. Gardiner RA, Gwynne RA, Roberts SA. Perinephric abscess, *BJU International*, 2011, 107 (3): 20–3.
80. Lin WR, Chen M, Hsu JM, Wang CH. Emphysematous pyelonephritis: Patient characteristics and management approach, *Urologia Internationalis*, 2014, 93 (1): 29–33.
81. Gómez - Ochoa SA, Vega - Vera A. Systematic review and meta - analysis of asymptomatic bacteriuria after renal transplantation: incidence, risk of complications, and treatment outcomes, *Transplant Infectious Disease*, 2020, 22 (1).
82. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol: Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study, *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 2005, 55 (7): 420–7.
83. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women, *Annals of Internal Medicine*, 2001, 135 (1): 9–16.
84. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2011, 38: 36–41.
85. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: A randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo, *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30 (1): 19–24.

86. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, 2015, 62 (4): 1–50.
87. Sulfonamides, Nitrofurantoin, and Risk of Birth Defects, *Obstetrics and Gynecology*, 2017, 130 (3): 150–2.
88. Tenover FC. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria, *American Journal of Medicine*, 2006, 119 (6.1): 3–10.
89. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, . 4.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.; 17.
90. Weldhagen GF. Integrons and β -lactamases - A novel perspective on resistance, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2004, 23 (6): 556–62.
91. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2018, 62 (10).
92. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of β -lactamase inhibitors, *Clinical Microbiology Reviews*, 2010, 23 (1): 160–201.
93. Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors, *Nature Reviews Microbiology*, 2019, 17 (5): 295–306.
94. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of-Lactamases, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, 54 (3): 969–76.
95. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile β -lactamases, *Clinical Microbiology Reviews*, 2007, 20 (3): 440–58.
96. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae, *Clinical microbiology reviews.*, 2018, 31 (2).

97. Mugnier P, Dubrous P, Casin I, Arlet G, Collatz E. A TEM-derived extended-spectrum β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1996, 40 (11): 2488–93.
98. Gür D. ESBL'lerin genel özellikleri ve ESBL tipleri, In: Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R Kİ, editor. *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar*, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 04. p. 5–12.
99. Taşlı H, Hakki Bahar İ. Molecular characterization of TEM-and SHV-derived extended-spectrum β -lactamases in hospital-based Enterobacteriaceae in Turkey, *Japanese journal of infectious diseases*, 2005, 58 (3): 162.
100. Jacoby GA, Munoz-Price LS. Mechanisms of disease: The new β -lactamases, *New England Journal of Medicine*, 2005, 352 (4): 380–91.
101. Zander E, Fernández-González A, Schleicher X, Dammhayn C, Kamolvit W, Seifert H, et al. Worldwide dissemination of acquired carbapenem-hydrolysing class D β -lactamases in *Acinetobacter* spp. other than *Acinetobacter baumannii*, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2014, 43 (4): 375–7.
102. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48 (1): 15–22.
103. Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, Amicosante G, Rossolini GM, Toniolo AQ. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: Risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-I extended-spectrum beta-lactamase, *BMC Infectious Diseases*, 2006, 6 (1): 1–9.
104. Giske CG, Martinez-Martinez L, Cantón R SS. EUCAST Guidelines for Detection of Resistance Mechanisms and Specific Resistances of Clinical and/or Epidemiological Importance, Version 2.0., 2017.
105. M'Zali FH, Chanawong A, Kerr KG, Birkenhead D, Hawkey PM. Detection of extended-spectrum β -lactamases in members of the family Enterobacteriaceae: comparison of the MAST DD test, the double disc and the Etest ESBL, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2000, 45 (6): 881–5.

106. Lee JA, Kang CI, Joo EJ, Ha YE, Kang SJ, Park SY, et al. Epidemiology and clinical features of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*, *Microbial Drug Resistance*, 2011, 17 (2): 267–73.
107. Thaden JT, Fowler VG, Sexton DJ, Anderson DJ. Increasing incidence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in community hospitals throughout the southeastern United States, *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2016, 37 (1): 49–54.
108. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011, *Pharmaceuticals*, 2013, 6 (11): 1335–46.
109. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2014, 43 (4): 328–34.
110. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: Results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010), *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2012, 73 (4): 354–60.
111. Koksal I, Yilmaz G, Unal S, Zarakolu P, Korten V, Mulazimoglu L, et al. Epidemiology and susceptibility of pathogens from SMART 2011-12 Turkey: Evaluation of hospital-acquired versus community-acquired urinary tract infections and ICU- versus non-ICU-associated intra-abdominal infections, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2017, 72 (5): 1364–72.
112. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of production of extended-spectrum β -lactamases, *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39 (1): 31–7.
113. Durmuş G, Kuloğlu F, Akata F. Investigation of the risk factors for extended

- spectrum beta-lactamase production in patients with upper urinary tract infections, *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2014, 34 (1): 1–8.
114. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory, *Journal of Clinical Microbiology*, 2001, 39 (6): 2206–12.
 115. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia, *Clinical Infectious Diseases*, 2015, 60 (9): 1319–25.
 116. Jacoby G, Han P, Tran J. Comparative in vitro activities of carbapenem L-749,345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41 (8): 1830–1.
 117. Collins VL, Marchaim D, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Sunkara B, et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56 (4): 2173–7.
 118. Isler B, Ezure Y, Garc ía-Fogeda Romero JL, Harris P, Stewart AG, Paterson DL. Is ceftazidime/avibactam an option for serious infections due to ESBL and AmpC producing Enterobacteriales?: a systematic review and meta-analysis, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2020, .
 119. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45 (12): 3548–54.

120. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E. coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance, *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2018, 320 (10): 984–94.
121. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: A post hoc analysis of prospective cohorts, *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 54 (2): 167–74.
122. Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Abdala E, Akova M, Álvarez R, De La Calle GM, et al. Efficacy of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for the treatment of bloodstream infection due to extended-spectrum- β -lactamase-producing enterobacteriaceae in hematological patients with neutropenia, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017, 61 (8): 164–70.
123. Seo Y Bin, Lee J, Kim YK, Lee SS, Lee J a., Kim HY, et al. Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *BMC Infectious Diseases*, 2017, 17 (1): 1–9.
124. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 62 (5): 895–904.
125. Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and resistance, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1999, 43 (4): 727–37.
126. Westbrook-Wadman S, Sherman DR, Hickey MJ, Coulter SN, Zhu YQ, Warrener P, et al. Characterization of a *Pseudomonas aeruginosa* efflux pump contributing to aminoglycoside impermeability, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1999, 43 (12): 2975–83.

127. Doi Y, Arakawa Y. 16S ribosomal RNA methylation: Emerging resistance mechanism against aminoglycosides, *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45 (1): 88–94.
128. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: Quinolone resistance, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2015, 1354 (1): 12–31.
129. Tam VH, Louie A, Fritsche TR, Deziel M, Liu W, Brown DL, et al. Impact of Drug - Exposure Intensity and Duration of Therapy on the Emergence of Staphylococcus aureus Resistance to a Quinolone Antimicrobial, *The Journal of Infectious Diseases*, 2007, 195 (12): 1818–27.
130. Baron S, Hadjadj L, Rolain JM, Olaitan AO. Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2016, 48 (6): 583–91.
131. Deplano A, Denis O, Poirel L, Hocquet D, Nonhoff C, Byl B, et al. Molecular characterization of an epidemic clone of panantibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa, *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43 (3): 1198–204.
132. Piddock LJV. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria, *Clinical Microbiology Reviews*, 2006, 19 (2): 382–402.
133. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria, In: *British Journal of Pharmacology*. 08.
134. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of New Anti-Infective Drugs for the Treatment of Urinary Tract Infection, *Clinical Infectious Diseases*, 1992, 15: 216–27.
135. Heyns CF. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder, *World Journal of Urology*, 2012, 30 (1): 77–83.
136. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly, *Infectious Disease*

Clinics of North America, 1997, 11 (3): 647–62.

137. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in Long-Term-Care Facilities, *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2001, 22 (03): 167–75.
138. Şamlı M, Dinçel Ç, Karalar M, Sargın R, Aktepe O, Altındış M. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Klinik ve Laboratuvar Bulguları Açısından Değerlendirilmesi, *Türk Üroloji Dergisi*, 2003, 29 (1): 87–94.
139. Lee H, Lee YS, Jeong R, Kim YJ, Ahn S. Predictive factors of bacteremia in patients with febrile urinary tract infection: An experience at a tertiary care center, *Infection*, 2014, 42 (4): 669–74.
140. Bjerklund Johansen TE. The role of imaging in urinary tract infections, *World Journal of Urology*, 2004, 22 (5): 392–8.
141. Wang IK, Chang FR, Yang BY, Lin CL, Huang CC. The Use of Ultrasonography in Evaluating Adults with Febrile Urinary Tract Infection, *Renal Failure*, 2003, 25 (6): 981–7.
142. Browne RFJ, Zwirowich C, Torreggiani WC. Imaging of urinary tract infection in the adult, *European Radiology, Supplement*, 2004, 14 (3): 168–83.
143. Bjerklund Johansen TE. Diagnosis and imaging in urinary tract infections, *Current Opinion in Urology*, 2002, 12 (1): 39–43.
144. Guzel M, Akpınar O. Bacterial etiology and antimicrobial susceptibility profiles of 7741 urine cultures in outpatients: A 5-year single-center experience in Turkey, *Experimental Biomedical Research*, 2019, 2 (4): 169–78.
145. Zavala-Cerna MG, Segura-Cobos M, Gonzalez R, Zavala-Trujillo IG, Navarro-Perez SF, Rueda-Cruz JA, et al. The Clinical Significance of High Antimicrobial Resistance in Community-Acquired Urinary Tract Infections, *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2020, .

146. Koksall E, Tulek N, Sonmezer MC, Temocin F, Bulut C, Hatipoglu C, et al. Investigation of risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase Escherichia coli and Klebsiella species Investigation of risk factors for CA-UTI, *Investigative and Clinical Urology*, 2019, 60: 46–53.
147. Kim KS, Kim K, Jo YH, Kim TY, Lee JH, Lee SJ, et al. A simple model to predict bacteremia in women with acute pyelonephritis, *Journal of Infection*, 2011, 63 (2): 124–30.
148. Litke A, Bossart R, Regez K, Schild U, Guglielmetti M, Conca A, et al. The potential impact of biomarker-guided triage decisions for patients with urinary tract infections, *Infection*, 2013, 41 (4): 799–809.
149. Yılmaz N, Ağuş N, Bayram A, Şamlıoğlu P, Cem Şirin M, Derici YK, et al. Antimicrobial susceptibilities of escherichia coli isolates as agents of community-acquired urinary tract infection (2008-2014), *Turk Uroloji Dergisi*, 2016, 42 (1): 32–6.
150. Kara M, Elmaslar Mert HT, Kuloglu F, Akata F. Evaluation of Risk Factors in Community-Acquired Urinary Tract Infections Caused by Extended Spectrum β -Lactamase-Producing Escherichia coli, *Klimik Dergisi/Klimik Journal*, 2020, 33 (1): 55–61.
151. Mert D, Çeken S, Ertek M. İdrar yolu enfeksiyonlarında kültürden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları, *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2020, 77 (1): 25–32.
152. Calbo E, Roman íV, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to Escherichia coli harbouring extended-spectrum β -lactamases, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 57 (4): 780–3.
153. Umadevi S, Kandhakumari G, Joseph N, Kumar S, Easow J, Stephen S, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of ESBL producing Gram Negative Bacilli, *J Clin Diagn Res*, 2014, 5 (2): 236–9.

154. Aykan ŞB, Çiftci IH. Türkiye’de idrar kültürlerinden izole edilen escherichia coli suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: Bir meta-analiz, *Mikrobiyoloji Bulteni*, 2013, 47 (4): 603–18.
155. Denisuik AJ, Lagac éWiens PRS, Pitout JD, Mulvey MR, Simner PJ, Tailor F, et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-, AmpC β -lactamase- and carbapenemase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolated from Canadian hospitals over a 5 year period: CANWARD 2007-11., *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2013, 68: 57–65.
156. Acar A, Karaahmetoğlu G, Akalın H, Altay AF. Pooled prevalence and trends of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa clinical isolates over the past 10 years in Turkey: A meta-analysis, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2019, 18: 64–70.
157. Jones RN, Kugler KC, Pfaller MA, Winokur PL. Characteristics of pathogens causing urinary tract infections in hospitals in North America: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 1999, 35 (1): 55–63.
158. Yenişehirli G, Üniversitesi G, Fakültesi T, Mikrobiyoloji T, Dalı A, Yenişehirli A, et al. İdrar kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarında antimikrobiyal direnç *Klinik Dergisi*, 2016, 29 (3): 112–6.
159. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and Clinical Features of Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Escherichia coli in Nonhospitalized Patients, *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, 42 (3): 1089–94.
160. Larramendy S, Deglaire V, Dusollier P, Fournier J-P, Caillon J, Beaudeau F, et al. Risk Factors of Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Producing Escherichia coli Community Acquired Urinary Tract Infections: A Systematic Review, *Infection and Drug Resistance*, 2020, 13: 3945–55.

161. Kang CI, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains, *Journal of Clinical Microbiology*, 2012, 50 (2): 312–7.
162. Yilmaz E, Akalin H, Özbey S, Kordan Y, Sinirtaş M, Gürcüoğlu E, et al. Risk factors in community-acquired/onset urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, *Journal of Chemotherapy*, 2008, 20 (5): 581–5.
163. Almomani BA, Hayajneh WA, Ayoub AM, Ababneh MA, Al Momani MA. Clinical patterns, epidemiology and risk factors of community-acquired urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase producers: a prospective hospital case-control study, *Infection*, 2018, 46 (4): 495–501.
164. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection, *Journal of Hospital Medicine*, 2014, 9 (4): 232–8.
165. Larramendy S, Deglaire V, Dusollier P, Fournier JP, Caillon J, Beaudou F, et al. Risk factors of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* community acquired urinary tract infections: A systematic review, *Infection and Drug Resistance*, 2020, 13: 3945–55.
166. Doi Y, Park YS, Rivera JI, Adams-Haduch JM, Hingwe A, Sordillo EM, et al. Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States, *Clinical Infectious Diseases*, 2013, 56 (5): 641–8.
167. Azap ÖK, Arslan H, Şerefhanoglu K, Çolakoğlu Ş, Erdoğan H, Timurkaynak F, et al. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections, *Clinical Microbiology and Infection*, 2010, 16 (2): 147–51.
168. Arslan H, Azap ÖK, Ergönül Ö, Timurkaynak F, Aydın K, Bakır M, et al. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, 56 (5): 914–8.

169. Tüzün T, Sayin Kutlu S, Kutlu M, Kaleli I. Risk factors for community-onset urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2019, 49: 1206–11.
170. Garc ía-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Meil án E, Arana DM, Cacho J, et al. Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram, *Scandinavian Journal of Urology*, 2018, 52 (1): 70–5.
171. Sittichanbuncha Y, Savatmongkorngul S, Poowarattanawiwit P, Sawanyawisuth K. Factors Associated With Extenden Spectrum β -lactamase Producing *Escherichia Coli* in Community-Acquired Urinary Tract Infection at Hospital Emergency Department Bangkok, Thailand, *ESBL E. coli ASSociAtEd community AcquirEd uti*, 2016. Report No.: 47.
172. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: An increasing challenge for antimicrobial therapy, *Infection*, 2011, 39 (4): 333–40.
173. M.D., A.-C., C.M., A.-A., H.J., V.-B., C., G.-V., M.D., J.-Q., M., F.-M., L., S.-P., and J.I. S-P. Risk factors for extended-spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli* urinary tract infections in a tertiary hospital., *Salud publica de Mexico*, 2015, 57 (5): 412–418.
174. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrisome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case–control study, *International Journal of Infectious Diseases*, 2017, 55: 16–9.
175. Toner L, Papa N, Aliyu SH, Dev H, Lawrentschuk N, Al-Hayek S. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospital urinary tract infections: incidence and antibiotic susceptibility profile over 9 years, *World Journal of Urology*, 2016, 34 (7): 1031–7.

176. Ajaz M, Pirzada Z. Urinary tract infections associated with multidrug resistant enteric bacilli: characterization and genetical studies *Streptococcus pyogenes* virulence factors and pathogenicity View project Elucidating structure function polymorphism of p7 protein of HCV V, *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2004, 17 (2): 115–23.
177. Wright SW, Wrenn KD, Haynes M, Haas DW. Prevalence and risk factors for multidrug resistant uropathogens in ED patients, *American Journal of Emergency Medicine*, 2000, 18 (2): 143–6.
178. Tenney J, Hudson N, Alnifaidy H, Li JTC, Fung KH. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2018, 26 (5): 678–84.
179. Ikram R, Psutka R, Carter A, Priest P. An outbreak of multi-drug resistant *Escherichia coli* urinary tract infection in an elderly population: a case-control study of risk factors, *BMC Infectious Diseases*, 2015, 15: 224.
180. CDC, Oid, Ncezid, DHQP. Healthcare-associated Infection Surveillance Protocol for Urinary Tract Infection (UTI) Events for Long-term Care Facilities, [Internet] 20.
181. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: A reason to change the accepted definition of community-acquired infections, *Annals of Internal Medicine*, 2002, 137 (10): 791–7.
182. Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Stamm WE, Moran GJ. Prevalence and Risk Factor Analysis of Trimethoprim-Sulfamethoxazole-and Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Infection among Emergency Department Patients with Pyelonephritis, *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 47 (9): 1150–8.
183. Alós J-I, Serrano M-G, Gómez-Garcés J-L, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data, *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11: 199–203.

184. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections, *Medecine et Maladies Infectieuses*, 2013, 43 (2): 62–6.
185. Park SH, Choi SM, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, Choi JK, et al. Impact of extended-spectrum β -lactamase production on treatment outcomes of acute pyelonephritis caused by *Escherichia coli* in patients without health care-associated risk factors, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, 59 (4): 1962–8.
186. Toumi A, Hafsa M, Kadri Y, Aouam A, Brahim H Ben, Loussaief C, et al. Risk factors for community-acquired acute pyelonephritis caused by Extended-Spectrum beta-Lactamase-producing *Escherichia coli* in a University Hospital in Tunisia ., *European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2015, 2015: 88.
187. El-Hajj E, Mrad C, Bou-Assi T, Haddad A, Anouty Z, Jursus A, et al. Prevalence and risk factors of extended spectrum beta lactamase organisms in community acquired urinary tract infections in Lebanon: A case control study, *Euromediterranean Biomedical Journal*, 2016, 3154 (01): 18–27.
188. Özgüneş İ, Usluer G. Kliniğimizde İzlenen Komplike Üst Üriner Sistem İnfeksiyonları, *Flora Dergisi*, 2006, 11 (4): 181–7.
189. Pulukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan-Işıkgöz M, Çilli F, Tünger A, Ulusoy S. Susceptibility of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Urine Isolates to Fosfomycin, Ciprofloxacin, Amikacin and Trimethoprim-Sulfamethoxazole, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2008, 38 (2): 175–80.
190. Alshareef H, Alfahad W, Albaadani A, Alyazid H, Talib R Bin. Impact of antibiotic de-escalation on hospitalized patients with urinary tract infections: A retrospective cohort single center study, *Journal of Infection and Public Health*, 2020, 13 (7): 985–90.

191. Aypak C, Altunsoy A, Düzgün N. Empiric antibiotic therapy in acute uncomplicated urinary tract infections and fluoroquinolone resistance: A prospective observational study, *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2009, 8: 27.
192. Kim SH, Oh S, Huh K, Cho SY, Kang CI, Chung DR, et al. Inappropriate empirical antibiotic therapy does not adversely affect the clinical outcomes of patients with acute pyelonephritis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriales, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2019, 38: 937–44.
193. Frazee BW, Trivedi T, Montgomery M, Petrovic DF, Yamaji R, Riley L. Emergency Department Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Many Patients Have No Identifiable Risk Factor and Discordant Empiric Therapy Is Common, *Annals of Emergency Medicine*, 2018, 72 (4): 449–56.
194. Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Tate ME, et al. Antibiotic de-escalation in bacteremic urinary tract infections: potential opportunities and effect on outcome, *Infection*, 2014, 42 (5): 829–34.
195. Yang YS, Ku CH, Lin JC, Shang ST, Chiu CH, Yeh KM, et al. Impact of Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* on the Outcome of Community-onset Bacteremic Urinary Tract Infections, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2010, 43 (3): 194–9.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Adı-Soyadı : R üveyda Korkmazer

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Bilgileri:

Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (2002-2006)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (2014-...)

(2019 yılından itibaren eğitimine Ankara Şehir Hastanesi'nde devam etmiştir.)

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları (2017-2018)

Çalıştığı Kurumlar:

Erzurum Uzundere Şehir İhsan Erdoğan İlçe Devlet Hastanesi- Pratisyen Hekim (2013)

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji- Asistan Hekim (2014-...)

Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji- Asistan Hekim (2019-...)

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları- Asistan Hekim (2017-2018)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD)

Türkiye Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD)

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

