

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETEN  
*Escherichia coli* (*E.coli*) SUŞLARININ ETKEN OLDUĞU ÜRİNER SİSTEM  
İNFEKSİYONLARINDA DIŞKIDA GSBL ÜRETEN *E.coli*  
TAŞIYICILIĞININ SAPTANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Yeşim Uygun KIZMAZ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**2014**

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETEN  
*Escherichia coli* (*E.coli*) SUŞLARININ ETKEN OLDUĞU ÜRİNER SİSTEM  
ENFEKSİYONLARINDA DIŞKIDA GSBL ÜRETEN *E.coli*  
TAŞIYICILIĞININ SAPTANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Yeşim Uygun KIZMAZ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**

**ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI : Prof. Dr. Sibel GÜNDEŞ

ANABİLİM DALI BAŞKANI : Prof. Dr. Birsen MUTLU

**2014**

Bu tez Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje (BAP) Birimi tarafından  
2010/19 proje numarası ile desteklenmiştir

## ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında ilgi, destek ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Sibel GÜNDEŞ'e ve tez çalışmamın en başından bu yana planlanması ve yürütülmesine katkıları olan sayın Prof. Dr. Haluk VAHABOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirmeyen anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Birsen MUTLU'ya,

Eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve bilimsel desteklerini hep yanımda hissettiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ayşe WILLKE, Prof. Dr. Sıla AKHAN, Doç. Dr. Meliha MERİÇ KOÇ ve değerli ablam Yard. Doç Dr. Emel AZAK'a,

Tez çalışmamın yürütülmesi ve tamamlanması esnasında her daim fikirleri ile bana yol gösteren, mikrobiyoloji laboratuvarının her türlü imkan ve olanaklarını sunan Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aynur KARADENİZLİ'ye,

İstatistiksel analizlerin yapılması esnasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Çiğdem ÇAĞLAYAN'a

Tezimin her aşamasında sonsuz desteği ve pozitif enerjisini hep yanımda hissettiğim başta Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Doğanhan ER olmak üzere diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim süresince beraber uzun ve güzel yıllar geçirdiğim sevgili asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimize, laboratuvar teknisyenimize ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, ihtiyaç duyduğum her anımda benimle olan başta sevgili annem, babam ve kardeşime, sonsuz özveri ve desteğini her daim gösteren yol arkadaşım eşime ve canım meleğim Dora'ma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yeşim UYGUN KIZMAZ

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>I</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>III</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>V</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>VI</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 <i>Escherichia coli</i> .....	3
2.2 Beta- laktam antibiyotiklerde direnç mekanizmaları .....	3
2.3 Beta- laktamazlar .....	7
2.3.1 Beta-laktamazların adlandırılması .....	8
2.3.2 Beta-laktamazların sınıflandırılması .....	9
2.4 Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) .....	13
2.4.1 GSBL tipleri .....	13
2.4.1.1 SHV grubu .....	13
2.4.1.2 TEM grubu .....	14
2.4.1.3 OXA grubu .....	14
2.4.1.4 CTX-M grubu .....	14
2.4.1.5 İnhibitör dirençli beta-laktamazlar .....	15
2.4.1.6 PER grubu .....	15
2.4.1.7 Diğer GSBL'ler .....	15
2.4.2 GSBL'nin belirlenmesi .....	15
2.4.2.1 GSBL tarama yöntemleri .....	16
2.4.2.2 GSBL fenotipik doğrulama yöntemleri .....	19
2.4.2.3 Ticari yöntemler .....	21
2.4.2.4 Moleküler yöntemler .....	22
2.4.3 GSBL epidemiyolojisi .....	23
2.4.4 GSBL'lerin klinik önemi .....	26
2.4.5 GSBL ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonları .....	27
2.4.5.1 Sınıflandırma .....	27
2.4.5.2 Patogenez .....	28
2.4.5.3 Risk faktörleri .....	29
2.4.5.4 Tedavi .....	31

2.4.6 Fekal taşıyıcılık.....	33
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>36</b>
3.1 Hastaların seçimi .....	36
3.2 Hasta verilerinin toplanması .....	36
3.3 Çalışmaya alınan örneklerin toplanması .....	37
3.4 Enterik bakterilerin tanımlanması .....	37
3.5 GSBL enziminin araştırılması .....	39
3.5.1 Çift disk sinerji yöntemi .....	39
3.5.2 Kombinasyon disk yöntemi .....	40
3.6 Fekal kolonizasyon .....	41
3.7 Moleküler analiz .....	41
3.7.1 DNA izolasyonu .....	41
3.7.2 ERIC PCR yöntemi ile moleküler tiplendirme .....	41
3.8 İstatistiksel analiz .....	44
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>44</b>
4.1 Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri .....	44
4.2 İdrardan izole edilen GSBL üreten <i>E. coli</i> 'nin direnç durumları .....	45
4.3 Hastaların GSBL üreten Üsi'ye neden olabilecek risk faktörleri açısından değerlendirilmesi .....	46
4.4 Hastaların GSBL üreten <i>E.coli</i> ile fekal kolonizasyonu .....	49
4.5 Dışkı yada rektal sürüntü kültürlerinden izole edilen GSBL üreten <i>E.coli</i> suşlarının ERIC PCR ile filogenetik gruplaması .....	54
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>57</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>63</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>65</b>
<b>8. ABSTRACT .....</b>	<b>66</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>67</b>
<b>10. EKLER .....</b>	<b>80</b>

## KISALTMALAR

<b>GSBL :</b>	Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
<b>ÜSİ :</b>	Üriner sistem infeksiyonu
<b>EMB :</b>	Eosin Metilen Blue
<b>SS :</b>	Salmonella-Shigella
<b>IMVIC:</b>	Indol , Metil Red, Voges-Proskauer, Citrat
<b>H2S:</b>	Hidrojen sülfür
<b>PBP :</b>	Penisilin bağlayıcı protein
<b>MHA :</b>	Mueller-Hinton agar
<b>AMC :</b>	Amoksisilin-klavulanik asit
<b>CAZ:</b>	Seftazidim
<b>CTX :</b>	Sefotaksim
<b>CRO :</b>	Seftriakson
<b>ATN :</b>	Aztreonam
<b>CPD :</b>	Sefpodoksim
<b>CZC:</b>	Seftazidim-klavulanik asit
<b>CTC:</b>	Sefotaksim-klavulanik asit
<b>FEP:</b>	Sefepim
<b>TMP-SMX:</b>	Trimetoprim-sulfometaksazol
<b>MIC:</b>	Minimum inhibitör konsantrasyonu
<b>PCR :</b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RFLP :</b>	Restriction Fragment Length Polymorphism
<b>SSCP:</b>	Single Strand Conformational Polymorphism Analysis
<b>LCR :</b>	Ligand Zincir Reaksiyonu
<b>PFGE :</b>	Pulsed Field Gel Electrophoresis
<b>ABD :</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>EARRS:</b>	Avrupa Antibiyotik Direnci Surveyans Sistemi
<b>IDSa:</b>	Infectious Diseases Society of America
<b>MYSTIC:</b>	The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection
<b>CDC:</b>	Centers for Diseases Control and Prevention
<b>YBÜ :</b>	Yoğun Bakım Ünitesi

<b>TSB :</b>	Triptik soy buyyon
<b>LB :</b>	Luria-Bertani buyyon
<b>ERIC:</b>	Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus Sequences
<b>TBE :</b>	Tris-Borik asit-Etilendiamintetraasetik asit
<b>ÇDST :</b>	Çift disk sinerji testi
<b>TSI:</b>	Üç şekerli demir besiyeri
<b>KBH :</b>	Kronik böbrek hastalığı
<b>KOAH:</b>	Kronik obstruktif akciğer hastalığı



## ŞEKİLLER

Şekil 1. Beta-laktam grubu antibiyotikler.....	6
Şekil 2. Gram-negatif bakterilerin hücre duvar yapısı.....	8
Şekil 3. Çift disk sinerji testi.....	18
Şekil 4. Kombinasyon disk yöntemi.....	20
Şekil 5. Sefotaksim + sefotaksim- klavulanik asit E-testinde hayalet zon.....	21
Şekil 6. EARSS raporuna göre 2001-2004 yılları arasındaki bakteremilerde GSBL (+) <i>E.coli</i> prevalans haritası.....	25
Şekil 7. TSI besiyerinde üreyen <i>E.coli</i> .....	38
Şekil 8. SIM besiyerinde üreyen <i>E.coli</i> .....	38
Şekil 9. ÇDST ile GSBL (+) <i>E.coli</i> .....	39
Şekil 10a. Kombinasyon disk yöntemi ile GSBL (-) <i>E.coli</i> .....	40
Şekil 10b. Kombinasyon disk yöntemi ile GSBL (+) <i>E.coli</i> .....	40
Şekil 11a. İdrar ve dışkı izolatlarının aynı filogenetik gruba ait olduğu gösterilen 2 no'lu hastanın jel görüntüsü.....	56
Şekil 11b. İdrar ve dışkı suşları arasında filogenetik benzerlik bulunmayan iki hastaya ait jel görüntüleri.....	56



## TABLolar

<b>Tablo 1.</b> Beta-laktamazlar ve özellikleri.....	12
<b>Tablo 2.</b> <i>K. pneumoniae</i> ve <i>E. coli</i> için GSBL saptanmasında tarama testi olarak önerilen MIC ve inhibisyon zon çapları.....	19
<b>Tablo 3.</b> GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonlarda tedavi seçimleri.....	33
<b>Tablo 4.</b> PCR’da kullanılan konsantrasyonlar.....	42
<b>Tablo 5.</b> Hastaların tanı dağılımları.....	44
<b>Tablo 6.</b> Toplum ve hastane kökenli ÜSİ’lerin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 7.</b> Toplum ve hastane kökenli ÜSİ’lerin antibiyotiklere karşı direnç durumları.....	46
<b>Tablo 8.</b> Toplum ve hastane kökenli ÜSİ’lerde ÜSİ geçirme sıklığı.....	47
<b>Tablo 9.</b> Toplum ve hastane kökenli GSBL üreten <i>E. coli</i> ’ye bağlı gelişen ÜSİ’de son 3 ayda antibiyotik kullanım oranları.....	48
<b>Tablo 10.</b> Toplum ve hastane kökenli ÜSİ’de üriner kateter oranları.....	48
<b>Tablo 11.</b> Günlere göre alınan dışkı ya da rektal sürüntü kültürlerindeki üreme oranları.....	50
<b>Tablo 12.</b> Tanılara göre 0. Gün dışkıda üreme karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 13.</b> Tanılara göre 3. Gün dışkıda üreme karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 14.</b> Tanılara göre 5. Gün dışkıda üreme karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 15.</b> Tanılara göre 7. Gün dışkıda üreme karşılaştırılması.....	52
<b>Tablo 16.</b> Son bir yılda invaziv girişim varlığı ile fekal kolonizasyon karşılaştırılması.....	52
<b>Tablo 17.</b> İleri yaş ile fekal kolonizasyonun karşılaştırılması.....	54
<b>Tablo 18.</b> İdrar ve dışkı izolatlarının aynı filogenetik gruba ait olduğu saptanan hastaların özellikleri.....	55

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane ve toplum kökenli infeksiyonlarda etken olarak önemli rol oynayan gram-negatif bakterilerde giderek artan bir antibiyotik direnci mevcuttur. Direnç mekanizmaları içinde ,beta-laktam grubu antibiyotikleri hidrolize ederek inaktif hale getiren beta-laktamaz enzim üretimi en önemli faktördür. Beta-laktam grubu antibiyotiklerin yaygın biçimde kullanılmaya başlamasıyla birlikte bir çok beta-laktamaz ortaya çıkmıştır. Bu enzimlerin önemli bir kısmını genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) oluşturur. GSBL enzimleri *Enterobacteriaceae* ailesinin üyelerinin büyük kısmı tarafından oluşturulan ve sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi oksimino-sefalosporinleri ve aztreonamı hidroliz edebilen ve genellikle klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan enzimlerdir (1). GSBL'ler ilk olarak 1983 yılında tanımlanmıştır (2) ve bugün 300'den fazla GSBL tipi tanımlanmıştır (3). Bunlar içerdikleri aminoasit sekanslarına göre isimlendirilmişlerdir. TEM ve SHV enzim aileleri bu grupta büyük rol oynamaktadır. Fakat kromozomal gen modifikasyonu yaparak beta-laktamaz üreten CTX-M tipi de son yıllarda hızla yayılmaktadır (d). TEM ve SHV enzim ailelerinin aksine CTX-M ailesi daha çok toplum kökenli suşlardan izole edilmektedir (5).

GSBL üreten mikroorganizmalar tüm dünyada hastane kökenli infeksiyonların en önemli nedenidir (6). Ancak son yıllarda toplum kökenli infeksiyonlarda da sıkça saptanmaktadır (7). Toplum kökenli GSBL üreten ilk izolat 1998 yılında İrlanda'da yaşlı bir hastanın idrarından izole edilen nalidiksik aside de dirençli *Escherichia coli* (*E.coli*)'dir (8). Daha sonra İspanya, İsrail, İngiltere, Kanada ve Tanzanya gibi birçok ülkeden GSBL üreten bakterilerle oluşan toplum kökenli infeksiyonlar bildirilmiştir, bu tür infeksiyonların çoğunluğunu GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) oluşturmaktadır (9). Bunu, bakteremi ve batın içi infeksiyonlar takip etmektedir (10). GSBL üreten mikroorganizmaların, toplum kökenli ÜSİ'lerde sıklığının artması ampirik oral tedavi seçeneklerini kısıtlamakta, uygunsuz tedavi seçenekleriyle maliyeti

arttırmakta ve bazen bakteremiye neden olarak ölümcül seyrebilmektedir. GSBL üreten mikroorganizmaların oluşturduğu infeksiyonlar için risk faktörleri;

- İleri yaş (60 yaş üzeri)
- Kadın cinsiyet
- Eşlik eden üriner sistem anormalliği
- İmmüsupresif tedavi alıyor olmak
- Komorbidite varlığı
- Son üç ayda herhangi nedenle antibiyotik kullanımı
- Hastanede yatış hikayesi
- Bakımevinde yaşama
- Cerrahi operasyon ya da ayaktan ürolojik girişim hikayesi olarak tespit edilmiştir (11,12,13).

GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonlar için ilk basamak genellikle gastrointestinal sistem kolonizasyonudur (14). Toplumda infeksiyonun yayılmasında taşıyıcı sağlıklı bireyler rezervuar oluşturduğundan önemlidir (15).Yapılan bir çalışmada toplumdan gelen hastalarda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ailesi ile gelişen infeksiyonlar ve fekal kolonizasyon arasındaki ilişki araştırılmış ve fekal kolonizasyonu olan hastaların %15.4'ünde seftazidim dirençli bakteremi meydana geldiği gösterilmiştir (16).

Bu çalışma ile GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ tanısı alan hastalarda GSBL üreten *E.coli*'nin fekal kolonizasyonunun, bu suşların etken olduğu ÜSİ'deki risk faktörlerinin ve GSBL enzimlerinin hem fenotipik hem de moleküler olarak tiplendirilerek birbirleriyle ilişkilerinin bulunması ve direçli ÜSİ'lerde tedavi seçeneklerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 *ESCHERICHIA COLI*

*Escherichia coli*, 1855 yılında Escherich adında bir araştırmacı tarafından ilk kez infantların dışkılarından izole edilip, *Bacterium coli* olarak adlandırılmıştır. Daha sonraki yıllarda ise izole eden kişinin adı verilmiş ve *E. coli* olarak isimlendirilmiştir (17,18).

*E. coli*; aerob ve fakültatif anaerob olup 15–45 °C de üreyebilmekle birlikte optimal üreme ısıları 37 °C'dir. Buyyon ve jeloz gibi genel besiyerlerinde ortalama pH 7–7,2'de kolayca ürerler. Buyyon ve peptonlu suda yoğun üreme sonucu homojen bulanıklık yaparlar. Agarda genellikle iki–üç mm çapında parlak, düzgün kenarlı, konveks, gri-beyaz renkte S tipi koloniler yaparlar. Tekrarlanan pasajlarda ise kaba-mat ve granüler R tipi koloniler oluştururlar. Bazı kökenler, özellikle idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen *E. coli*'ler kanlı agarda hemoliz yapabilirler. Kapsüllü suşlar ise mukoid koloniler oluşturabilirler. Şekerleri ve diğer karbonhidratları asit ve gaz oluşturarak parçalarlar. Laktoza olan etkisi ile gaz oluşturması, *Shigella* türleri başta olmak üzere diğer barsak bakterilerinden ayırımında önemli bir özelliktir. Bu nedenle pratikte laktoz negatif bakterilerden ayırt edilmesinde içinde laktoz ve bir ayıraç bulunan çeşitli besiyerleri kullanılır. İçinde laktoz ve eozin metilen mavisi bulunan Eosin Metilen Blue (EMB) agarda ve içinde laktoz, sodyum sülfid, diyament füksin içeren Endo agarda mavi- siyah yeşilimsi parlaklık veren koloniler oluştururken, McConkey ve Salmonella-Shigella (SS) agarda kırmızı koloniler oluştururlar (17,19).

*E. coli* bakterilerinin IMVIC olarak bilinen biyokimyasal özellikleri (Triptofandan indol oluşturma, Metil kırmızısı testi, Voges Proskauer testi, sitratı kullanma) (+ + - -) olarak gösterilir. Ayrıca oksidaz negatif olup üreyi parçalayamazlar. Hidrojen sülfür (H<sub>2</sub>S) oluşturamazlar, ancak bazı türleri sisteinli besiyerinde az miktarda H<sub>2</sub>S yapabilirler. Katalaz pozitif, potasyum siyanür testi olumsuzdur (17, 18).

*Escherichia coli*' lerin insanda hastalık oluşturan 6 türü tanımlanmıştır;

1. Enterotoksijenik *E.coli*
2. Enterohemorajik *E.coli*
3. Enteroinvazif *E.coli*
4. Enteropatojenik *E.coli*
5. Enteroagregatif *E.coli*
6. Diffüz adezif *E.coli*

*E. coli* nin doğal yaşama ortamı, insan ve hayvanların barsakları olmasına karşın, bu bakteri hemen her organ ve dokuda infeksiyon oluşturabilmektedir (20). Barsaklardaki gram-negatif aerobik bakterilerin en büyük kısmını oluştururlar (21). *E.coli* toplum kaynaklı üriner infeksiyonlarında %80, nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarında ise %50 oranında sorumlu tutulmaktadır (22–24).

Üriner sistemin bakteriyel infeksiyonları; asemptomatik bakteriüriden, semptomatik sistit ve pyelonefrite kadar uzanan geniş bir spektruma sahiptir (25). *E.coli*' nin toplum kaynaklı infeksiyonlar içinde en yaygın görülen şekli; üropatojenik suşlarla oluşan idrar yolu infeksiyonları ve enteropatojenik suşlarla oluşan ishallerdir (26). Ayrıca *E. coli*, bakteriyemi ve yeni doğan menenjit gibi toplum kökenli bakteriyel enfeksiyonların en sık nedenlerinden biridir. İleri yaşlarda görülen toplum kökenli pnömonilerde de etken olabilir (27). *E. coli*, nozokomiyal enfeksiyonlarda önemli bir etkidir. Nozokomial sepsislerin yaklaşık %15'inin etkeni olan *E. coli*' nin sebep olduğu diğer enfeksiyonlar arasında; nozokomiyal pnömoni, cerrahi alan enfeksiyonları, intraabdominal abseler ve peritonit sayılabilir. Genellikle bu enfeksiyonlar sekonder bakteriyemi ile birlikte dir. Ayrıca, santral sinir sistemi operasyonları sonrası oluşabilen nozokomial gram-negatif basil menenjitinde en sık izole edilen bakterilerdir (28, 29).

Toplum kaynaklı infeksiyonlar genellikle assendan infeksiyonlardır. Bakteri önce üretrayı ve mesaneyi infekte eder (ürettrit, sistit). İnfeksiyonun yukarıya ilerlediği bazı vakalarda böbrekler infekte olur (pyelonefrit) ve böbrekte ciddi doku hasarı yapabilir. Ayrıca ağır enfeksiyon sınırlandırılmaz ya da tedavi edilemezse sepsis gelişebilir (30).

Hastane kaynaklı infeksiyonlar, büyük çoğunlukla kateterizasyon veya üriner sisteme yapılan diğer girişimleri takiben gelişir ve sekonder olarak bakteremiye

neden olabilir (30, 31). Sekonder bakteremiden sonra mortalite riski yüksektir (32). Aynı zamanda bu enfeksiyonlar hastanede yatış süresini ve tedaviyi uzatarak, hasta maliyetini arttırıcı sorunlara da yol açmaktadır (33).

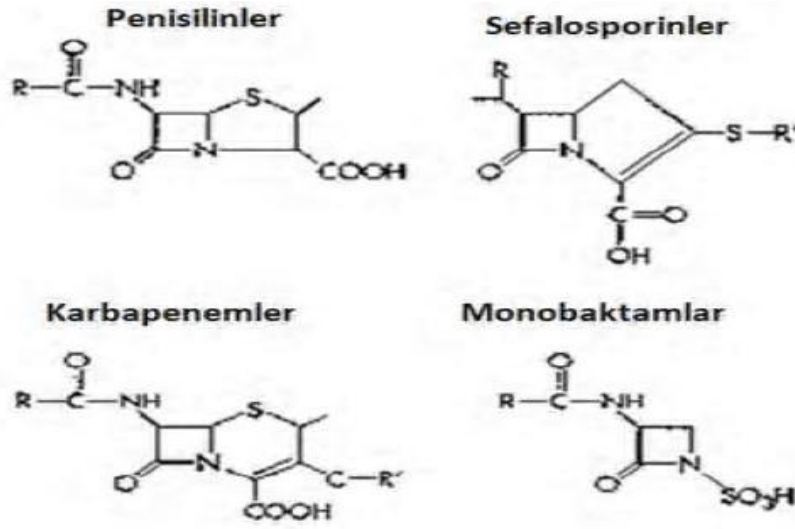
Toplum kaynaklı veya hastaneden kazanılan ve bu kadar sık görülen enfeksiyonların doğru ve etkin tedavi edilebilmesi önemlidir. Ancak patojenin kültürde üretilmesi ve antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi belli bir süre aldığı için genellikle ampirik tedaviye başlanmaktadır (34, 35).

*E.coli*'nin direnç geliştirmesi, 1960'ların sonlarında ampisilin ve diğer aminopenisilinlere karşı hastane enfeksiyonlarında büyük bir problem olmaya başlamıştır (36). Ampisiline dirençli *E. coli* suşları, 1965 yılında ilk kez izole edilmiş ve direnci sağlayan beta laktamaza TEM-1 adı verilmiştir (37). Kullanımda olan geniş spektrumlu beta-laktamların etkisine direnç yanıtı, geniş spektrumlu beta laktamazlar olan TEM-1, onun varyantı TEM-2 ve SHV-1 enzim sentezi ile ortaya çıkmıştır. SHV-1 *K. Pneumoniae*'da genellikle kromozomal, *E.coli*'de ise genellikle plazmidik olarak bulunur (38). Gram-negatif bakteri enfeksiyonları için oldukça fazla kullanılan genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere (oksiiminosefalosporinler, üçüncü kuşak sefalosporinler) karşı, 1980'li yıllarda GSBL enzimi saptanmıştır. GSBL ilk kez 1983 yılında Almanya'da bir *K. pneumoniae* suşunda tanımlanan SHV-2 enzimidir (38). Bu enzim daha sonra *E.coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* familyasında görülmüş olup sonra pek çok çeşitli GSBL enzimi tanımlanmıştır (39).

*E. coli*'de direnç problemi giderek büyümektedir. Beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde; beta laktamaz enzimi sentezi yapımı ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması iki asıl direnç mekanizması olarak karşımıza çıkmaktadır (40). Ülkemizde nozokomiyal enfeksiyon etkeni *E. coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz yapımı oranı % 0-27 arasında değişmektedir. Plazmid kontrolünde sentezlenen bu enzime sahip olan bakteriler; sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonama dirençlidirler (41).

## 2.2 BETA –LAKTAM ANTİBİYOTİKLERDE DİRENÇ MEKANİZMALARI

*Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinden *E.coli*'nin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılan beta-laktam grubu antibiyotikler, hücre duvar sentezinin transpeptidasyon basamağını katalize eden penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanıp hücre duvar sentezini inhibe ederek bakterinin lizisine neden olurlar.



Şekil 1: Beta-laktam grubu antibiyotikler (42)

Beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı gelişen direnç 3 şekilde gerçekleşir (43):

1. PBP'lerde oluşan değişikliklerle antibiyotiğin hedefine bağlanmasının engellenmesi (Gram-pozitif mikroorganizmalarda yaygın bir mekanizmadır ve tümü kromozomal mutasyonlarla ortaya çıkmaktadır):

a- PBP'nin beta-laktam afinitesinin azalması

b- PBP sayısında azalma

c- Beta-laktamlara düşük affiniteli yeni PBP'lerin sentezi ( Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'da Mec A geni ile belirlenen PBP 2a sentezi gibi)

## 2. İlacın hedefine etkin konsantrasyonda ulaşamaması :

- a- Dış membran proteinlerinde oluşan değişikliklerle ilacın hücre içine girişinin engellenmesi (*Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*)'da karbapenemler için özel bir porin olan OprD'nin kaybı sonucu bu antibiyotik grubuna direnç gelişmesi ) (44).
- b- Aktif pompa (efflux) sistemleri (*P. Aeruginosa*'da karbapenem, penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamlara dirençten sorumlu MexA-MexB-OprM pompa sistemi).

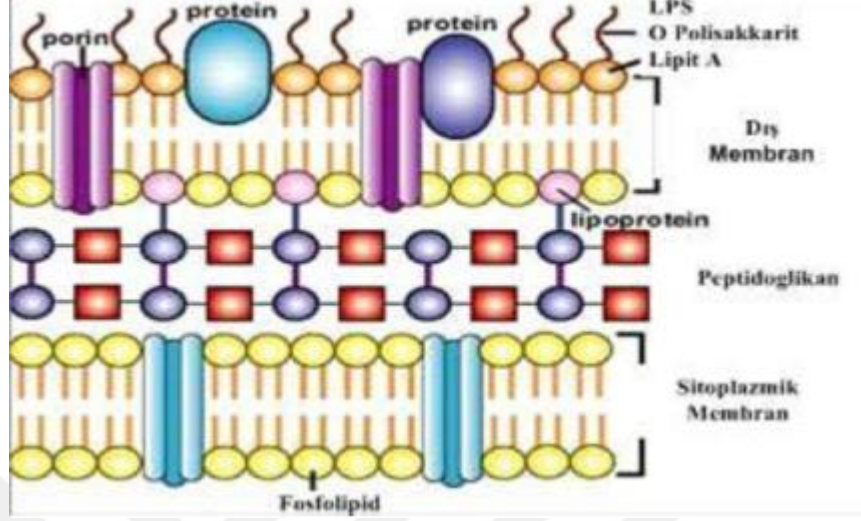
## 3. Beta-laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi :

Beta-laktam antibiyotiklere karşı klinikte en sık gözlenen direnç şeklidir. Bakterilerin antibiyotikleri inaktive edecek beta-laktamaz enzimlerini sentezlemeleri ile ortaya çıkar (45).

### 2.3 BETA-LAKTAMAZLAR

Beta-laktam grubu antibiyotiklerin beta-laktam halkasının siklik amid bağı parçalayarak antibiyotikleri etkisiz hale getiren enzimlere beta –laktamaz adı verilir. Bakteriler tarafından kromozomlar, plazmidler ya da transpozon adı verilen hareketli genetik elemanlar aracılığıyla sentezlenirler. Enzim ilk kez 1929'da Fleming tarafından bulunmuştur. *E.coli*'nin ampisilin ve diğer penisilinlere karşı direnç geliştirmesi, 1960'lı yıllarda hastane infeksiyonlarında artışa yol açmıştır. Bir çok yeni beta-laktam antibiyotiğin 1978 yılından sonra kullanıma girmesiyle aynı yıllarda beta-laktamazların sayı ve türlerinde artış gözlenmiştir (46). Günümüzde birçok gram-negatif, gram-pozitif bakteri türü ve mikobakterilerde substrat profili, moleküler yapı, inhibitörlere duyarlılık, hidrolitik etkinlik gibi özellikler açısından çok sayıda farklı beta-laktamaz tanımlanmıştır (47). Bunların yaklaşık 300'den fazlası genişlemiş spektrumlu beta-laktamazdır (48). Beta-laktamaz enzimi üretimi, başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünün en önemli direnç mekanizmalarından birisidir. Bu enzimler tamamen bakteriyel kaynaklı olup, gram-negatif bakterilerde dış membran ile sitoplazmik membran arasındaki periplazmik boşlukta bulunurlar (şekil 2) (49).





Şekil 2: Gram-negatif bakterilerin hücre duvarı yapısı (49).

Beta-laktamaz enzimlerindeki artışla birlikte sınıflandırılmaları gerekli görülmüştür.

### 2.3.1 Beta-laktamazların Adlandırılması

- 1) Etkiledikleri substratlara göre : CARB (karbenisilin), IMP ( imipenem), OXA (oksasilin)
- 2) Biyokimyasal özelliklerine göre : SHV ( sülfidril hiper variabl, aktif bölgesinde serin bulunur )
- 3) İlk izole edildiği etkene göre : AER ( Aeromonas ), PSR ( Pseudomonas )
- 4) İlk izole edildiği suşlara göre : P99
- 5) İlk izole edildiği hasta adına göre : TEM (Temoniera )
- 6) İlk izole edildiği eyalete göre : OHIO
- 7) İlk izole edildiği hastaneye göre : MIR ( Miriau Hospital )
- 8) Lokalize oldukları genler ve ilk kez bulan kişiye göre isimlendirilmişlerdir .

### 2.3.2 Beta-laktamazların Sınıflandırılması

Beta-laktamazlar hidrolitik etki spektrumlarına, inhibitörlere karşı duyarlılıklarına, aminoasit ve nükleotid dizilimlerine, kromozom ya da plazmid aracılı kodlanmalarına, biyokimyasal özelliklerine, izoelektrik noktalarına göre sınıflandırılmışlardır (45). Günümüzde bu sınıflandırmalar içerisinde en çok iki tanesi kullanılmaktadır. Bunlarda birincisi, 1980 yılında Ambler tarafından yapılmış olan, enzimleri kodlayan aminoasit ve nükleotid dizilerine dayanan moleküler sınıflandırmadır (50). Ambler sınıflandırmasına göre beta-laktamazlar dört sınıfa ayrılmışlardır :

**Sınıf A:** Penisilinleri hidrolize eden çoğunlukla plazmid kontrolünde olan penisilinazlar

**Sınıf B:** Karbapenemazlardan oluşan metallo- beta- laktamazlar

**Sınıf C:** Sefalosporinazlardan oluşan, kromozomal AmpC geni tarafından kodlanması nedeni ile AmpC enzimler olarak da adlandırılan enzimler

**Sınıf D:** Oksasilinazlar.

1995 yılında Bush, Jacoby ve Medeiros tarafından geliştirilmiş olan ikinci sınıflama; substrat profilleri ve beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlılık gibi biyokimyasal özelliklerine göre yapılan sınıflamadır. Bugün için en geçerli sınıflama olarak kabul görmektedir (51). Bu sınıflama dört grupta yapılmıştır:

**Grup 1.** Moleküler sınıflamada sınıf C'de yer alırlar, birçoğu kromozomal olarak kodlanan sefalosporinazlardır. Kromozomal AmpC enzimleri ve plazmid kontrolündeki FOX-1, LAT-1, MIR-1, BIL-1 gibi beta-laktamazlar da bu grupta yer alırlar (45).

**Grup 2.** Bu grup serin beta-laktamazlar en geniş kategoriyi oluşturmaktadır. Tüm moleküler sınıflandırmaya göre sınıf A ve D'de yer alır. Penisilinleri, sefalosporinleri, kloksasilini, karbenisilini, karbapenem ve monobaktamları hidroliz etmelerine göre alt gruplara ayrılırlar (52). Bunların en büyük grubu türler arasında kolayca yayılabilen GSBL'lerdir. Gram-negatif bakterilerde beta-laktam

antibiyotiklere karşı gelişen direnç ,büyük oranda plazmid kontrolündeki beta-laktamazlara bağlıdır (49).

**Grup 2a:** Penisilini hidrolize ederler ve klavulanik asit ile inhibe olurlar. *S.aureus*, *Bacillus cereus* ve *Fusobacterium nucleatum*'da bu gruptan enzimler bulunmaktadır (51).

**Grup 2b:** Penisilin ve sefalosporinleri hidroliz ederler ve klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdırlar (49). TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 bu grupta yer alırlar ve “geniş spektrumlu enzimler “ olarak adlandırılırlar. Bu beta-laktamazlar *Enterobacteriaceae* ailesinde yaygın olarak bulunur. İlk kez 1980'de Fransa ve Almanya'da tanımlanmış, ülkemizde ise ilk kez 1992'de saptanan, *Klebsiella* spp. ve *E.coli* suşlarında yaygın olan enzimlerdir (45,53).

**Grup 2be:** TEM veya SHV beta-laktamazlarından köken alan GSBL'leri içeren gruptur. Grup 2b'deki penisilin türevleri, dar spektrumlu sefalosporinlere ilave olarak (sefuroksim, seftriakson, seftazidim, sefpirom, sefotaksim) oksiminosefalosporinlere de direnç gelişimine neden olurlar. Sefamisinler ve karbapenemler bu enzimlere dayanıklıdır. *Klebsiella* spp. ve *E.coli*'de yaygındırlar (51, 54).

**Grup 2br:** Yapısal olarak grup 2b enzimlerinden TEM ya da SHV beta-laktamazlardan köken alan, GSBL olup klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerine azalmış affinite gösteren enzimlerdir. TEM-30'dan TEM-36'ya kadar olan TEM enzimleri ve TRC-1 enzimi bu gruptadır (51,55).

**Grup 2c:** Grup 2b enzimlerinden, benzil penisilinlere ilave olarak karbenisilinleri de hidroliz etmeleriyle ayrılırlar. Klavulanik asit ile inhibe olurlar. PSE-1, PSE-3, PSE-4 bu gruptadır (51,55).

**Grup 2d:** Kloksasilini penisilinden daha hızlı hidroliz eden beta-laktamazları içerir. OXA enzimleri bu gruptadır. Klavulanik asit ile inhibisyonları değişkendir. Grup 2'nin diğer alt gruplarında bulunan tüm enzimler, moleküler sınıf A'da yer alırken, sadece bu alt grup moleküler sınıf D'de yer alır (51,55).

**Grup 2e:** Sefalosporinaz olmalarına rağmen monobaktamları da hidroliz ederler ve klavulanik asit ile inhibe olurlar (55).

**Grup 2f:** Karbapenemleri inaktive eden, metalloenzim olmayan serin beta-laktamazları içerir ve tümü indüklenebilir özellik taşımaktadır. Klavulanik asit ile zayıf inhibe olurlar. *Enterobacter cloacea*'nın kromozomal NMC-A enzimi ve *Serratia marcescens*'in SME-1 enzimi bu grupta yer alır (51,55).

**Grup 3.** Moleküler sınıflandırmada sınıf B'de yer alırlar. Penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri hidroliz ederler. Aktif merkezlerinde çinko içerirler ve beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler, EDTA ile inaktive olurlar (55).

**Grup 4.** Klavulanik asit ile inhibe olmayan penisilinazları içerir. Henüz moleküler olarak sınıflandırılmamışlardır. *Burkholderia cepacia* (*B.cepacia*)'daki beta laktamazlar bu gruba aittir (51). Beta-laktamazlar ve özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir (47).

**Tablo 1:** Beta-laktamazlar ve özellikleri. Kaynak (47)'den uyarlanmıştır.  
**KA:** Klavulanik asit, **YA :** Yer almamaktadır

Bush-Jacoby grubu (2009)	Bush-Jacoby- Medeiros grubu (1995)	Moleküler sınıf	Substrat	KA ile inhibisyon	Enzimler
1	1	C	sefalosporinler	yok	<i>E.coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	YA	C	sefalosporinler	yok	GC1, CMY-37
2a	2a	A	penisilinler	var	PC1
2b	2b	A	penisilinler, sefalosporinler	var	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	genişlemiş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	var	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	penisilinler	yok	TEM-30, SHV-10
2ber	YA	A	genişlemiş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	yok	TEM-50
2c	2c	A	karbenisilin	var	PSE-1, CARB-3
2ce	YA	A	karbenisilin, sefepim	var	RTG-4
2d	2d	D	kloksasilin	değişken	OXA-1, OXA-10
2de	YA	D	genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	değişken	OXA-11, OXA-15
2df	YA	D	karbapenemler	değişken	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	var	CepA
2f	2f	A	karbapenemler	değişken	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B	karbapenemler	yok	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
3b	3	B	karbapenemler	yok	CphA, Sfh-1
YA	4	Bilinmiyor			

## 2.4 GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZLAR (GSBL)

GSBL'ler, oksiminio-sefalosporinleri benzilpenisiline eşit ya da %10 daha fazla hidroliz edebilen, aktif bölgelerinde serin içeren, plazmidlerle kodlanan, klavulanik asit, sulbaktam ya da tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan enzimlerdir. GSBL üreten bakteriler aminopenisilinlere, karboksipenisilinlere ve asilüreidopenisilinlere dirençliken, karbapenemler ve sefamisinlere (sefoksitin ve sefotetan ) duyarlıdır, fakat dış membrandaki porin protein kaybı ile bunlara da direnç gelişmektedir (56).

GSBL tipi enzimler Ambler'in moleküler sınıflamasında sınıf A'da, Bush Jacoby Medeiros sınıflamasında ise grup 2be'de yer alırlar (51). GSBL'ler en sık *Klebsiella* spp. ve *E.coli*'de bulunmakla birlikte diğer birçok enterik bakterilerde de bildirilmiştir.

### 2.4.1 GSBL tipleri

GSBL'lerin büyük kısmı, gendeki belli bir bölgede nokta mutasyonu ile karakterize TEM ve SHV enzim türevlerinden oluşmaktadır (45,57). Bunların dışında CTX-M ve OXA ile henüz gruplandırılmayan birçok enzim ailesi de mevcuttur. Günümüzde 214 TEM, 186 SHV, 86 CTX-M ve 19 OXA türü beta-laktamaz vardır (48).

#### 2.4.1.1 SHV Grubu

İlk kez *Klebsiella pneumoniae*'de (*K. pneumoniae*) tanımlanan ve ailenin tanımlayıcısı olan SHV-1 enzimi, geniş spektrumlu penisilinlere karşı dirençten sorumludur (45). SHV-2 ise, 1983'de Almanya'da *K.ozaenae*'den izole edilmiştir. SHV-1'den farklılaşan bir beta-laktamazdır, plazmidle taşınır, yeni jenerasyon sefalosporinler ve sefotaksime karşı dirençten sorumludur (58).

#### 2.4.1.2 TEM Grubu

Gram-negatif bakterilerde en sık rastlanan ve ilk TEM türevi enzim TEM-1'dir. Ampisilini; karbenisilin, oksasilin ya da sefalotinden daha fazla hidroliz eder, geniş spektrumlu sefalosporinlere az etkilidir ve klavulanik asit ile inhibe olur (9). TEM-1, *E. Coli*'de ampisilin, *H. Influenza* ve *N.gonorrhoea*'de ampisilin ve penisilin direncinden sorumludur, penisilin ve birinci kuşak sefalosporinleri hidroliz edebilir (16). TEM-1'den bir aminoasitin yer değiştirmesi sonucu TEM-2 oluşmuştur. TEM-3 ise GSBL fenotipi gösteren ilk TEM türevidir (59). TEM ailesi daha çok *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Proteus mirabilis (P.mirabilis)*'de saptanmıştır. Günümüzde 214 TEM grubu enzim izole edilmiştir (48).

#### 2.4.1.3 OXA Grubu

Daha çok *P. Aeruginosa*'da bulunmakla birlikte diğer gram-negatif bakterilerde de saptanmıştır (60). Bu enzim grubunun dar spektrumlu olanları OXA-1'den OXA-10'a kadar olanlardır ve substrat olarak oksasilin ve kloksasilini kullanırlar. Ampisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere direnç, oksimino-sefalosporinlere ise zayıf direnç gösterirler. Diğer GSBL'lerden farklı olarak ayrıca seftazidime yüksek düzeyde dirence neden olurlar (61). Bu enzim genlerinin büyük bir kısmı transpozon, plazmid ya da integron kontrolündedir (62). İlk geniş spektrumlu OXA enzimi ülkemizde izole edilen OXA-11'dir, *P. Aeruginosa* suşunda bulunmuştur (61). Ülkemizle birlikte Fransa'da da bu enzimler sık bulunmaktadır.

#### 2.4.1.4 CTX-M Grubu

Plazmid aracılı beta -laktamazlara ait bu yeni aile, substrat olarak sefotaksimi tercih eder ve seftazidimi dirence yol açmayacak şekilde hidroliz ederler. Bu enzimler büyük olasılıkla *Kluyvera ascorbata*'nın kromozomal AmpC beta-laktamazından köken almıştır, başta *E. Coli* ve *Salmonella typhimurium* olmak üzere birçok *Enterobacteriaceae* üyesinde saptanmışlardır (63). En yaygın olanları CTX-M-14, CTX-M-3, CTX-M-2'dir. Sefotaksim ve seftriaksonun toplumda yaygın kullanımının bu enzimlerin ortaya çıkışında rol oynadığı düşünülmektedir (64). TEM ve SHV grubu enzimler daha çok hastane kökenli infeksiyonlarda tespit edilirken,

toplum kökenli GSBL üreten üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan *E. Coli* izolatlarında CTX-M grubu enzim saptanır (65).

#### **2.4.1.5 İnhibitörlere dirençli beta-laktamazlar (IRT)**

TEM yada SHV türü enzimlerden köken alırlar. TEM-50 ve TEM-68 dışında üçüncü kuşak sefalosporinleri hidroliz edemezler. En sık *E. Coli* ile birlikte *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*'da da bildirilmiştir. İnhibitör dirençli TEM türevleri klavulanik asit, sulbaktam ve bunların kombinasyonlarına dirençli, tazobaktama ve piperasilin-tazobaktam kombinasyonuna duyarlıdır (63).

#### **2.4.1.6 PER Grubu**

Bu enzim grubu, TEM ve SHV tipi GSBL ile %25 oranında homoloji gösterir (66). İlk kez Fransa'da bir Türk hastadan izole edilen *P. Aeruginosa* suşunda bulunmuştur (67). Daha sonraki yıllarda Türkiye'deki nozokomiyal *Acinetobacter* spp. izolatlarının %46'sının ve *P. Aeruginosa* izolatlarının %11'inin PER-1 ürettiği bulunmuştur (68). Penisilin ve sefalosporinleri hidroliz eder, klavulanik asit ile inhibe olur (69).

#### **2.4.1.7 Diğer GSBL'ler**

Herhangi bir beta-laktamazın nokta mutasyonundan oluşmayan, plazmid ve integron aracılı A sınıfı beta laktamazlar bulunmuştur (70,71). Bunlardan VEB-1; PER-1 ve PER-2 ile belli oranda (%38) homoloji gösterir. Seftazidim, sefotaksim ve aztreonama direnç gösterirler, klavulanik asit ile inhibe olurlar. GES, BEL, PER, TLA IBC gibi diğer tipleri dünyanın değişik bölgelerinde yaygın olarak bulunmaktadır (72-74).

#### **2.4.2 GSBL'nin belirlenmesi**

GSBL üretiminin olup olmadığının belirlenmesi, antibiyotik seçiminin ve hastane direnç durumunun saptanması açısından önemlidir. Özellikle *E.coli* ve *K. pneumoniae* başta olmak üzere gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotik duyarlılıklarına bakarak GSBL taşıyıp taşımadığı hakkında fikir edinilebilir. GSBL



taşıyan bakteriler aztreonam ve üçüncü kuşak sefalosporinlere ve geniş spektrumlu penisilinlere karşı direnç gösterirken; sefamisinler ( sefoksitin ve sefotetan ), beta laktamaz inhibitörleri ve karbapenemlere karşı genellikle duyarlıdırlar (76).

Enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve uygun tedavinin başlanması açısından GSBL üreten etkenin belirlenmesi önemlidir. GSBL'nin standart laboratuvar yöntemleriyle belirlenmesinde birkaç faktör önemlidir. Birincisi, üçüncü kuşak sefalosporinler için farklı GSBL'ler farklı substrat afinitelerine sahiptirler. Substrat olarak sefotaksim ya da seftazidim tercihlerine göre subgruplara ayrılırlar. Spesifik substrat kullanımına bağlı test sonuçlarında , mevcut substrata duyarlılık saptanabilir ve GSBL üreten suş doğru olarak sınıflanmayabilir. İnokulum etkisi de sonuçları etkileyen önemli bir faktördür (75). Buna göre standart mikrobiyolojik inceleme sırasında yapılan antibiyogramda, antibiyotiklerin önerilen  $10^5$  mililitrede koloni oluşturan birim (cfu/ml) bakteri yoğunluğunda test edildiklerinde duyarlı sınırlarda bulunan minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin, bakteri inokulumunun  $10^7$  cfu/ml' ye çıkarılmasıyla 100-500 kat artışı GSBL varlığını gösterir. Çoklu direnç varlığı da GSBL için ipucu olabilir. Bu sebeple GSBL üretimi özel yöntemlerle araştırılarak belirlenmeli ve klinisyene bildirilmelidir (59).

#### 2.4.2.1 GSBL tarama yöntemleri

1) **Disk difüzyon yöntemi** : Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) , disk difüzyon yöntemini GSBL (+) *E.coli*, *Klebsiella* türleri ve *P.mirabilis* için tarama yöntemi olarak önermektedir. Sefpodoksim, seftazidim, aztreonam, sefotaksim ya da seftriaksonun kullanıldığı bu yöntemde ne kadar antibiyotik kullanılırsa duyarlılık o kadar artmaktadır. Bu yöntemle GSBL olabileceği düşünülen suş , doğrulama testleri ile doğrulanmalıdır (Tablo 2) (9).

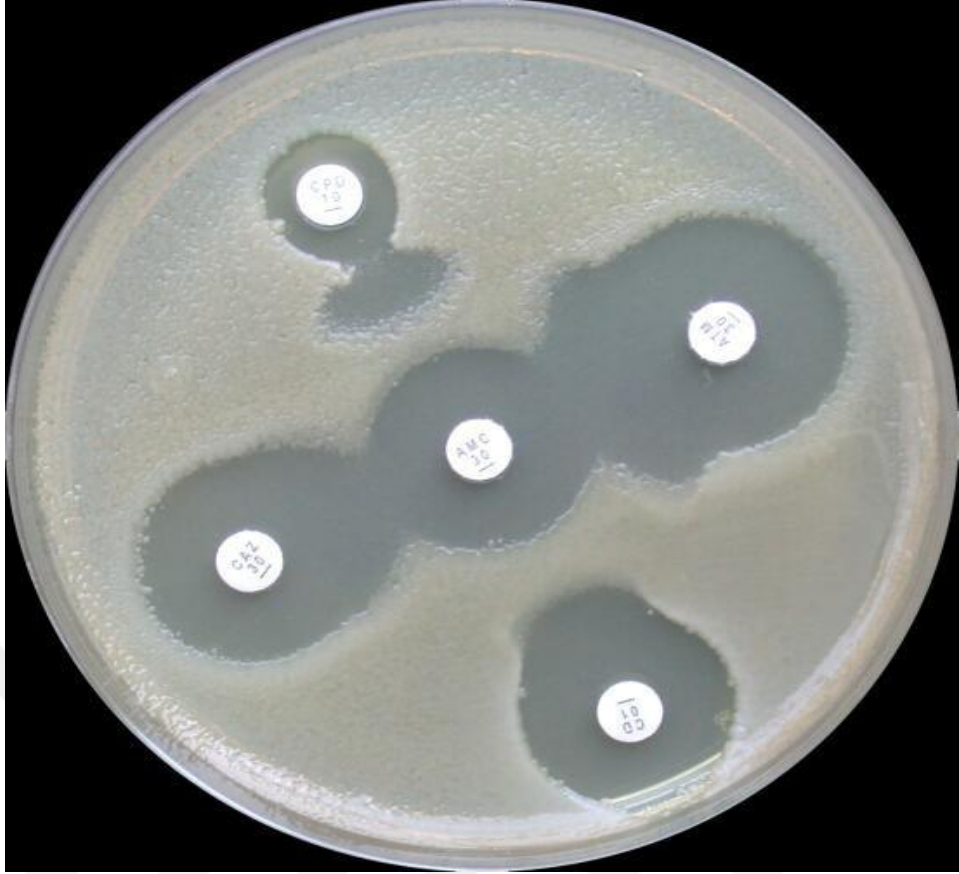
Başlangıçta CLSI, GSBL taramasında 10 mikrogram ( $\mu\text{g}$ ) sefpodoksim diski için zon çapını  $\leq 22$  mm olarak belirlemiştir fakat sefpodoksimin bu zon çapındaki GSBL taramasında spesifitesinin düşük olduğunun anlaşılması üzerine sefpodoksim için zon çapı  $\leq 17$  mm olarak değiştirilmiştir (9).

2) **Dilüsyon yöntemleri** : CLSI, *E.coli* ve *Klebsiella* türleri için dilüsyon yöntemini önermektedir. Seftazidim, aztreonam, sefotaksim ve ya seftriaksonun 1µg/ml, sefpodoksimin 4 µg/ml'lik konsantrasyonları tarama amaçlı kullanılmaktadır. Tarama için birden fazla antibiyotik kullanılması testin duyarlılığını artırır. Bu yöntemle sefotaksim ya da seftriakson için MİK değeri  $\geq 2$  µg/ml, sefpodoksim için 8 µg/ml olması GSBL üretimini düşündürür ve fenotipik doğrulama testleri ile doğrulanmalıdır (9).

3) **Çift disk sinerji testi** : 0.5 McFarland yoğunluğundaki bakteri süspansiyonunun yayıldığı Mueller-Hinton Agar (MHA) plağının ortasına amoksisilin-klavulanik asit (AMC 20/10 µg) yerleştirildikten sonra merkezden merkeze diskler arası uzaklık 20 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO) , sefotaksim (CTX), aztreonam (ATM), veya sefpodoksim (CPD) diskleri yerleştirilir. 37°C'de 18-24 saatlik inkübasyon sonunda sefalosporin ve ATM diski çevresindeki inhibisyon zonunun AMC diskinin doğru genişlemesi veya arada bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması GSBL varlığını gösterir (şekil 3) (77).

Yüksek düzeyde üretilen sefalosporinazlar, diskler arası mesafede standardizasyonun olmaması, TEM ve SHV dışı bazı GSBL'lerdeki klavulanik asit direnci bu yöntemin dezavantajlarıdır (78).

Bu yöntemin sensitivitesi %79-97, spesifitesi ise %94-100'dür. Yalancı negatif sonuçlar SHV-2, SHV-3, ve TEM-12 taşıyan izolatlarda görülmektedir. Teknik olarak basit bir yöntem olması önemli avantajdır (9).



**Şekil 3 : Çift disk sinerji testi (77)**

**4) Klavulanat içeren agarlar :** 4 µg/ml klavulanik asit agara ilave edilerek geniş spektrumlu sefalosporin içeren disklerin inhibisyon zonu artırılır (77).

**5) Üç boyutlu test :** Agar üzerine açılan bir yarık içine bakteri süspansiyonu doldurulur ve yarıktan 3 mm uzağa diskler yerleştirilir. Yarığa bakan kısımda zon çaplarında bozulma ya da daralma, GSBL lehine değerlendirilir. Teknik ve iş yükü olarak diğer testlerden daha zordur (77).

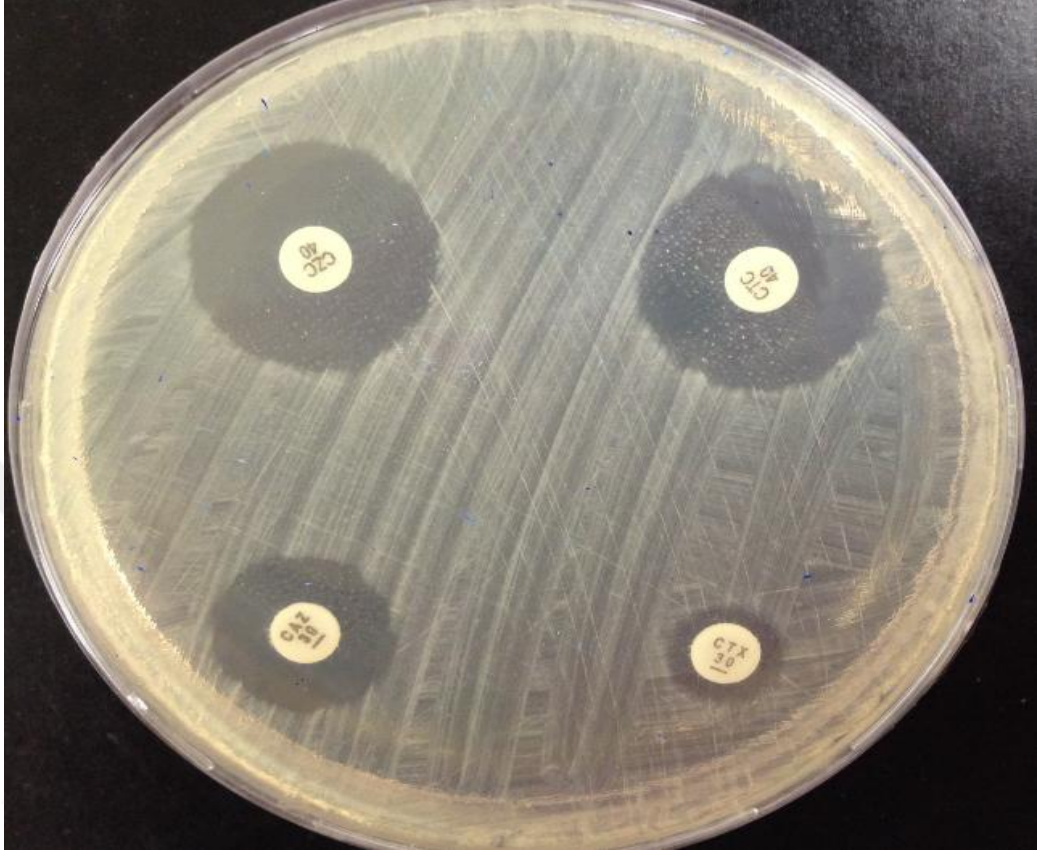
**Tablo 2:** *K.pneumoniae* ve *E.coli* için GSBL saptanmasında tarama testi olarak önerilen MIK ve inhibisyon zon çapları. Kaynak (79)'dan uyarlanmıştır.

Antibiyotik	Zon çapları (mm)		MIK değerleri (µg/ml)	
	Duyarlı suş	GSBL üreten suş	Duyarlı suş	GSBL üreten suş
Sefotaksim 30 µg	≥ 23	≤ 27	≤ 8	≥ 2
Sefpodoksim 10 µg	≥ 21	≤ 17	≤ 8	≥ 2
Seftazidim 30 µg	≥ 18	≤ 22	≤ 8	≥ 2
Seftriakson 30 µg	≥ 21	≤ 25	≤ 8	≥ 2
Aztreonam 30 µg	≥ 22	≤ 27	≤ 8	≥ 2

#### 2.4.2.2 GSBL fenotipik doğrulama testleri

1) **Sefalosporin/Klavulanik asit kombinasyon diskleri** : CLSI, *E.coli* ve *Klebsiella* türleri için sefotaksim (30 µg) ya da seftazidim (30 µg) disklerinin ve bunların klavulanik asitli (10 µg) kombinasyon disklerinin kullanılarak GSBL varlığının doğrulanmasını önermektedir. Tek başına seftazidim ya da sefotaksim içeren diskin zon çapına göre, klavulanik asitle kombinasyon diskinin zon çapında ≥ 5 mm'lik artışın olması GSBL varlığını doğrulamaktadır. Klavulanik asitle kombine ve tek başına sefotaksim ve seftazidim disklerinin her ikisinin kullanılması

önerilmektedir. Tek başına seftazidim kullanılırsa CTX- M üreten organizmalar saptanamayabilir (şekil 4) (9).



**Şekil 4 :** Kombinasyon disk yöntemi

**2) Sıvı mikrodilüsyon :** Seftazidim (0.25-128 µg / ml), seftazidim / klavulanik asit (0.25 / 4-128 / 4 µg / ml), sefotaksim (0.25-64 µg / ml) ve sefotaksim / klavulanik asit (0.25 / 4-64 / 4 µg / ml) kullanılır. Klavulanik asitli sefalosporin MİK değerinde tek başına olan sefalosporin MİK değerine göre  $\geq 3$  dilüsyonluk azalma (8 kat) GSBL varlığını doğrular (9,79).

CLSI'ya göre doğrulama testlerinde pozitiflik olması durumunda tüm sefalosporinler (sefoksitin ve sefotetan gibi sefamisinler hariç) ve aztreonam MİK değerleri duyarlı görünse dahi dirençli olarak rapor edilmelidir (79).

Doğrulama testlerinin yanlış pozitif ve negatiflikleri olabilir. Örneğin SHV-1'e bağlı aşırı üretilen beta-laktamazlara bağlı *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da GSBL olmamasına rağmen GSBL (+)'miş gibi yanlış pozitiflik çıkabilir (9).

#### 2.4.2.3. Ticari yöntemler

**E-test** : Bir ucuna seftazidim (MİK 0.5-32 µg/ml) ve diğer ucuna seftazidim+klavulanat (4 µ /ml) ve sefotaksim ve sefotaksim+klavulanat emdirilmiş plastik şeritler kullanılır. Bu yöntemle GSBL üretimi için hem tarama hem de doğrulama yapılmış olur. Doğrulama testi olarak %87-100 duyarlılık ve %95-100 spesifite gösterir. Klavulanik asit bulunan uçta 8 kat ya da üç dilüsyonluk azalma pozitif olarak değerlendirilir (9).

Bu şeritlerde klavulanik asidin diğer uca difüze olması nedeni ile şeritin ortasında “ hayalet zon “ saptanabilir ve bu görüntü GSBL pozitif olarak kabul edilir (şekil 5) (77).



Şekil 5 : Sefotaksim ve sefotaksim+klavulanik asit E- testinde hayalet zon (77).

#### 2.4.2.4 .Moleküler yöntemler

Fenotipik testler sadece GSBL varlığını ortaya koyarken, moleküler yöntemler GSBL tiplerini belirlemede kullanılan önemli yöntemlerdir (80). Rutin yöntemler olmamakla birlikte ileri araştırmalar için günümüzde kullanılmaktadır.

- 1) **İzoelektrik nokta tayini ( Isoelectric focusing) :** Bu yöntemle sadece enzim ailesi gösterilebilir. GSBL'lerin ilk ortaya çıktığı yıllarda GSBL sayısı az olması nedeni ile yöntem yararlı ve yeterliydi. TEM, SHV, CTX-M ve OXA türü GSBL'lerin sayıca artışı ile birlikte ve izoelektrik noktalarının birbirine yakın olması nedeni ile bu enzim ailesinin belirlenmesi mümkün olmamaya başlamıştır.
- 2) **Oligonükleotid primerlerin kullanıldığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) :** Beta-laktamaz geni için özgül oligonükleotid primerler seçilerek PCR tekniğı ile beta –laktamazın belirlenmesi esasına dayanır. Beta-laktamaz tayininde kullanılan en kolay ve yaygın bir moleküler yöntemdir. Bu yöntemle beta-laktamazın alt tipleri belirlenemez (80).
- 3) **PCR- Restriction fragment length polymorphism ( PCR-RFLP) :** Amplifiye edilmiş PCR ürünleri restriksiyon endonükleazları ile parçalanır ve geriye kalan fragmanlar elektroforezle ayrılır. Beta-laktamaz içindeki nokta mutasyonu saptamaya dayanır. Bu yöntem de sadece GSBL fenotipini ortaya koyar (80).
- 4) **PCR- single strand conformational polymorphism analysis ( PCR-SSCP) :** Özgül lokalizasyonlardaki tek baz mutasyonlarını saptar. Bu yöntemle alt gruplar saptanabilir (80).
- 5) **Ligaz zincir reaksiyonu ( LCR ) :** Hedef deoksiribonükleik asit (DNA) termal döndürücü (cyclers) içinde denatüre edilir ve biotinle işaretli

oligonükleotit primerler ile bağlanarak farklı pozisyonadaki mutasyonlar saptanır.

**6) Nükleotid sekanslama :** Enzimin kesin olarak saptanması için dizi analizi çıkarılır ve böylece farklı enzim tipleri ve mutasyonlar saptanabilir.

**7) Pulsed –field gel electrophoresis ( PFGE) :** Suşlar arasındaki klonal ilişkiyi belirlemek amaçlı kullanılır.

### **2.4.3. GSBL epidemiyolojisi**

GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonlar, tüm dünyada ve ülkemizde mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir sorundur. GSBL enzimi; beta-laktam grubu antibiyotiklerin büyük çoğunluğunun hidrolizine neden olarak tedavide etkisiz olmalarına yol açmaktadır. GSBL'lerin ortaya çıkışından üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve diğer antibiyotiklerin hatalı ve yoğun olarak kullanımı sorumlu tutulmaktadır (75). GSBL direncinin bakteriler arasında transfer edilmesini sağlayan plazmidler çoklu ilaç direnci taşımaktadır. GSBL üreten bakteriler sıklıkla aminoglikozidler, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SXT) ve kinolonlara da direnç göstermektedirler. Tüm bu sorunlar klinisyenlerin tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır.

Bu tip enzimler ilk olarak 1983'de Almanya'da bulunduktan sonra, ilk hastane kaynaklı ilk salgın 1985 yılında Fransa'dan bildirilmiştir (70). Daha sonraki yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve bugün tüm dünyada bu suşlarla meydana gelen infeksiyonlar ve salgınlar rapor edilmektedir (70, 81,84). Türkiye'de GSBL sentezleyen izolatlar ilk kez 1992 yılında bildirilmiştir (21).

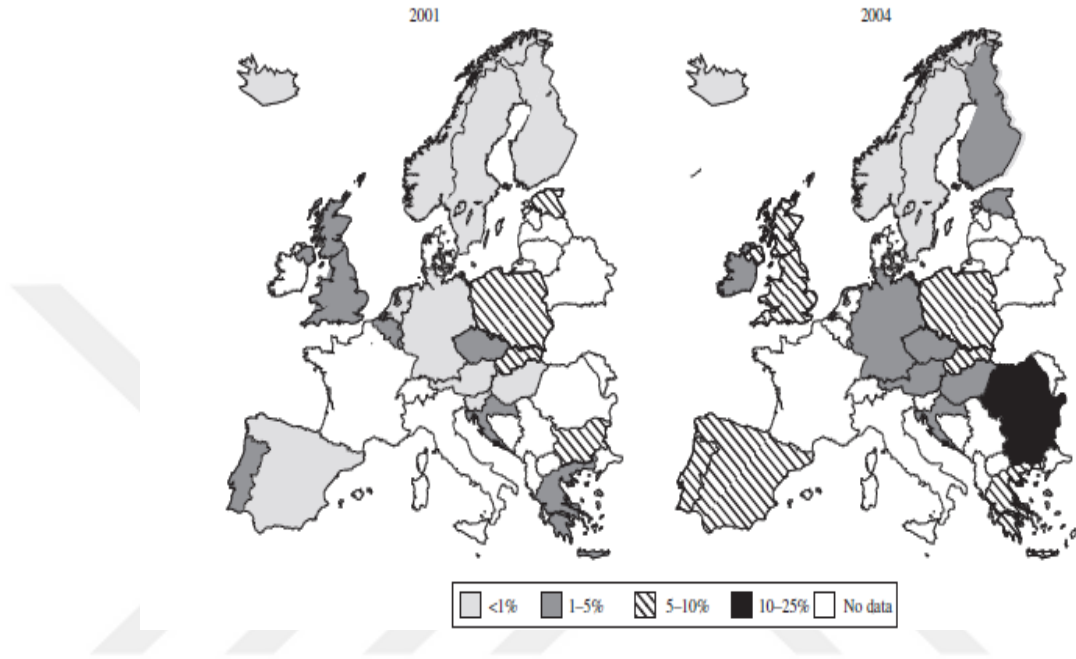
Hastanelerde GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların artışında; hastaların hastanede uzun süre yatmaları, bu hastaların tedavilerinde kullanılan invaziv girişimler, tedavide rasyonel olmayan antibiyotik kullanımı (özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler) ve nozokomiyal bulaş sorumlu tutulmaktadır (85).



GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonlar özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülmekte ve mortaliteyi arttıran önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. *K pneumoniae* en sık GSBL üreten bakteridir ve bunu *E. coli*, *P. mirabilis*, *C. freundii* ve *E. aerogenes* suşları izlemektedir. Nonfermantatif bakteriler de GSBL üretir; *P. aeruginosa* bu grupta bulunan en önemli bakteridir (86). *P. aeruginosa* genellikle OXA tip GSBL salgılar fakat pek çok ülkede ayrıca TEM, SHV ve PER tipi GSBL'ler de tespit edilmiştir (87). Ayrıca dikkat edilmesi gereken önemli bir konu da *Salmonella* spp.'de saptanan GSBL insidansındaki artıştır. Bu organizmalarla gelişen nozokomiyal salgınlar ve sporadik vakalar pek çok Latin Amerika, Afrika, Avrupa ve Asya ülkelerinde belirlenmiştir (88, 89).

GSBL oranları ülkeden ülkeye ve hatta hastaneden hastaneye bile değişkenlik göstermektedir. Bu farklılık lokal epidemiyolojik faktörlere, genel enfeksiyon kontrol önlemlerine ve antibiyotik kullanım politikalarına bağlanmaktadır (90). Winokur ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 12.800 GSBL (+) *E. coli* suşunun dağılımının sırasıyla Latin Amerika (%8,5), Kuzey Pasifik (%7,9), Avrupa (%5,3), Kanada (%4,2) ve ABD (%3,3) şeklinde olduğu görülmüştür (91). *E. coli* suşlarında GSBL üretimi 1995'de % 0,3 iken 2002'de % 4,8'i bulmuştur (5). Direnç gelişimi sadece hastane etkeni suşlarda değil hastane dışından gelen hastalarda da saptanmaktadır. Toplum kökenli ÜSİ'lerde de CTX-M üreten *E. coli* sıklığının neredeyse yarı yarıya artması bu duruma dikkati çekmektedir (5, 91).

**Şekil 6** : Avrupa Antibiyotik Direnci Surveyans Sistemi'nin (EARSS) raporlarına göre hazırlanmış Avrupa ülkelerindeki 2001 ve 2004 yıllarındaki bakteremilerde GSBL üreten *E.coli* prevalansını gösteren harita (92).



Avrupa'da yapılan bir diğer çalışmada nozokomiyal GSBL üreten *E. coli* prevalansı %0.3 (İspanya) ile %7 (İtalya) arasında değişen oranlarda saptanmış, suşların %89'u Güney Avrupa'dan izole edilmiştir (93).

Ülkemizde GSBL dağılımıyla ilgili yapılan birkaç çalışmada; GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. klinik izolatlarının oranları sırasıyla % 0-27 ve %33-86 olarak rapor edilmiştir (94, 95).

Beta -laktamazlar; kromozomal, plazmid ya da transpozon kökenli olabilirler ve kolaylıkla yayılırlar. Bu direnç genlerinin seçilmesi ve yayılmasında en uygun ortam antibiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı merkezlerdir (96). Du ve arkadaşlarının çalışmasında, üçüncü kuşak sefalosporinlerle yapılan tedavinin GSBL üretimi açısından tek bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (97). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardaki infeksiyonların daha çok antibiyotiklere dirençli organizmalara bağlı olduğu belirtilmektedir (96). Vahaboğlu ve

arkadaşlarının çalışmasında GSBL direnci en çok yoğun bakım ünitesinde gözlenmiştir (98). Hastanede yatan hastalarda yapılan invaziv girişimlerin yanı sıra hastalarda kullanılan termometre, oksijen problemleri, ultrason jeli, sabunlar GSBL taşınmasında önemli kaynaklardır. Ayrıca hastane personeli de hastadan hastaya GSBL üreten bakterileri taşımaktadır (99).

#### **2.4.4. GSBL'lerin klinik önemi**

GSBL üreten bakteriler, beta-laktam grubu antibiyotiklerin büyük çoğunluğunu hidrolize ederek etkisiz hale getirirler. Ayrıca GSBL salgılayan mikroorganizmalarda yüksek oranda görülen aminoglikozid, TMP/SMX ve kinolon direnci bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır.

Beta-laktam/ beta-laktamaz inhibitörlerinin GSBL salgılayan bakterilere etkili olduğu in-vivo ve in-vitro çalışmalarda gösterilmiştir (100). Ancak bakterilerde yüksek oranda beta-laktamaz yapımının olması veya diğer beta-laktamazların; özellikle de inhibitör dirençli beta-laktamazların (IRT) veya porin defektinin beraber olması gibi durumlarda bu bakterilerle gelişen infeksiyonlarda beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotikler de etkisiz olabilirler.

Yapılan in-vitro çalışmalarda GSBL üreten bakteriler beta-laktam grubundan bazı antibiyotiklere dirençli olmasına rağmen bazılarında duyarlı gözükülmektedir. TEM ve SHV grubu GSBL üreten suşlar antibiyotik duyarlılık çalışmalarında sefepim ve piperasilin-tazobaktam duyarlı olarak saptanabilmektedir. Fakat test edilen inokulum  $10^5$ 'den  $10^7$ 'ye değiştirildiğinde direnç saptanmaktadır. Sefepim artan beta-laktamaz yoğunluğu karşısında inokulum etkisine maruz kalarak inaktive edilmektedir. Bu nedenle ciddi sistemik infeksiyonlarda bakteri yoğunluğunun bu düzeye çıkabilmesi nedeniyle bu antibiyotikle tedavi başarısızlığa neden olabilmektedir (101).

GSBL üreten suşların, sefamisinlere (sefoksitin ve sefotetan) ve karbapenemlere duyarlı olduğu ve inokulum etkisinden etkilenmedikleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9). Ancak bu suşların aynı zamanda sefamisinleri hidroliz eden plazmid aracılı AmpC tipi beta-laktamazları da sık olarak

bulundurdukları belirlenmiştir. Tedavi esnasında porin defekti olan *K. pneumoniae* mutantlarının gelişimi de tanımlandığından bu antibiyotiklerin tedavide kullanımı oldukça sınırlıdır (102,103).

Çok merkezli prospektif bir çalışmada, GSBL sentezleyen *K.pneumoniae* ile gelişen bakteremilerde antibiyotik seçiminin çok önemli olduğu ve baktereminin başlangıcından itibaren ilk beş gün içinde başlanan karbapenem tedavisinin in vitro olarak aktif görünen diğer antibiyotiklere kıyasla mortaliteyi önemli oranda azalttığı saptanmıştır (104). Bir diğer araştırmada ise GSBL üreten *K.pneumoniae* ve *E.coli* bakteremilerinde sefalosporin kullanıldığında tedavi başarısının düşük olduğu ve etkili antibiyotiklerin karbapenemler olduğu gözlenmiştir (105).

Antimikrobiyal ilaçlara karşı geniş bir direnç spektrumuna neden olan GSBL üretimi, tedavide kullanılacak antibiyotiklerin sayısını kısıtlamaktadır.

#### **2.4.5 GSBL ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonları**

ÜSİ, piyüri ve klinik semptomlar eşliğinde böbrek, toplayıcı sistem ve mesanede enfeksiyonun varlığı olarak tanımlanır (106). Günümüzde tüm yaş gruplarında gerek hastane ortamında gerekse hastane dışında hekimlerin en sık karşılaştıkları bakteriyel enfeksiyonlardır (107). Yalnızca alt üriner sistem tutulumu olabileceği gibi hem üst hem alt üriner sistem tutulumu birlikte görülebilir (108).

##### **2.4.5.1 Sınıflandırma**

ÜSİ’de sınıflama tutulum yerlerine göre ve klinik olarak Infectious Diseases Society of America (IDSA) protokollerine göre 5 grupta yapılmaktadır:

- 1-Kadınlarda alt üriner sistem-akut komplike olmayan ÜSİ
- 2-Akut komplike olmayan pyelonefrit

3-Komplike ÜSİ ve erkeklerde ÜSİ

4-Asemptomatik bakteriüri

5-Tekrarlayan ÜSİ

ÜSİ üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel anormallikleri dışında erkeklerde sık değildir. 2-13 yaşlar arasında kız çocuklarda da sık rastlanmaz. Genç kadın ve erişkinlerde akut komplike olmayan sistit, akut komplike olmayan pyelonefrit ya da tekrarlayan ÜSİ olarak kendini gösterir.

Komplike ÜSİ daha çok nozokomiyal infeksiyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Kateter ilişkili infeksiyonlar bunun en sık örneğidir (108). Bu infeksiyonlar aynı zamanda dirençli mikroorganizmalar içinde önemli bir rezervuar olarak rol oynarlar. Komplike ÜSİ hastane infeksiyonları yanında toplum kökenli infeksiyonlarda da anatomik ve/veya fonksiyonel üriner sistem patolojileri ya da diğer risk faktörleri olanlarda rastlanmaktadır.

#### **2.4.5.2 Patogenez**

ÜSİ’de etken mikroorganizma, infeksiyon bölgesine bir çok yolla ulaşabilir. En önemli yol asendan yoldur. *Enterobacteriaceae* üyeleri bu yolla üriner sisteme ulaşırlar. Patogenezdeki kritik basamak ise gastrointestinal sistem, perine ve periüretal bölgenin kolonizasyonudur. ÜSİ gelişiminde bakteriyel virülans faktörleri de önemli yer tutar. Bu faktörler; hareketlilik, endotoksin, üreaz yapımı ve bakteriyel yapışma gibi özelliklerdir. Virülansı belirleyen en önemli faktörler bakteriyel yapışma ve invazyon yeteneğidir. Özellikle ÜSİ’de izole edilen *E. coli* suşları üzerinde yapılan çalışmalarda, üroepitelyuma ve vajen epiteline yapışmayı sağlayan fimbrialar (P fimbria, Tip 1 fimbria), fimbrial adezinler (pap, sfa), non-fimbrial adezinler (AFA, AT ailesi, K-12, Ag43a), toksinler (LT toksin, ST toksin, shiga toksin, endotoksin), sideroforlar, polisakkarit kılıf ve invazinler (hemolizin, shigella-benzeri invazinler) etiyopatogenezin bir parçası olarak kabul edilmiştir (109). Üropatojenik *E. coli* suşlarında virülansla ilişkili tespit edilen genler ise papA, papC, sfaloc, afa/draBC, intA ve kpsMTII gibi genleridir (110). Toplum kökenli bakteremilerde ve komplike ÜSİ’lerde etken *E. coli* suşlarında virülansdan sorumlu bu genlerin daha çok filogenetik grup B2 ve D grubuna ait olduğu ve bu suşlarda

CTX-M enziminin sıklıkla birlikteliği bir çok çalışmada gösterilmeye çalışılmıştır (111, 112).

### 2.4.5.3 Risk faktörleri

**1) Hastane kökenli GSBL'ler için risk faktörleri :** GSBL olduğu doğrulanmış bir suşla oluşan infeksiyonda, antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına bakılmaksızın tüm geniş spektrumlu beta-laktam grubu antibiyotiklere ( penisilinler, sefalosporinler ve aztreonam) dirençli olduğu kabul edilmelidir (63).

Enzimi kodlayan plazmidler, beta-laktam antibiyotikler dışındaki antibiyotiklere de direnç taşınmasında etkilidir. Aminoglikozidler, kinolonlar, tetrasiklin ve TMP/SMX 'e direnç GSBL ile birliktelik gösterebilmektedir (113).

GSBL sıklığı dünya çapında da gittikçe artmaktadır ve özellikle yoğun bakım üniteleri (YBÜ) başta olmak üzere önemli sorun oluşturmaktadır (59).

Hastane kökenli GSBL'lerin neden olduğu infeksiyonlar komplike ve kısıtlı tedavi seçeneklerine neden olmakla birlikte hastanede kalış süresi ve mortaliteyi de arttırmaktadır (114).

- Son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı (üçüncü kuşak sefalosporin, TMP/SMZ, kinolon ya da çoklu antibiyotik kullanımı),
- Uzun süre hastanede yatma,
- Yoğun bakım ya da yeni doğan yoğun bakım ünitesinde kalma,
- Bakımevinde kalıyor olma,
- İleri yaş,
- Düşük doğum ağırlığı,
- Uygun tedavinin gecikmesi,
- Üriner kateter, santral venöz kateter, arteriyel kateter, biliyer drenaj gibi kateterlerin varlığı,
- Gastrostomi, jejunostomi ve ya trakeostomi,
- Dekübit ülseri,
- Endotrakeal ya da nazogastrik tüp,
- Entübasyon ve mekanik ventilasyon,

- Malignite ve kalp yetmezliği gibi altta yatan ciddi hastalık varlığı,
- Acil abdominal cerrahi gibi nedenler hastane kökenli GSBL üreten patojenlere bağlı gelişen enfeksiyon ya da kolonizasyon için risk faktörü olarak saptanmışlardır (59, 75, 115).

**2) Toplum kökenli GSBL'ler için risk faktörleri :** Genellikle nozokomiyal enfeksiyon olarak karşımıza çıkan GSBL (+) mikroorganizmalarla meydana gelen enfeksiyonlar son yıllarda toplum kökenli olarak karşımıza çıkmaktadır.

Toplum kökenli GSBL üreten izolatlar ilk kez 1998 yılında İrlanda'da yaşlı bir hastanın idrarında izole edilen *E.coli*'de belirlenen nalidiksik asit dirençli GSBL'dir. Fakat enzim tipi belirlenememiştir. Hastanede yatış öyküsü olmayan bu hastanın risk faktörü yakın zamandaki çoklu antibiyotik kullanımı olarak belirlenmiştir (65). Son yıllarda yapılan vaka kontrol çalışmalarında toplum kökenli izolatlarda GSBL (+) *E.coli* suşları için risk faktörleri:

- Diabetes mellitus,
- Antibiyotik kullanım öyküsü (kinolon, üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı gibi),
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyon öyküsü,
- Hastanede yatış öyküsü,
- 60 yaş üzeri olma,
- Hayvanlarda antibiyotik kullanımı olarak belirlenmiştir (115).

GSBL üreten *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonların incelendiği üç büyük vaka-kontrol çalışmasında ise bu hastalarda GSBL üretimi için ortak risk faktörleri; önceden antibiyotik kullanımı (kinolon ve sefalosporin gibi) olarak belirlenmiştir (4,116, 117). Colodner ve Rodriguez-Bano yaptıkları çalışmada ayrıca daha önceden hastanede yatmış olmayı GSBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar için risk faktörü olarak saptamışlardır (4, 116).

İspanya'da yapılan vaka-kontrol çalışmasında; hastanede yatmamış 49 hastada GSBL üreten *E. coli* ile meydana gelen enfeksiyonların klinik verileri ve epidemiyolojisi tanımlanmıştır. Hastaların büyük kısmında üriner sistem enfeksiyonu bulunmakta ve bu çalışmadaki risk faktörleri; diyabet, önceden florokinolon

kullanımı, tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu ve önceden hastaneden yatmış olmak olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en sık GSBL tipi (%64) CTX-M-9 olarak belirlenmiştir (4).

Koçoğlu ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada toplum kökenli ÜSİ etkeni *E. coli* suşlarında GSBL sıklığı %3.4 olarak tespit edilmiştir (118).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada ÜSİ tanısı almış 3108 hastanın idrar kültürü izolatlarının 82'si toplum kökenli *E. coli* (%2.6) izolatı olup bu izolatların %21'inde GSBL üretimi saptanmıştır. Toplum kökenli *E. coli* izolatlarının %53'ünde CTX-M-15 üretimi bulunmuştur (119).

Son yıllarda dünyada GSBL üreten bakterilerin durumu dramatik olarak değişmiş olup GSBL üretimi en sık toplum kökenli suşlarda *E. coli*'de olmaktadır ve CTX-M enzimi yaygın olarak üretilmektedir. Bu izolatlar başlıca toplumdaki gelen üriner sistem infeksiyonu olan hastalardan izole edilmektedir. Ayrıca toplumda evde hemşire bakımı alan ve sağlık bakımı ile ilişkisi olan kişilerde de GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonların sıklığı artmaktadır. Bu infeksiyonların tedavisindeki güçlükler nedeniyle toplum kökenli GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonların epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için birçok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

#### 2.4.5.4 Tedavi

GSBL üreten suşlar doğal olarak penisilinlere, sefalosporinlere (sefamisinler hariç), monobaktam ve aztreonama dirençlidirler. Bu antibiyotik dirençlerini taşıyan plazmidler eş zamanlı olarak TMP/SMX, kinolonlar ve aminoglikozidlere karşı da direnç taşımaktadırlar. Bir çok çalışmada da çoklu ilaç dirençli (multidrug resistant-MDR; TMP/SMX, aminoglikozid ve kinolon direncinin bulunması) *E. coli* ve *K. pneumoniae* spp. suşları tespit edilmiştir (120). GSBL üreten mikroorganizmalar bu ajanlara in vitro hassas gözükebilir ancak in vivo dirençli kabul edilmektedirler.

**Sefalosporinler :** Sefalosporinlerle ilgili yapılan çalışmalarda in vitro etkinlik ve klinik sonuçları değerlendirildiğinde seftazidim/sefepim ve karbapenem kullanımı açısından gruplar arasında fark bulunmamış ancak mikrobiyolojik sonuçları açısından karbapenem grupları daha üstün bulunmuştur (121,122). TEM ve SHV tip



GSBL'ler sefepime hassas gözüke bile inokulum etkisiyle dirençleri artabilir. Bu nedenlerle GSBL etken ÜSİ'de pek tercih edilmeyen ajanlardır.

**Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları :** GSBL enzimleri genellikle, klavulonik asit, sulbaktam ve tazobaktam ile inhibe olurlar. In vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinin GSBL üreten mikroorganizmalara karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Mikroorganizmalarda yüksek oranda yapılan beta laktamaz enzimi, diğer beta laktamazların (özellikle inhibitor dirençli beta laktamazların) yapılması veya porin defekti olması gibi durumlarda etkisiz kalabilirler. AmpC gibi indüklenebilir beta laktamazlara beta laktamaz inhibitörleri etkili değildir. Klavulonik asit ise beta laktamaz indüksiyonuna neden olabilir. GSBL'lere karşı en etkili beta-laktamaz inhibitörü tazobaktamdır. Ciddi sistemik infeksiyonlarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitor kombinasyonlarının aminoglikozidlerle birlikte kullanılması tedavi başarısını arttıran etkenlerdendir (85).

**Aminoglikozitler:** Aminoglikozidler GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşabilen infeksiyonların tedavisinde kullanılabilirler. GSBL taşıyan plazmidler aminoglikozid direnç genlerini de taşıyabildikleri için sıklıkla aminoglikozidlere de dirençlidirler (59).

**Kinolonlar :** Kinolonlar, GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerdir. Bununla birlikte GSBL direnci ve kinolon direncinin birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Bunun nedeni hedef enzimlerdeki değişiklikler veya hedef enzime girişte bozulmadır. Bu direnç kromozomal mutasyon ile gerçekleşir. Kinolonların pMG 252 plazmidini ile çoğul ilaç direnci taşıdığı gösterilmiştir. GSBL pozitif suşlarda %10-40 arasında değişen kinolon direncinin görülmesi, kinolonların kullanımını kısıtlamaktadır (59,85).

**Karbapenemler :** GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotiklerdir. Tedavide tek başına kullanılabilirler (59, 85). Avrupa ve Amerika'da The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) surveyans programı sonuçlarında, karbapenemlerin GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* türlerine karşı yüksek etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur (94).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da gram-negatif izolatlar içerisinde karbapenemlerin en yüksek etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.

**Tigesiklin :** Yapılan birçok yeni çalışmada GSBL üreten *E. coli* suşlarında tigesiklinin etkin olduğu gösterilmiştir ancak ÜSİ’de kullanımı için gerekli farmakodinamik ve farmakokinetik parametreler ile ilgili bilgiler henüz çok sınırlıdır (123).

**Tablo 3:** GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda tedavi seçimi. Kaynak (85)’den uyarlanmıştır.

Enfeksiyon	Tedavi seçimi	İkinci seçenek tedavi
ÜSİ	Kinolonlar*	Amoksisilin/klavulanat
Bakteremi	Karbapenemler	Kinolonlar*
Hastane kökenli pnömoni	Karbapenemler	Kinolonlar*
Batın içi enfeksiyon	Karbapenemler	Kinolonlar*+ metranidazol
Menejit	Meropenem	İntratekal polimiksin B

\*Etkin kinolona duyarlı ise

#### 2.4.6 Fekal taşıyıcılık

Kolonun florası patojenik mikroorganizmaların kolonizasyonunu inhibe eden en önemli konak savunma mekanizmasıdır. Bu savunma mekanizması ‘kolonizasyon direnci’ olarak adlandırılır, ekzojen patojenlerin kolonizasyonunu ve endojen patojenlerin çoğalmasını önlemeye katkıda bulunur (124). Hastanelerdeki selektif antibiyotik baskısı dirençli bakteri taşıyıcılığını ve bu bakterilerin neden olduğu fırsatçı enfeksiyonları arttırmaktadır (125). Antibiyotik kullanımı doğrudan antibiyotik direnç mekanizmalarının gelişimine genellikle neden olmaz; antibiyotik tedavisi mikrofloranın inhibisyonuna neden olarak antibiyotik dirençli gram-negatif bakterilerin çoğalmasına ve bu bakterilerin florada seçilmesine katkıda bulunur. Daha sonra da enterik florada kolonize olan bu mikroorganizmalar çeşitli bulaş yollarıyla enfeksiyonlara neden olur. GSBL üreten bakterilerle kolonize hastalardan diğer hastalara bulaşta en iyi bilinen yol sağlık personelinin elleridir.

Antibiyotik dirençli bakteri bulunduran taşıyıcıların sadece hasta popülasyonu içinde değil sağlıklı kişilerde de saptanması önemlidir (15). Dirençli bakterilerin transferi insanda insana ya da çevreden insana olabilmektedir ve bunun sonucunda da toplumda kolonize kişilerin oranı giderek artmaktadır (126). Hastanede bu dirençli bakterilerle kolonize olan hastalar diğer hastaların infeksiyon riskini arttırmaktadır (125). Ayrıca GSBL kolonizasyonu uzun süre devam ettiği için hastaneden taburcu olan kolonize hastalar bu bakterilerin topluma yayılmasına da neden olmaktadır.

GSBL salgılayan bakterilerle oluşan infeksiyonlar için ilk aşama genellikle gastrointestinal sistem kolonizasyonudur (14) ve bu yüzden fekal kolonizasyon üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Daha önceleri hastane kaynaklı GSBL üreten bakterilerin fekal kolonizasyonundan söz edilirken günümüzde toplumda GSBL üreten bakterilerin fekal kolonizasyonundaki artış bildirilmektedir. Bir çalışmada 1991 yılında GSBL üreten bakterilerin fekal kolonizasyon oranı % 0.3 saptanırken 2003 yılında bu oranın % 5.5'e yükseldiği belirlenmiştir (127). Ülkemizden yapılan bir çalışmada da ayaktan hastalarda dışkıda GSBL pozitiflik oranı %15.2 olarak bulunmuştur (14).

İsrail'den yapılan bir çalışmada hastaneye başvuran 241 hastanın 26'sının (%10.8) GSBL üreten bakteri ile fekal kolonizasyonu olduğu belirlenmiştir. Yapılan çoklu değişken analizde; yetersiz fonksiyonel durum, antimikrobiyal ilaç kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı ve histamin reseptör antagonisti kullanımı risk faktörü olarak saptanmıştır (16).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada; ayaktan hastalarda fekal kolonizasyon için tek bağımsız risk faktörü olarak yakın zamanda antibiyotik kullanımı bulunmuştur (14).

İspanya'dan yapılan bir çalışmada; GSBL salgılayan bakterilerin neden olduğu toplum kökenli infeksiyonu olan hastaların %70'inde ve bu hastaların ev içi temasta bulunduğu kişilerin %16.7'sinde GSBL salgılayan bakterilerle fekal kolonizasyon saptanmıştır (128). Bu çalışma bize kişiden kişiye temasın GSBL üreten bakterilerde fekal kolonizasyondaki önemini göstermiştir.

GSBL fekal kolonizasyonu olan hastaların saptanması bu hastalarda gelişen infeksiyonların tedavisinde yol gösterici olacaktır.

GSBL fekal kolonizasyona neden olan risk faktörlerinin bilinmesi ise; bu konuda gerekli önlemlerin alınmasına olanak sağlayarak gerek hastane kaynaklı gerekse toplum kökenli infeksiyonların gelişmesini önlemede katkı sağlayabilir.



### **3.GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1 Hastaların seçimi**

Çalışma prospektif bir çalışma olarak planlandı. Mayıs 2011-Haziran 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine ÜSİ tanısı ile başvurup yatırılan ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kliniklerinden herhangi birisinde (yoğun bakım ünitesi (YBÜ) haricinde ) yatmakta olup, Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre hastane enfeksiyonu tanısı alan, idrar kültüründe GSBL üreten *E.coli* izole edilen, 18-79 yaş aralığında 64 hasta çalışmaya alındı. Etik kurul tarafından 27.12.2010 tarihinde , 2010/19 proje numarası ile onaylandı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam belgesi alındı.

#### **3.2 Hasta verilerinin toplanması**

ÜSİ tanısı alan, idrar kültüründe GSBL sentezleyen *E.coli* üreyen hastaların yaşı, cinsiyeti, yattığı ünite, altta yatan hastalığı (diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, benign prostat hiperplazisi, nefrolitiazis), son üç ayda hastanede yatış veya son üç ayda en az 48 saat süreyle antibiyotik kullanma hikayesi, son üç ayda bir haftadan uzun idrar sondası veya diğer kateterlerinin (üreteral stent, nefrostomi, sistostomi kateteri) bulunması, üriner anormallik (fonksiyonel, anatomik ya da renal), tekrarlayan ÜSİ geçirme hikayesi ( son bir yılda üçten fazla yada son altı ayda en az iki atak), son bir yılda cerrahi operasyon geçirme hikayesi ( ürolojik, jinekolojik ya da diğer cerrahiler), son bir yılda girişim hikayesi (ürolojik, gastroenterolojik, jinekolojik ya da diğer girişimler), semptomları (dizüri, idrara sıkışma, pollaküri, suprapubik hassasiyet, yan ağrısı,ateş, bulantı, kusma) gibi veriler hazırlanan hasta formlarına kaydedildi (Ek 1).

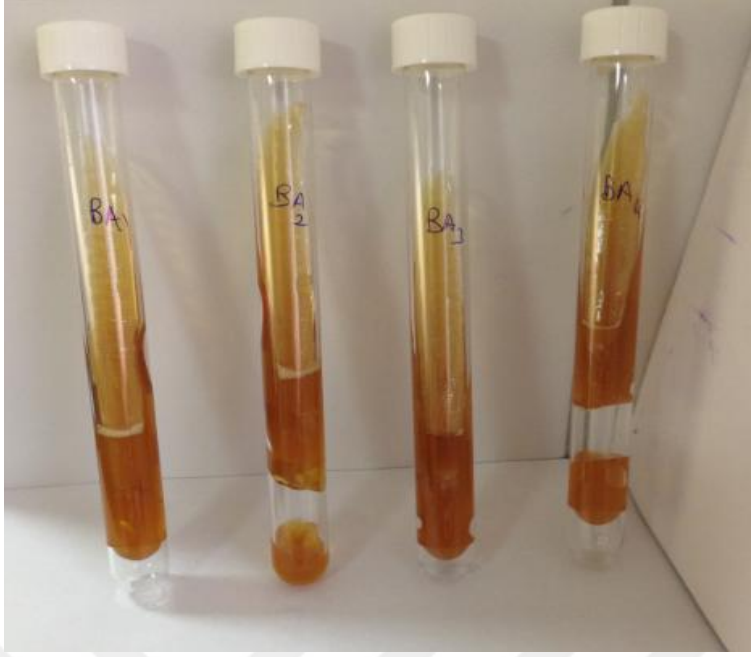
Çalışmaya; bilgilendirilmiş yazılı onam belgesini doldurmayan, 18 yaş altı-79 yaş üzeri olan ve YBÜ’de yatmakta olan hastalar dahil edilmedi.

### 3.3 Çalışmaya alınan örneklerin toplanması

Mayıs 2011-Haziran 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine ÜSİ tanısı ile başvurup kliniklere yatırılan , idrar kültüründe GSBL üreten *E.coli* izole edilen, 18-79 yaş aralığında 47 hasta ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kliniklerinden herhangi birisinde (acil servis ve YBÜ haricinde ) yatmakta olup, CDC kriterlerine göre hastane enfeksiyonu tanısı alan, idrar kültüründe GSBL üreten *E.coli* izole edilen, 18-79 yaş aralığında 17 hasta olmak üzere toplam 64 hastadan; ÜSİ tanısının konulup, henüz antibiyotik başlanmadan önce (0. Gün) ve antibiyotik başlandıktan sonraki üç, beş ve yedinci günler olmak üzere toplam dört dışkı kültürü ya da rektal sürüntü kültürü alındı. Hastaların daha önceden alınmış olup, GSBL üreten *E. coli* olarak tanımlanan idrar izolatları EMB (Salubris, Türkiye) agara tekrar pasajlanarak canlandırıldı ve %15 gliserol içeren Triptik Soy Buyyon (TSB) (Merck, Almanya) besiyerine konularak, çalışmaya alınana kadar -80 °C’de saklandı.

### 3.4 Enterik bakterilerin tanımlanması

Hastalardan sıfır, üç, beş ve yedinci günlerde alınan dışkı ya da rektal sürüntü örnekleri 1µg/mL sefotaksim (CTX) içeren EMB agara, 1µg/mL seftazidim (CAZ) içeren EMB agara ve üreme kontrolü amacı ile antibiyotiksiz EMB agara ekildi. Plaklar 24-48 saat boyunca 37°C’lik etüvde normal atmosfer basıncında inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında CAZ ve CTX’li besiyerinde *Enterobacteriaceae* ailesine ait üreyen bakteriler antibiyotiksiz EMB agara pasajlanarak 24 saat inkübe edildi ve daha sonra üreyen bakterileri tanımlamak üzere üç şeker, triptofandan indol oluşturma, Metil kırmızısı, Voges-Proskauer ve sitrat testi (IMVIC) yapıldı. Üreme özelliklerine göre *E. Coli* olarak belirlenen suşlar çalışmaya alındı (şekil 7,8).



**Şekil 7:** Üç şekerli demir (TSI) besiyerinde üreyen *E.coli*.



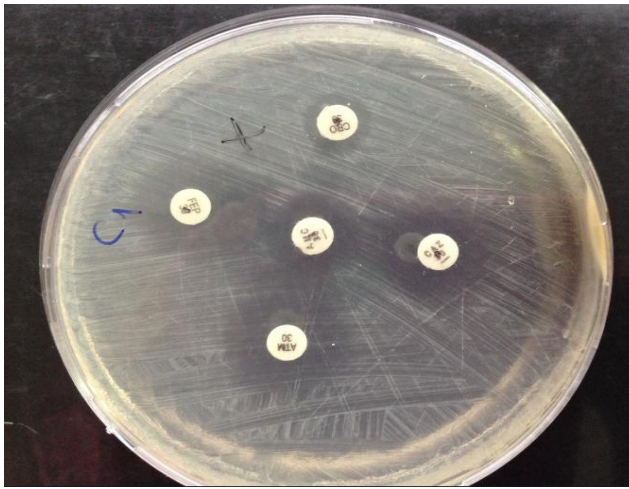
**Şekil 8:** SIM besiyerinde üreyen hareket (+) ve Indol (+) *E.coli*.

### 3.5 GSBL enziminin araştırılması

GSBL taşıyan kökenlerin tespiti için CLSI (79) tarafından önerilen şekilde fenotipik doğrulama testlerinden çift disk sinerji testi ve kombinasyon disk yöntemi uygulandı.

#### 3.5.1 Çift disk sinerji yöntemi

EMB plaklarında üremiş olan kolonilerden bir miktar alınarak steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland standart bulanıklıkta olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu steril eküvyon yardımıyla 4 mm kalınlığında hazırlanan Mueller Hinton agar (MHA) (Oxoid, İngiltere) yüzeyine inoküle edildi. Ortaya amoksisilin-klavulanik asit (20/10 µg) (AMC) diski; çevresine merkezden merkeze 20 mm olacak şekilde CAZ(30 µg), seftriakson (30 µg) (CRO), sefepim (30 µg) (FEP) ve aztreonam (30 µg) (ATN) diskleri dispenser ile yerleştirildi. Hazırlanan plaklar 37 °C'de 18- 20 saat süre ile inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda besiyerleri incelendi ve CLSI (79) kriterlerine göre yorumlandı. ATN, CTX, CRO, ve CAZ'a ait inhibisyon zonlarının AMC diski karşısında bozularak genişlemesi, arada hayali bir zon oluşması ya da iki inhibisyon zonu arasındaki bakteri üreyen alanda üreme olmayan bir bölgenin görülmesi durumunda o suşun GSBL ürettiğine karar verildi. Çalışmada *E.coli* ATCC 25922 suşu kontrol suş olarak kullanıldı (şekil 9).

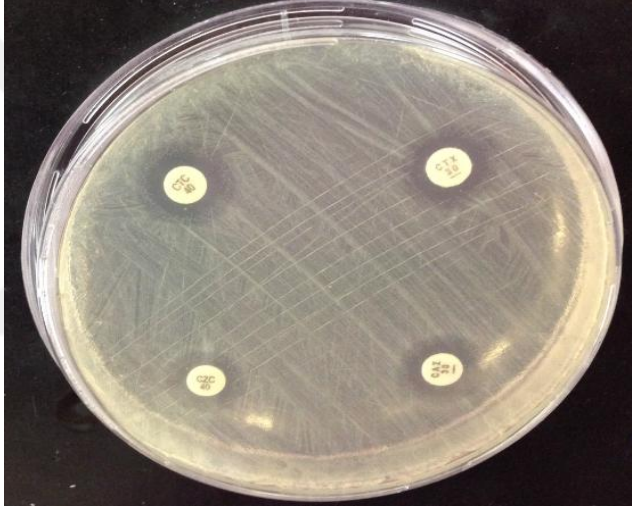


**Şekil 9:** Çift disk sinerji yöntemi ile GSBL ürettiği gösterilen *E.coli*.



### 3.5.2 Kombinasyon disk yöntemi

0.5 Mc Farland standart bulanıklıkta olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu 4 mm kalınlığındaki MHA yüzeyine ekilerek üzerine CAZ (30µg), seftazidim/klavulanik asit (30/10 µg) (CZC) ve CTX (30 µg), sefotaksim/klavulanik asit (30/10 µg) (CTC) diskleri dispenser ile yerleştirildi. 35±2°C’de 18-20 saat inkübasyondan sonra sonuçlar değerlendirilmiştir. CZC ve CTC kombinasyonlarının zon çaplarının tek başına CAZ ve CTX ile oluşan zon çaplarına göre 5 mm ya da daha büyük olması GSBL (+) olarak değerlendirildi (şekil 10a ve 10b).



**Şekil 10a :** Kombinasyon disk yöntemi ile GSBL (-) olduğu gösterilen *E.coli*.



**Şekil 10b:** Kombinasyon disk yöntemi ile GSBL (+) olduğu gösterilen *E.coli*.

### 3.6 Fekal kolonizasyon

ÜSİ tanısıyla çeşitli kliniklere yatırılan ya da yatışı sırasında herhangi bir günde ÜSİ tanısı alan hastalardan antibiyotik başlanmadan önce (0. Gün) ve başlandıktan sonraki üç, beş ve yedinci günlerde alınan dışkı ya da rektal sürüntü kültürlerinin tümünde GSBL üreten *E.coli* saptanması fekal kolonizasyon olarak tanımlandı.

### 3.7 Moleküler analiz

#### 3.7.1 Deoksiribonükleik Asit (DNA) izolasyonu

DNA izolasyonu için tek koloni düşürme yöntemi ile elde edilen bir koloni, aseptik şartlar altında mikrosantrifüj tüpü içerisindeki 1 ml Luria-Bertani Buyyon (LB) besiyerine ekilerek  $37 \pm 2$  °C'de,  $18 \pm 2$  saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda, 10 dakika 14000 rpm devirde pelet elde edilerek santrifüj sonrası üst sıvı mikropipet ile pelet oynatılmadan çekilerek yerine 200 µl steril saf su eklendi. Tüp içerisinde pipetaj yapılarak, pelet çözülmesi sağlandı. Çözülen pelet kuru ısıtıcı bloğu (Eppendorff, Almanya) içerisine alınarak, 97°C'de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sırasında belirli aralıklar ile vortekslenerek ısının dağılması sağlandı. Süre sonunda mikrosantrifüj tüpleri buz üzerine alındı. Buz üzerinde 1 dakika inkübe edildikten sonra, 1 dakika 14000 rpm'de tekrar santrifüjlendi. Elde edilen üst sıvı, steril bir mikrosantrifüj tüpüne alındı ve elde edilen DNA, kullanılıncaya kadar -20 °C'de saklandı.

#### 3.7.2 ERIC PCR yöntemi ile moleküler tiplendirme

İzole edilen bakteri DNA'larına Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus Sequences (ERIC) PCR yöntemi kullanılarak genotipleme yapıldı. ERIC-PCR'da ERIC-1 (ATGTAAGCTCCTGGGGATTAC) ve ERIC-2 (AAGTAAGTGAAGTGGGGTGAGCG) primerleri daha önceki bir çalışmadan alındı. (129). Liyofilize halde gelen her bir primer dizisi (Qiagen, Almanya), firmanın

önerdiği miktarda steril saf su ilave edilerek sulandırılarak 100 µM'lık stok primer çözeltileri elde edildi.

Kullanılan PCR karışımı toplam 25 µl'lik tepkime için hesaplandı. Taq DNA Polimeraz ve dNTP konsantrasyonları optimize edildi. Tepkimede 10X Hot Start Buffer (Thermo Scientific, ABD), MgCl<sub>2</sub> (Thermo Scientific, ABD), dNTP (Thermo Scientific, ABD) Maxima Hot Start Taq DNA Polimerase (Thermo Scientific, ABD), primer çiftleri ve kalıp DNA kullanıldı.

**Tablo 4:** Filogenetik gruplama için yapılan PCR' da kullanılan konsantrasyonlar.

Reaktifler	Stok Konsantrasyon	Her örnek için	Çalışma Konsantrasyonu
Hot Start Tampon (10X)	10 X	2.5 µl	1.0 X
MgCl <sub>2</sub>	25 mM	4.0 µl	4.0 mM
dNTP karışımı	2.5mM	2.0 µl	0.2 mM
Hot Start Taq DNA Polimeraz	5 U/ µl	0.25 µl	1.25 U
ERIC-1 Primer	10 µM	1 µl	0.4 µM
ERIC-2 Primer	10 µM	1 µl	0.4 µM
Steril Saf Su	-	11.75 µl	-
<b>Toplam</b>		23 µl	

Steril 200 µl'lik mikrosantrifüj tüpleri etiketlenerek içine 23 µl'lik PCR karışımı ilave edildi ve karışımın üzerine kalıp DNA konuldu. *E. coli* ATCC 25922'nin DNA'sı da diğer örneklerle beraber izole edildi.

Tepkime iCycler (BioRad, ABD) termal cyclerda gerçekleştirilmiştir. Döngüler sırası ile 95 °C' de 5 dakika aktivasyon; 35 siklus 94 °C' de 30 saniye denatürasyon, 50 °C' de 30 saniye annealing, 72 °C' de 4 dakika uzama, 72 °C' de 10 dakika son uzama, 4 °C' de sınırsız bekletme şeklinde optimize edilmiştir.

Oluşan ürünlerin gözlemlenmesi için yatay jel elektroforezi kullanılmıştır, elektroforez için Tris – Borik asit – EDTA (TBE) tamponu içerisinde %2'lik agaroz jel hazırlanmıştır. Temiz bir erlen içerisinde 25 ml 0.5X TBE tamponu içerisine 0.6 g agaroz (AppliChem, Almanya) ilave edilmiştir. Üzerine, 30 ml'ye tamamlanacak şekilde 0.5X TBE tamponu ilave edilmiştir. Mikrodalga fırında agaroz tamamen eriyinceye kadar ısıtılmıştır. Işığı kıran parçacık görülmediği zaman ısıtma işlemine son verilmiştir.

Jel sıcaklığı yaklaşık 50 – 55 °C' ye düştüğünde, içerisine 10 mg/ml' lik stok Etidyum Bromür solüsyonundan % 0.5 µg/ml olacak şekilde ilave edilmiştir. Elektroforez yatağına taraklar takılmış, agaroz polimerize olmadan elektroforez yatağına alınmış ve yaklaşık 30 dakika polimerizasyona bırakılmıştır.

Polimerizasyon sonunda taraklar çıkarılmış, jel yatak ile birlikte tanka (Thermo Scientific, ABD) alınmıştır.

Jelin üzeri kapanacak şekilde 0.5X TBE tamponu ilave edilmiştir. Yükleme için, plastik petri kutusunda her örnek ve kontroller 6X DNA Loading Dye (Thermo Scientific, ABD) ile PCR ürünü karıştırılmıştır. Karıştırma oranı 1 µl boyaya 5 µl üründür. Ardından boya ile stok halinde karıştırılmış GeneRuler 50 bp DNA Ladder (Thermo Scientific, ABD) ilk ve son kuyucuklara yüklenmiştir. 7 V/cm ile 2 saatte elektroforez gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, GeneLine ImageSCI (Spectronics Corp., ABD) jel görüntüleme sisteminde değerlendirilmiştir.

### **3.8 İstatistiksel analiz**

Hasta verilerinin değerlendirilmesinde 'SPSS Statistics 21.0 for Windows Student Version' istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Analitik karışlaştırmalar için ki-kare ve trend ki -kare testleri kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri

Mayıs 2011-Haziran 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine ÜSİ tanısı ile başvurup kliniklere yatırılan , idrar kültüründe GSBL üreten *E.coli* izole edilen, 18-79 yaş aralığında 47 hasta ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kliniklerinden herhangi birisinde (acil servis ve YBÜ haricinde ) yatmakta olup, CDC kriterlerine göre hastane enfeksiyonu tanısı alan, idrar kültüründe GSBL üreten *E.coli* izole edilen, 18-79 yaş aralığında 17 hasta olmak üzere toplam 64 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma grubu 40 (%62.5) kadın ve 24 (%37.5) erkek hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş aralığı en düşük 18 ve en yüksek 79 olup, yaş ortalaması  $56.5 \pm 17.5$  idi.

Çalışmaya alınan hastaların yatış anındaki tanı dağılımları; 32 hastada (%50) komplike ÜSİ, 30 hastada (%46.8) pyelonefrit ve iki hastada (%3.2) ise prostatit şeklindeydi (Tablo 5).

**Tablo 5:** Hastaların tanı dağılımları.

Tanı	Hasta sayısı (n=64)	Oran(%)
Komplike ÜSİ	32	50
Pyelonefrit	30	46.8
Prostatit	2	3.2

Çalışmaya alınan 64 hastanın 47 (%73.4)'sinde toplum kökenli ÜSİ ve 17 (%27.6)'sinde hastane kökenli ÜSİ saptanmıştır. Toplum kökenli ÜSİ tanısı alan 47 hastanın 32 (%68)'si kadın ve 15 (%32)'i erkek; hastane kökenli ÜSİ tanısı alan 17 hastanın sekizi (% 47) kadın ve dokuzu (%53) erkekti. Toplum ve hastane kökenli ÜSİ'lerin cinsiyete göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0.128$ ,  $p> 0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Toplum ve hastane kökenli ÜSİ'lerin cinsiyete göre karşılaştırılması ( $p:0.128$ ,  $p>0.05$ )

ÜSİ	Cinsiyet		Toplam (%)	<i>p</i>
	Kadın (%)	Erkek (%)		
Toplum kökenli	32(%68)	15(%32)	47(%100)	0.128
Hastane kökenli	8(%47)	9(%53)	17(%100)	
<b>Toplam</b>	40	24	64	

#### 4.2 İdrardan izole edilen GSBL üreten *E.coli* direnç durumları

GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu toplum ve hastane kökenli ÜSİ'lerde antibiyotik dirençlerine bakıldığında, bütün izolatların ampisilin, sefazolin, sefepim, seftazidim ve seftriaksona dirençli olduğu; ertapenem, meropenem ve tigesikline duyarlı olduğu saptanmıştır. İzolatların direnç durumları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamda farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). İzolatların antibiyotiklere direnç durumları Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7:** Toplum ve hastane kökenli ÜSİ'lerin antibiyotiklere karşı direnç durumları (n: hastalar)

<b>Antibiyotik adı</b>	<b>Toplum (%) n: 47</b>	<b>Hastane (%) n:17</b>	<b>p</b>
<b>Amikasin</b>	12 (%25.5)	5 (%29.4)	0.758
<b>Amoksisilin/klavulanat</b>	35 (%74.5)	13 (%76.5)	0.871
<b>Seftazidim</b>	47 (%100)	17 (%100)	-
<b>Sefepim</b>	47 (%100)	17 (%100)	-
<b>Sefoksitin</b>	15 (%31.9)	8 (%47.1)	0.269
<b>Seftriakson</b>	47 (%100)	17 (%100)	-
<b>Fosfamisin</b>	24 (%51.1)	8 (%47.1)	0.779
<b>Nitrofurantoin</b>	29 (%61.7)	8 (%47.1)	0.299
<b>Ertapenem</b>	0 (%0)	0 (%0)	-
<b>Meropenem</b>	0 (%0)	0 (%0)	-
<b>Gentamisin</b>	21 (%44.7)	9 (%52.9)	0.562
<b>Siprofloksasin</b>	39 (%83)	16 (%94)	0.261
<b>Piperasilin/tazobaktam</b>	13 (%27.7)	7 (%41.2)	0.307
<b>Trimetoprim/sulfametaksazol</b>	36 (%76.6)	14 (%82.4)	0.625

#### **4.3 Hastaların GSBL üreten ÜSİ'ye neden olabilecek risk faktörleri açısından değerlendirilmeleri**

Toplum ve hastane kökenli GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı gelişen ÜSİ'ye neden olabilecek risk faktörleri olarak son bir yılda ÜSİ tekrarlama sıklığı, son üç ayda antibiyotik kullanımı, son bir yılda cerrahi operasyon öyküsü, son bir yılda gastroenterolojik, ürolojik ya da jinekolojik girişim öyküsü, altta yatan fonksiyonel, renal yada anatomik üriner sistem anormalliği ve üriner sistemde foley kateter, aralıklı kateter, üreteral stent, nefrostomi ya da sistostomi gibi yabancı cisim bulunması açısından karşılaştırıldı.

Tekrarlayan ÜSİ geçirme öyküsü hastane kökenli GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı gelişen ÜSİ ile karşılaştırıldığında toplum kökenli ÜSİ'de daha sık saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur ( $p:0.035$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** Toplum ve hastane kökenli ÜSİ'de ÜSİ geçirme sıklığı (n: hastalar)

Atak sayısı/yıl		ÜSİ		Toplam n:64	p
		Toplum kökenli n:47	Hastane kökenli n:17		
Sıklık	3/yıl ya da daha fazla	33(%76)	10(%24)	43(%100)	0.035
	1/6 ay	12(%26)	1(%6)	13(%20)	
	İlk atak	2(%4)	6(%35)	8(%12)	
<b>Toplam</b>		47	17	64	

Toplum ve hastane kökenli GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı gelişen ÜSİ'de, son üç ayda antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p:0.439$ ,  $p > 0.05$ ) (tablo 9).



**Tablo 9:** Toplum ve hastane kökenli GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı gelişen ÜSİ'de, son üç ayda antibiyotik kullanımı oranları ( n : hastalar)

Antibiyotik kullanımı	ÜSİ		Toplam n: 64
	Toplum n: 47	Hastane n: 17	
Evet	41(%72)	16(%38)	57(%100)
Hayır	6(%85.7)	1(%14.3)	7(%100)
<b>Toplam</b>	47	17	64

Toplum ve hastane kökenli GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı gelişen ÜSİ'de, üriner kateter bulunması (kalıcı foley kateter, aralıklı kateter, nefrostomi, sistostomi ve üreteral stent) karşılaştırıldığında, toplum kökenli ÜSİ'de üriner kateter bulunma oranı %31.9 ve hastane kökenli ÜSİ'de %68.1 olarak saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p: 0.006, p < 0.05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:** Toplum ve hastane kökenli ÜSİ'de üriner kateter oranları (n: hastalar)

Üriner kateter	Toplum kökenli ÜSİ n: 47	Hastane kökenli ÜSİ n: 17	Toplam n:64	<i>p</i>
<b>Foley kateter</b>	6( %12.8)	6(%35.3)	12(%18.8)	<b>0.006</b>
<b>Aralıklı kateterizasyon(TAK)</b>	3(%6.4)	2(%11.8)	5(%7.8)	
<b>Nefrostomi</b>	3( %6.4)	3( %17.6)	6( %9.4)	
<b>Üreteral stent</b>	5(%10.6)	1(%5.9)	6( %9.4)	
<b>Sistostomi</b>	0(%0)	1(%5.9)	1(%1.6)	

Toplum ve hastane kökenli GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı gelişen ÜSİ'de, üriner sistem disfonksiyonu ( fonksiyonel, renal ve anatomik) açısından karşılaştırıldığında toplum kökenli ÜSİ'de 38(%80) hastada üriner sistem disfonksiyonu olan mevcut iken, hastane kökenli ÜSİ'de 14(%82) hastada mevcuttu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p: 0.893, p >0.05$ ).

Toplum ve hastane kökenli GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı gelişen ÜSİ'de, son bir yıl içinde cerrahi operasyon geçirme açısından değerlendirildiğinde, toplum kökenli ÜSİ'de 18(%38) hasta ve hastane kökenli ÜSİ'de 6(%35) hasta son bir yıl içinde cerrahi operasyon geçirmişti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p: 0.473, p >0.05$ ).

Toplum ve hastane kökenli GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı gelişen ÜSİ'de son bir yıl içinde ürolojik, gastroenterolojik ya da jinekolojik girişim açısından değerlendirildiğinde toplum kökenli ÜSİ'de 22(%46) hasta ve hastane kökenli ÜSİ'de 11(%64) hasta son bir yıl içinde ürolojik, gastroenterolojik ya da jinekolojik girişim geçirmişti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p: 0.564, p >0.05$ ).

#### **4.4 Hastaların GSBL üreten *E.coli* ile fekal kolonizasyonu**

Çalışmaya alınan 64 hastanın sıfır, üç, beş ve yedinci günlerde alınan dışkı ya da rektal sürüntü kültürlerinde sadece sıfır gün : beş hastada; sıfır ve üçüncü gün :19 hastada; sıfır, üç ve beşinci gün: üç hastada; sıfır, üç, beş ve yedinci gün: 15 hastada olmak üzere toplam 42 (%66) hastanın dışkı ya da rektal sürüntü kültüründe GSBL üreten *E.coli* saptanmıştır. Hastalardan alınan toplam dört dışkı ya da rektal sürüntü kültürlerinin tümünde (sıfır, üç, beş ve yedinci günlerde alınan kültürlerin tümünde) GSBL üreten *E.coli* saptanması fekal kolonizasyon olarak değerlendirildi. 15 (%35.7) hastada fekal kolonizasyon saptandı, 22 (%34) hastada ise günlere göre alınan dışkı ya da rektal sürüntü örneklerinin hiçbirisinde GSBL üreten *E.coli* saptanmadı (Tablo 11).

**Tablo 11:** Günlere göre alınan dışkı ya da rektal sürüntü kültürlerindeki üreme oranları (n: hastalar)

Günler	Kültürde üremesi olan hastalar (n: 42)	Fekal kolonizasyon
0	5 (%11.9)	Yok
0 ve 3	19 (%45.2)	Yok
0, 3 ve 5	3 (%7.14)	Yok
0, 3, 5 ve 7	15 (%35.7)	Var

Sıfırıncı gün alınan dışkı yada rektal sürüntü kültürlerindeki üreme ile hastaların yatış tanıları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda farklılık bulunmadı ( $p:0.436, p>0.05$ ) (tablo 12).

**Tablo 12:** Tanılara göre sıfırıncı gün dışkıda üreme karşılaştırılması (n: hastalar)

Tanı	0.gün üreme		Toplam n: 64	p
	Evet	Hayır		
<b>Komplike ÜSi</b>	20 %63	12 %37	32 %100	0.436
<b>Pyelonefrit</b>	23 %77	7 %23	30 %100	
<b>Prostatit</b>	1 %50	1 %50	2 %100	

Üçüncü gün alınan dışkı yada rektal sürüntü kültürlerindeki üreme ile hastaların yatış tanıları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda farklılık bulunmadı ( $p:0.292, p >0.05$ ) (tablo 13).

**Tablo 13:** Tanılara göre üçüncü gün dışkıda üreme karşılaştırılması (n: hastalar)

Tanı	3.gün üreme		Toplam n: 64	p
	Evet	Hayır		
<b>Komplike ÜSi</b>	16 %50	16 %50	32 %100	0.292
<b>Pyelonefrit</b>	20 %67	10 %33	30 %100	
<b>Prostatit</b>	1 %50	1 %50	2 %100	

Beşinci gün alınan dışkı yada rektal sürüntü kültürlerindeki üreme ile hastaların yatış tanıları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda farklılık bulunmadı ( $p: 0.964, p > 0.05$ ) (tablo 14).

**Tablo 14:** Tanılara göre beşinci gün dışkıda üreme karşılaştırılması (n: hastalar)

Tanı	5.gün üreme		Toplam n: 64	p
	Evet	Hayır		
<b>Komplike ÜSi</b>	10 %31	22 %69	32 %100	0.964
<b>Pyelonefrit</b>	8 %27	22 %73	30 %100	
<b>Prostatit</b>	1 %50	1 %50	2 %100	

7. gün alınan dışkı yada rektal sürüntü kültürlerindeki üreme ile hastaların yatış tanıları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda farklılık bulunmadı ( $p: 0.987, p > 0.05$ ) (tablo 15).

**Tablo 15:** Tanılara göre 7. Gün dışkıda üreme karşılaştırılması (n: hastalar)

Tanı	7.gün üreme		Toplam n: 64	p
	Evet	Hayır		
<b>Komplike ÜSi</b>	8 %25	24 %75	32 %100	0.987
<b>Pyelonefrit</b>	6 %20	24 %80	30 %100	
<b>Prostatit</b>	1 %50	1 %50	2 %100	

Son bir yılda invaziv girişim varlığı ile fekal kolonizasyon karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p:0.043$ ,  $p <0.05$ ) (tablo 15).

**Tablo 16:** Son bir yılda invaziv girişim varlığı ile fekal kolonizasyon karşılaştırılması (n: hastalar)

Invaziv girişim	Fekal kolonizasyon		Toplam n: 64	p
	Var	Yok		
<b>Ürolojik</b>	9 (%45)	11(%55)	20 (%100)	<b>0.043</b>
<b>Gastroenterolojik</b>	1 (%20)	4 (%80)	5 (%100)	
<b>Diğer</b>	3 (%37.5)	5 (%62.5)	8 (%100)	
<b>Girişim yok</b>	2( %6.5)	29(%93.5)	31( %100)	
<b>Toplam</b>	15(%100)	49 (%100)	64 (%100)	

Son bir yılda cerrahi operasyon geçirme ile fekal kolonizasyon karşılaştırıldığında fekal kolonizasyonu olan grupta altı(%40) hasta ve kolonizasyon saptanmayan grupta ise 18(%36) hastada son bir yılda cerrahi operasyon geçirme öyküsü mevcuttu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p: 0.734$ ,  $p >0.05$ ).

Üriner sistemde fonksiyonel, renal ya da anatomik bozukluğu olan hastalar fekal kolonizasyon yönünden karşılaştırıldığında fekal kolonizasyonu olan grupta 13(%86) hasta ve kolonizasyon saptanmayan grupta ise 39(%79) hastada üriner sistemde fonksiyonel, renal ya da anatomik bozukluk saptanmıştır ve iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ( $p: 0.542, p >0.05$ ).

Son üç ayda iki günden daha uzun süre antibiyotik kullanan hastalar fekal kolonizasyon yönünden karşılaştırıldığında fekal kolonizasyonu olan grupta 14 (%93) hasta ve kolonizasyon saptanmayan grupta ise 43(%87) hastada son üç ayda iki günden daha uzun süre antibiyotik kullanımı mevcuttu ve iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ( $p: 0.548, p >0.05$ ).

Hastalar yaş gruplarına göre fekal kolonizasyon açısından karşılaştırıldıklarında 60 yaş üzerinde (ileri yaş) kolonizasyon oranının (%80) istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptanmıştır ( $p: 0.036, p <0.05$ ) (tablo 17).

**Tablo 17:** İleri yaş ile fekal kolonizasyonun karşılaştırılması (n: hastalar) ( $p: 0.036, p < 0.05$ )

Yaş grupları	Fekal kolonizasyon		Toplam n:64
	Var	Yok	
18-39 yaş	1(%7)	13(%27)	14(%22)
40-59 yaş	2(%13)	12(%24)	14(%22)
60+ yaş	12(%80)	24(%49)	36(%56)

#### 4.5 Dışkı ya da rektal sürüntü kültürlerinden izole edilen GSBL üreten *E.coli* suşlarının ERIC-PCR ile filogenetik gruplaması

Çalışmada toplam 64 hastanın 42 (%65.6)'sinde belirli günlerde dışkı ya da rektal sürüntü kültürlerinde GSBL üreten *E.coli* üremesi saptanmıştır. Bunların 15 (%23)'inde fekal kolonizasyon mevcuttur.

Dışkı ya da rektal sürüntü kültürlerinden izole edilen 42 hastanın belirli günlerde üreyen GSBL üreten *E.coli* suşlarının ERIC-PCR ile filogenetik gruplaması yapılmıştır. 42 hastadan elde edilen toplam GSBL üreten *E.coli* suş sayısı 112 idi. Aynı hastaların idrar kültürlerinden izole edilen GSBL üreten *E.coli* suş sayısı 42 idi.

Hastaların hem idrar hem de dışkı kültürlerinden izole edilen GSBL üreten *E. coli* suşlarının filogenetik sınıflaması ERIC-PCR yöntemi ile araştırıldı.

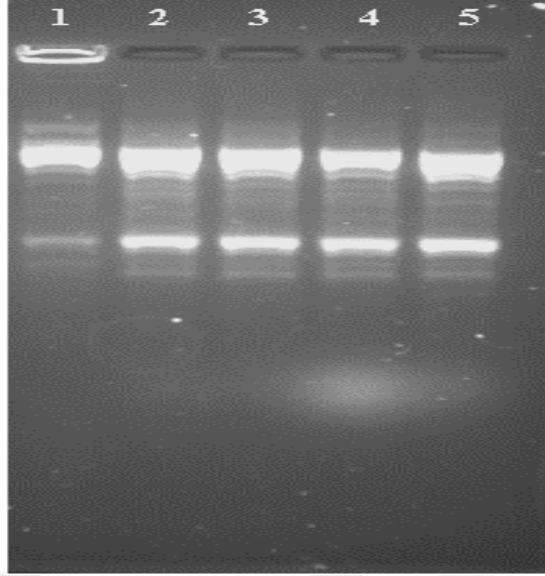
Toplam 112 (42 hastadan sıfır, üç, beş ve yedinci günlerde izole edilen) dışkı izolatının sadece 12( %10.7)'sinde idrar suşu ile filogenetik benzerlik olabileceği saptandı. İdrar suşu ile benzerlik saptanan 12 dışkı suşu, 15 fekal kolonizasyonu olan hastalardan üç (%20)'üne ait suşlar idi. Fekal kolonize hastaların ikisinde toplum kökenli ÜSİ, diğerinde hastane kökenli ÜSİ mevcuttu. Hastaların özellikleri tablo 18'de gösterilmiştir.

**Tablo 18:** İdrar ve dışkı izolatlarının aynı filogenetik gruba ait olduğu saptanan hastaların özellikleri

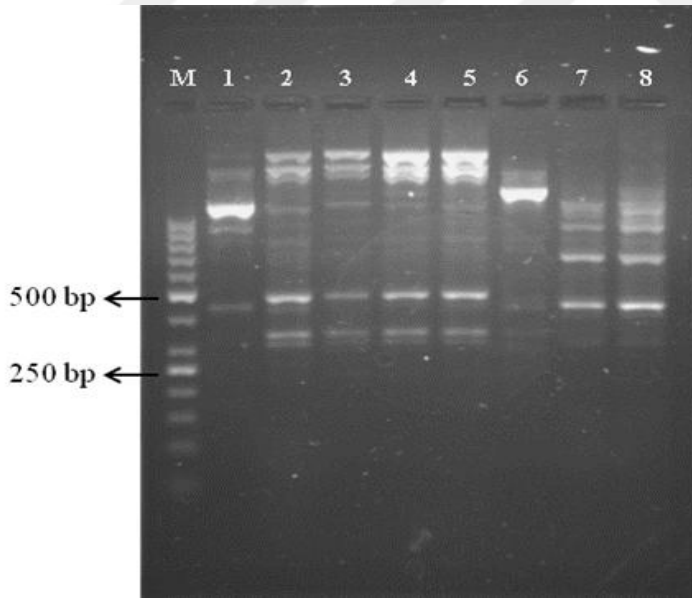
<b>Hasta no</b> <b>Cinsiyet</b>	<b>ÜSİ</b> <b>Hastane/toplum</b> <b>kökenli</b>	<b>Eşlik eden</b> <b>hastalık</b>	<b>Fekal</b> <b>kolonizasyon</b>	<b>İdrar ve dışkı</b> <b>filogenetik</b> <b>grubu</b>
<b>No: 1 erkek</b>	Hastane	Solid tümör	Evet	Aynı
<b>No: 2 kadın</b>	Toplum	Gebelik	Evet	Aynı
<b>No: 3 erkek</b>	Toplum	Kronik böbrek hastalığı	Evet	Aynı

Hastaların filogenetik gruplarına ait jel görüntüleri şekil 11a ve b'de gösterilmektedir.





**Şekil 11a :** 2 no'lu hastanın **1:** İdrar izolatu, **2:** 0. gün üreyen dışkı izolatu, **3:** 3. gün üreyen dışkı izolatu, **4:** 5. gün üreyen dışkı izolatu, **5:** 7. gün üreyen dışkı izolatına ait jel görüntüsü. Hastanın idrar ve dışkı izolatlarının aynı filogenetik gruba ait olduğu gösterilmiştir.



**Şekil 11 b:** İdrar ve dışkı suşları arasında filogenetik benzerlik bulunmayan iki hastaya ait jel görüntüleri. M: Marker, **1:** Hasta no. 15 idrar izolatu, **2:** Aynı hastanın 0. gün dışkı izolatu, **3:** Aynı hastanın 3. gün dışkı izolatu, **4:** Aynı hastanın 5. gün dışkı izolatu, **5:** Aynı hastanın 7. gün dışkı izolatu, **6:** Hasta no.27 idrar izolatu, **7:** Aynı hastanın 0. gün dışkı izolatu, **8:** Aynı hastanın 3. gün dışkı izolatu.

## 5. TARTIŞMA

Beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı gram-negatif bakterilerde görülen direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır. Bakteriler bu grup antibiyotiklere en sık beta-laktamaz enzimlerini üreterek direnç geliştirirler. GSBL direncini bakteriler arasında taşıyan plazmidler çoğunlukla diğer antibiyotiklere karşı direnci de taşımaktadır. Böyle bir sorunun varlığı tedavi olanaklarını kısıtlamaktadır. Hastane kaynaklı infeksiyonlarda etkenin GSBL üretmesi ciddi bir sorun olarak varlığını sürdürürken toplum kaynaklı infeksiyonlarda da GSBL pozitifliği günden güne artmakta ve tedavi başarısını ciddi ölçüde olumsuz olarak etkilemektedir. Toplumdan kazanılmış olan infeksiyonların tedavisi çoğunlukla ampirik olarak yapılmakta ve antibiyotik duyarlılıklarında ortaya çıkan direnç farklılıkları tedavide başarısızlıklara yol açarak maddi kayıplara neden olmaktadır. Bu yüzden hastane kaynaklı izolatların direnç oranının belirlenmesi kadar toplum kaynaklı izolatların direnç oranının ve risk faktörlerinin belirlenmesi de önemlidir.

1998 yılında İrlanda'lı yaşlı bir hastanın idrarından izole edilen enzim tipi belirlenemeyen nalidiksik asit rezistan GSBL üreten *E. coli*'nin, toplumdan kazanılmış GSBL üreten ilk izolat olduğu bildirilmiş, hastanın öncesinde hastanede yatış öyküsünün bulunmadığı ancak çeşitli antibiyotik tedavileri aldığı belirlenmiştir (117). Bu dönemden sonra GSBL üreten infeksiyon etkenleri ile ilgili değişik bölgelerden birçok çalışma yapılmaya başlanmıştır. Bundan birkaç yıl sonra İspanya'da hiç hastaneye yatmamış yedi hastanın idrarında CTX-M tip beta-laktamaz üreten *E. coli* izole edilmiştir (130). Aynı yıl Fransa'dan GSBL üreten enterobakterleri araştıran sekiz özel laboratuvarında 38 hastadan *E. coli*, *K. pneumoniae* spp, *Proteus* spp'nin de içinde bulunduğu farklı tiplerde GSBL üreten 39 suş tanımlanmış, bu hastalardan 33'ü evde hemşire bakımı alırken beşinin düzenli olarak ayaktan hastaneye gittiği belirlenmiştir (131). Fransa'dan yapılan başka bir çalışmada, 1999-2000 yılları arasında dışardan hastane polikliniklerine başvuran hastalarda çoklu ilaç dirençli bakterilerin sık tespit edildiği ve bu hastaların bir kısmının GSBL üreten mikroorganizmalar için taşıyıcı olduğu bildirilmiştir (132).

Bizim çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine ÜSİ tanısı ile başvurup kliniklere yatırılan , idrar kültüründe GSBL

üreten *E.coli* izole edilen, 18-79 yaş aralığında 47 hasta ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kliniklerinden herhangi birisinde (acil servis ve YBÜ haricinde ) yatmakta olup, CDC kriterlerine göre hastane enfeksiyonu tanısı alan, idrar kültüründe GSBL üreten *E.coli* izole edilen, 18-79 yaş aralığında 17 hasta olmak üzere toplam 64 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Toplum kökenli ve hastane kökenli ÜSİ'lerin cinsiyete göre karşılaştırılmasında, toplum kökenli ÜSİ kadın cinsiyette (%68) daha sık görülürken hastane kökenli ÜSİ ise erkeklerde (%53) daha sık görülmektedir. Bizim sonuçlarımız benzer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Rodriguez Bano ve ark. tarafından İspanya'dan yapılan vaka-kontrol çalışmada polikliniklere başvuran 49 erişkin hasta değerlendirilmiş ve % 76'sında ÜSİ tespit edilmiştir. Hastalardaki risk faktörleri, DM, florokinolon kullanımı, tekrarlayan ÜSİ öyküsü, önceden hastaneye yatış öyküsü olarak bulunmuştur (115). Aynı yıl İsrail'den Colodner ve ark.'nın yaptığı çalışmada polikliniklere başvuran 311 ÜSİ tanısı almış hasta değerlendirilmiştir. 128 hastada GSBL üreten etken tespit edilmiştir. ÜSİ'den önce son üç ayda hastaneye yatanlar GSBL üreten grupta % 58 iken, GSBL üretmeyen grupta % 8 olarak bulunmuştur. Hastanede yatış öyküsü, 60 yaş üzeri ve erkek cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka neden olmuş ve yine GSBL üreten grupta diyabet, kardiyovasküler, genitoüriner, nörolojik sistem hastalığı olanların daha fazla olduğu görülmüştür (116.) Bizim çalışmamızda da 60 yaş üzerinde olmak, yılda 3'ten fazla ÜSİ atağı geçirmek ve üriner kateter bulunması GSBL üreten *E. coli* ile ilişkili enfeksiyon açısından risk faktörleri olarak diğer çalışmalarla benzer şekilde sonuçlanmıştır.

GSBL üreten *E. coli* ile ilişkili enfeksiyon açısından risk faktörleri için; Rodriguez Bano ve ark.'nın yaptığı çalışmada kreatinin klirensinin >2 olması, kronik böbrek hastalığı (KBH) (kreatinin >3mg/dl) ve diyabet eşlik eden risk faktörleri olarak bulunmuştur. Kanseri varlığı çalışmada anlamlı bulunmamıştır (133). Yine Colodner ve ark.'nın yaptığı İsrail çalışmasında diyabet bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (116). Yeni Zelanda'dan yapılan bir çalışmada kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), koroner arter hastalığı ve nörolojik hastalık komorbiditeler açısından risk oluşturan hastalıklar olarak belirlenmiş ve çok değişkenli analizlerde KOAH bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (134). Hindistan'dan yapılan bir prospektif gözlemsel çalışmada GSBL üreten *E. coli*

izolatları değerlendirilmiş, diyabet ve kanser varlığının hastalarda fazla olduğu ancak istatistiksel fark oluşturmadığı, kreatinin değerinin >2mg/dl olmasının tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde risk oluşturduğu tespit edilmiştir (135). Bizim çalışmamızda vaka sayısının yetersiz olması nedeni ile eşlik eden komorbiditeler ayrı ayrı değerlendirilememiştir.

Toplum kökenli GSBL infeksiyonlarında önceden antibiyotik kullanmış olmak da risk faktörleri arasındadır. Paterson ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada GSBL üretimi ile 3. kuşak sefalosporin kullanımı arasında ilişki bulunmuştur (85). Colodner ve ark.'nın yaptığı çalışmada 311 hastadan 177'sinin son üç ayda antibiyotik kullandığı, GSBL (+) grupta penisilin, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve kinolon kullanımının anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (116). Başka bir çalışmada TMP-SMX kullanımının bu infeksiyonlarda risk faktörü olduğunu bildirmiştir (114). Calbo ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 2. kuşak sefalosporin kullanımını risk faktörü olarak belirlenmiştir (117). Rodrigez -Bano ve ark. tarafından 2004'de yapılan çalışmada ise GSBL oluşumunun yanında CTX-M tip GSBL üretimi ile önceden kinolon kullanımı arasında çok değişkenli analizlerde ilişki bulunmuştur (115).

Ülkemizde, Azap ve ark.'nın yaptığı çalışmada son üç ayda beta-laktam antibiyotik kullanımının, Arslan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise son bir yılda birden çok kez antibiyotik kullanımının ve birden çok kez siprofloksasin kullanımının GSBL üretimine katkısı olduğu gösterilmiştir (14). Bizim çalışmamızda ise, toplum kökenli GSBL'nin neden olduğu ÜSİ'lerde son üç ayda antibiyotik kullanım oranı %87, hastane kökenli ÜSİ'de ise bu oranın %94'lere kadar ulaştığı bulunmuştur. Fakat gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık görülmedi. Yine çalışmamızda son üç ayda en sık kullanılan antibiyotiğin toplum ve hastane kökenli ÜSİ'de kinolon olduğu saptanmıştır (%59, %41).

GSBL üreten suşlarla meydana gelen infeksiyonların yıllar içinde gerek sayılarındaki gerekse hastanede ve toplumda görülme oranlarındaki dikkati çeken artış nedeniyle, bu artışın önüne geçecek önlemleri belirlemek amacıyla hazırlayıcı risk faktörlerini araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Bunlardan birisi olan çalışmamızda; GSBL üreten *E.coli* nedeniyle gelişen toplum kökenli infeksiyonu

olan hastalarda malignite, daha önce hastanede yatmış olmak, son bir yıl içinde antibiyotik kullanımı, son üç ay içinde antibiyotik kullanımı, GSBL pozitif fekal kolonizasyon sıklık olarak daha fazla saptanmakla birlikte, bu risk faktörleri ile GSBL pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışmamızdaki hasta sayısının yetersiz olması olabilir.

Diğer çalışmalarda en çok üzerinde durulan ve önemi gösterilen risk faktörü önceden antibiyotik kullanımı olmuştur. Calbo ve arkadaşları GSBL pozitifliğinin gün geçtikçe arttığını ve daha önceki antibiyotik kullanımının risk faktörü olarak önemli payı olduğunu vurgulamaktadır (117). Antibiyotik kullanımı; kolon florasının inhibisyonuna neden olarak antibiyotik dirençli gram-negatif bakterilerin proliferasyonuna ve bu bakterilerin florada seçilmesine katkıda bulunmaktadır (136). Antibiyotik kullanımı ile gastrointestinal sistemde GSBL üreten mikroorganizmalar seçilmekte bu da GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonların oluşumu için ön koşul olan kolonizasyona neden olmaktadır. Daha önce antibiyotik kullanımının; GSBL üreten bakterilerin neden olduğu gerek hastane kökenli gerekse toplum kökenli infeksiyonlar için risk faktörü olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (1, 100, 104).

Yapılan çalışmalar, toplum kökenli GSBL üreten *E.coli* izolatlarının büyük kısmının birçok antibiyotiğe çapraz direnç gösterdiği ve bu infeksiyonların prevalansının coğrafi bölgelere göre değişebildiğini ortaya koymuştur (117). Ayaktan hastalarda yakın zamanda hastanede yatış öyküsü, ileri yaş, diyabet ve önceden ikinci ya da üçüncü kuşak sefalosporin, kinolon ve penisilin kullanımının toplum kökenli GSBL üreten *E.coli* infeksiyonları için risk faktörü olduğunu göstermiştir (116).

Rodriguez-Bano ve arkadaşlarının İspanya’da yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında daha önce hastanede yatmış olmak GSBL üreten *E. coli* infeksiyonları için risk faktörü olarak belirlenmiştir (4). Bizim çalışmamızda toplum kökenli ÜSİ’de hastaların %45’inde ve hastane kökenli ÜSİ’de %64’ünde daha önceden hastanede yatma öyküsü bulunmaktadır ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p= 0.160, p >0.05$ ).

Fekal kolonizasyonun GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonlar için önemi yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Özellikle fekal kolonizasyonun rolü üriner sistem infeksiyonlarında uzun yıllardır bilinmektedir. GSBL üreten bakteriler genellikle hastane kaynaklıdır ve yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere sıklıkla salgınlardan sorumludur. Bununla birlikte bazı çalışmalarda GSBL üretiminin türler arasında yayıldığı, farklı ülkeler ve farklı hastaneler arasında yayılma potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalarda gastrointestinal sistemde GSBL üreten izolatlarla asemptomatik kolonizasyon tanımlanmıştır (137). Bu asemptomatik kişilerin GSBL üreten bakterilerin toplumda yayılmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. GSBL üreten *Enterobacteriaceae* uzun süre taşıyıcı olarak kalmakta ve bu taşıyıcılık hastane dışında yayılmada katkıda bulunmaktadır. Günümüzde birçok çalışmada toplumda GSBL fekal kolonizasyonu rapor edilmektedir (14, 16, 127).

Bizim çalışmamızda 64 hastanın 15'inde (%23) GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu fekal kolonizasyon saptanmıştır. Fekal kolonizasyon için risk faktörü olarak son bir yılda girişim oranı %64 olarak saptanmıştır ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p: 0.043$ ,  $p < 0.05$ ).

Yine GSBL üreten *E. coli*'nin neden olduğu fekal kolonizasyon ile yaş grupları karşılaştırıldığında 60 yaş üzeri olmanın %80 oranında kolonizasyona sebep olduğu saptanmıştır ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:0.036$ ,  $p < 0.05$ ).

Çalışmamızda dışkı ya da rektal sürüntü kültürlerinden izole edilen , belirli günlerde üreyen ,GSBL üreten 42 *E.coli* suşuna (bunların 15'i, 4 dışkıda da üreme olması nedeni ile fekal kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir) ve bu hastaların idrar izolatlarına filogenetik sınıflama yapmak amacı ile ERIC-PCR methodu uygulandı. (Toplam 112 izolatın 12'sinini filogenetik olarak aynı gruptan olduğu (%10.7) saptanmıştır). 15 fekal taşıyıcı olduğu belirlenen hastalardan sadece üçünde (%20) dışkı ve idrarda üreyen GSBL salgılayan *E. coli*'ler arasında filogenetik sınıflamaya göre aynı sınıfta oldukları saptandı. Benzer filogenetik sınıflamaya dahil edilen izolat sayısının az olması, ekstraintestinal *E.coli*'nin çoğunlukla B2, intestinal *E.coli*'nin ise A ve B1 filogenetik gruba ait olmasından kaynaklanmaktadır (138).

GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ'de fekal taşıyıcılığı araştıran az sayıda çalışma olmasına karşın, çok merkezli yapılan bir çalışmada idrar izolatu ile dışkıda saptanan GSBL üreten *E.coli* ilişkisi araştırılmış ve idrar ile dışkı örneklerinde saptanan *E.coli* filogenetik benzerliği %22.6 olarak bulunmuştur (139). Bu sonuçlar bizim çalışmamızdan elde edilen bulgularla benzerdir (%20). Aynı çalışmada idrar ve dışkı izolatu benzer olanların, benzer olmayanlara göre 18 kat daha fazla fekal taşıyıcılığı olduğu ve GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ gelişen, öncesinde antibiyotik almayan ve idrar ile dışkı izolatu benzerlik gösteren kadınlarda fekal taşıyıcılığın GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (139). Daha önceden antibiyotik kullanımının dirençli ÜSİ gelişiminde risk faktörü olduğu bilinmesi nedeniyle (115-117), bu çalışmada GSBL üreten *E.coli*'nin iki adımda ÜSİ'ye sebep olduğu ortaya konmuştur : Birincisi antibiyotik kullanımını takiben fekal taşıyıcılıkta artış ve daha sonrasında ÜSİ gelişimiyle birlikte fekal taşıyıcılığın devam etmesidir. Böylelikle tam bir fekal eradikasyon sağlanamasa bile, dışkıda az sayıda GSBL üreten *E.coli*'nin olmasının dirençli ÜSİ olasılığını azaltmaya olanak sağlayabileceği ve bu hipotezin doğrulanması için geniş çapta çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (139,140).

Yapılan çalışmalarda, hedeflenen MIC düzeyinin üzerindeki konsantrasyonlarda kullanılan antibiyotiklerin fekal bakteri miktarını azaltabildiği gösterilmiştir (141). Bu sonuç, çalışmamızdaki hastaların antibiyotik başlanmadan önce dışkıda üreme oranlarının yüksek olması ve sonraki günlerde giderek azalması sonucuyla uyumludur.

Toplumda ve hastanede gelişen infeksiyonlar açısından bu denli önemli olan GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar ve fekal kolonizasyon için risk faktörlerinin belirlenmesi ve ayrıca fekal kolonizasyonun bu infeksiyonlardaki rolünün anlaşılması için daha kapsamlı ve geniş serileri içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Mayıs 2011-Haziran 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine ÜSİ tanısı ile başvurup kliniklere yatırılan , idrar kültüründe GSBL üreten *E.coli* izole edilen, 18-79 yaş aralığında 47 hasta ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kliniklerinden herhangi birisinde (acil servis ve YBÜ haricinde ) yatmakta olup, CDC kriterlerine göre hastane enfeksiyonu tanısı alan, idrar kültüründe GSBL üreten *E.coli* izole edilen, 18-79 yaş aralığında 17 hasta olmak üzere toplam 64 hasta çalışmaya dahil edilmiştir

Çalışmaya alınan hastaların yatış anındaki tanı dağılımları; 32 hastada (%50) komplike ÜSİ, 30 hastada (%46.8) pyelonefrit ve iki hastada (%3.2) ise prostatit şeklindeydi .

Çalışmaya alınan 64 hastanın 47 (%73.4)'sinde toplum kökenli ÜSİ ve 17 (%27.6)'sinde hastane kökenli ÜSİ saptanmıştır. Toplum kökenli ÜSİ tanısı alan 47 hastanın 32 ( %68)'si kadın ve 15 (%32)'i erkek; hastane kökenli ÜSİ tanısı alan 17 hastanın sekizi (% 47) kadın ve dokuzu (%53) erkekti. Toplum ve hastane kökenli ÜSİ'lerin cinsiyete göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0.128$ ,  $p > 0.05$ ).

GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu toplum ve hastane kökenli ÜSİ'lerde antibiyotik dirençlerine bakıldığında, bütün izolatların ampisilin, sefazolin, sefepim, seftazidim ve seftriaksona dirençli olduğu; ertapenem, meropenem ve tigesikline duyarlı olduğu saptanmıştır. İzolatların direnç durumları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamda farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

Ülkemizde GSBL üreten *E. coli*'nin etken olduğu ÜSİ açısından bağımsız risk faktörleri; son üç ayda 48 saatten fazla hastanede yatış öyküsü olması, son bir yılda ürolojik girişim yapılmış olması, son bir yılda üçten fazla ÜSİ atağı geçirmiş olmak olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda GSBL üreten *E. coli*'nin etken olduğu hastane kökenli ÜSİ için üriner kateter bulunması ve fekal kolonizasyon için son bir yılda ürolojik



girişimin olması risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (sırasıyla  $p:0.006$ ,  $p <0.05$ ,  $p: 0.043$ ,  $p <0.05$ ).

Toplum ve hastane kökenli ÜSİ tanılı 64 hastanın 42 (%65)'sinde günlere göre dışkıda GSBL üreten *E. coli* saptanmış ve bunların 15(%23)'inde fekal kolonizasyon saptanmıştır. Fekal taşıyıcılığı olan 15 hastanın 3(%20)'ünde idrar ve dışkı izolatının aynı filogenetik sınıftan olduğu moleküler yöntemlerle bulunmuştur. Bu veriler neticesinde ;

- Hastane dışı ÜSİ tedavisinde, eşlik eden risk faktörleri olan hastalarda ampirik tedavi yerine hassasiyet sonuçları kullanarak antibiyotik seçimi yapılması uygun olacaktır.
- Hastane ve hastane dışında gereksiz antibiyotik kullanımı dirençli infeksiyonları ve kolonizasyonları artırdığından önlenmelidir.
- Türkiye'de GSBL enzim tiplerinin epidemiyolojisinin ve fekal kolonizasyon ile ÜSİ ilişkisinin anlaşılabilmesi için daha büyük çalışmalar yapılmalıdır .

## 7. ÖZET

**Amaç :** GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ tanısı alan hastalarda GSBL üreten *E.coli*'nin fekal kolonizasyonunun, bu suşların etken olduğu ÜSİ'deki risk faktörlerinin ve GSBL enzimlerinin moleküler olarak tiplendirilerek birbirleriyle ilişkilerinin bulunması ve dirençli ÜSİ'lerde tedavi seçeneklerinin belirlenmesi

**Yöntem :** GSBL üreten *E. coli* kaynaklı ÜSİ tanısı alan hastalardan antibiyotik başlamadan önce 0. gün ve sonrasında 3,5,7. günlerde toplam 4 dışkı örneği alınarak, dışkıda GSBL üreten *E. coli* taşıyıcılığına bakılmıştır.

**Bulgular :** Çalışmaya alınan 64 hastanın 47 (%69) 'si toplum kökenli, 17 ( %31)'si hastane kökenli ÜSİ idi. Hastaların 40 (%63)'ı kadın, 24 (%37)'ü erkekti.İdrar kültürlerinden elde edilen tüm izolatların ampisilin, sefazolin, sefepim, seftazidim ve seftriaksona dirençli olduğu; ertapenem, meropenem ve tigesikline duyarlı olduğu saptandı. Toplum kökenli GSBL üreten *E. coli*'ye bağlı ÜSİ için yılda üç ataktan fazla ÜSİ geçirmek risk faktörü olarak bulunmuştur (p:0.035<0.05). Hastane kökenli ÜSİ için üriner kateter bulunması risk faktörü olarak bulunmuştur (p:0.006<0.05). Fekal kolonizasyon için son bir yılda girişim yapılması risk faktörü olarak bulunmuştur (p:0.043<0.05). 64 hastanın 15 (%23)'inde rektal sürüntü ya da dışkı kültüründe GSBL üreten *E. coli* kolonizasyonu saptanmıştır. Hastaların dışkı ve idrar izolatları ERIC –PCR yöntemi ile filogenetik olarak sınıflandırılmıştır. Sadece üç hasta (%20)'nin dışkı ve idrar izolatları aynı filogenetik sınıfta bulunmuştur.

**Sonuç :** Gereksiz antibiyotik kullanımı dirençli infeksiyonları ve kolonizasyonu arttırdığından önlenmelidir. Ülkemizde GSBL enzim tiplerinin epidemiyolojisinin anlaşılabilmesi için daha büyük çalışmalar yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler :** Üriner sistem enfeksiyonu, fekal kolonizasyon,GSBL üreten *E. coli*

## 8. ABSTRACT

**Objective:** Aim of this study is to detect fecal colonisation of ESBL producing *E. coli* in patients who are suffered from UTI by ESBL producing *E. coli*, risk factors and molecular characterisations of ESBL producing *E. coli*.

**Methods :** Four rectal swabs or stool cultures was obtained patients who are diagnosed UTI by ESBL producing *E. coli* on first day of infection before giving antimicrobial therapy and after third, fifth, seventh day of infection. Stool cultures were evaluated to determine fecal colonization of ESBL producing *E. coli*.

**Results :** Of the 64 patients, 47( %69) of them were community acquired, 17(%31) were nosocomial UTI. 40 patient (%63) were women and 24 (%37)were men. All of the strains which isolated from urine cultures were resistant to ampicillin, cefazolin, cefepime, ceftazidime and ceftriaxone. The strains were susceptible to carbapenems and tygecycline. More than three UTI attacks per year was found risk factor for community acquired ESBL producing *E. coli* ( p: 0.035). Urinary indwelling catheters were found risk factor for nosocomial UTI ( p: 0.006). Last one year, an urological enterprise was found risk factor for fecal colonization ( p: 0.043). 15 of 64 patients were found colonized by ESBL producing *E. coli*. The stool and urine isolates classified according to phylogenetic analyses by ERIC-PCR methods. Only three ( %10.7) patients' urine and stool isolates were found same phylogenetic family.

**Conclusions :** Because of increasing resistant infections and colonizations, unnecessary antibiotic use must prevent. We need further investigations to know ESBL enzyme types epidemiology and more research must performed in our country.

**Key words :** Urinary tract infection, fecal colonization, ESBL producing *E. coli*

## 9.KAYNAKLAR

- 1) Bush K. New beta-lactamases in gram negative bacteria. Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32(7) :1085-1089.
- 2) Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1697-1704.
- 3) Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(4): 933-951.
- 4) Rodriguez-Bano J. Growing group of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: The CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48: 1-14.
- 5) Romero L, Lopez L, Rodriguez-Bano J, et al. Long-term study of the frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 625–631.
- 6) Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended spectrum beta lactamase producing E.coli. *Arch Intern Med* 2008; 168(17): 1897-1902.
- 7) Pitout JD, Normdan P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 52-59.
- 8) Comircan M, Morris D, Corbertt-Feeney G. Extended-spectrum beta-lactamases production and fluoroquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 317-9.
- 9) Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-86.
- 10) Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Journal of Hospital Infection* 2009; 73: 345-354.
- 11) Calbo E, Romani V, Xercavins M, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(4): 780–783.

- 12) McNulty CAM, Richards J, Livermore DM, et al. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(5): 1000–1008.
- 13) Alos JI, Serrano MG, Gomez-Garces JL, 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(3): 199-203.
- 14) Kurt Azap Ö, Arslan H, Özbalkıç Karaman S, Togan T. Risk factor for fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* in the community. *Turk J Med* 2007; 37: 31-38.
- 15) Smith DL, Dushoff J, Perencevich EN, Harris AD, Levin SA. Persistent colonization and the spread of antibiotic resistance in nosocomial pathogens: resistance is regional problem. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(10): 3709-14.
- 16) Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 42(7): 925-34.
- 17) Baron EJ, Peterson LR, Tenover FC, Tenover MC. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology* [First ed.]. Baltimore: Mosby Publications, 1994: 362-387.
- 18) Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 1. Baskı, Ankara: Fakülteler Kitabevi, 1992: 387-411.
- 19) Ryan KJ. *Sherris medical Microbiology*. [First ed.]. Montreal: Prentice-Hall International, 1994: 323-329.
- 20) Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Enterobacteriaceae, Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology* [5th ed.]. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1999: 171-174.
- 21) Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ajanlara çoğul dirençli gram negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyon Derg* 2000; 4: 218-25.
- 22) Gales AC, Sader HS, Jones RN. Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44(3): 289-299.
- 23) Ronald A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; 113: 14-19.

- 24) Nicolas-Chanoine MH. İnhibitor resistant, beta lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 1-3.
- 25) Hoşgör M, Coşar G, Ermertcan Ş, Çarıkçı AY. Üropatojen Escherichia coli kökenlerinin bazı virulans özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi* 2000;14: 225-228.
- 26) Joklik WK, Willet HP, Amos B, Wilferd GM. *Microbiology* [18 th ed.]. Prentice-Hall International Inc, 1984: 603-60.
- 27) Eisenstein BI, Zaleznik DF. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2294-2310.
- 28) Wagenlehner FME, Naber KG. Hospital-acquired urinary tract infections. *J Hosp Infect* 2000; 46: 171-181.
- 29) Rozenberg AM, Visser MR. *Infectious Diseases* [2nd ed.]. London: Mosby Publication, 1999: 1-12.
- 30) Salyers AA, Whitt DD. *Bacterial Pathogenesis A Molecular Approach*. Washington: ASM Press, 1994: 190-212.
- 31) Paradisi F, Corti G, Mangani V. Urosepsis in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998; 14: 165-180.
- 32) Köksal İ. Nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarında tanımlar ve patogenez. *Hastane İnfeksiyonları Derg* 1999; 3: 65-69.
- 33) Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agent Chemother* 1998; 42(1): 53-58.
- 34) Ay S, İşeri L, Duman B. İdrar örneklerinden izole edilen Gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 10: 59-62.
- 35) Çetin M, Ocak S, Görür O. Semptomatik üriner sistem infeksiyonlarında üropatojenler ve izole edilen Escherichia coli suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Dergisi* 2006; 20: 169-172.
- 36) Sanders CC. Beta-lactamases of gram-negative bacteria: New challenges for new drugs. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1089-99.
- 37) Datta N, Kontomichas P. Penicillinase synthesis controlled by infective factors in *Enterobacteriaceae*. *Nature* 1965; 208: 239-241.

- 38) Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, et al. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chem* 1985; 28 (2): 302-307.
- 39) Sirot D. Extended- spectrum plasmid-mediated beta-lactamases, *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 19-34.
- 40) Akalın H. Yoğun bakım ünitelerinde *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ve diğer tedavisi zor gram negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999; 3:202- 211.
- 41) Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, et al. Surveillance of antimicrobial resistance among Gram-negative isolates from intensive care units in 8 hospital in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (5): 695-699.
- 42) Rice LB, Sahm D, Bonomo RA. Mechanism of resistance to antibacterial agents. In : Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA ed. *Manuel of the Clinical Microbiology* [8th ed.]. Washington: ASM Press, 2003: 1074-101.
- 43) Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:182-192.
- 44) Yorgancıgil, B. Beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1999; 6 (2): 176-182.
- 45) Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(4): 557-584.
- 46) Gür D. Beta-laktamazlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002; 33: 102-109.
- 47) Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 969–976.
- 48) <http://www.lahey.org/studies/web.htm>
- 49) Gür D. Hastane enfeksiyonlarında önem kazanan gram olumsuz bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1997; 1: 38-45.
- 50) Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289 (1036): 321–331.

- 51) Bush A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39 (6): 1211-33.
- 52) Medeiros A. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 19-45.
- 53) Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 (4) : 589-603.
- 54) Livermore DM, Woodford N. The beta-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *TRENDS in Microbiology* 2006; 14 (9): 413-420.
- 55) Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of gram negative bacilli producing extended-spectrum beta-lactamases. *Research in Microbiology* 2004; 155(6): 409-421.
- 56) Martinez-Martinez L, Hernandez-Alles S, Alberti S, et al. In vivo selection of porin-deficient mutants of *Klebsiella pneumoniae* with increased resistance to cefoxitin and expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(2): 342-348.
- 57) Black JA, Moland ES, Thomson KS. AmpC disk test for detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* lacking chromosomal AmpC beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2005; 43(7): 3110-3.
- 58) Knothe H, Shah P, Krcmery V, et al. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and ceforoxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11(6): 315-317.
- 59) Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control. *J Infect* 2003; 47(4): 273-95.
- 60) Weldhagen G, Poirel FL, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2385–92.



- 61) Hall LM, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalın HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1637-44.
- 62) Nordmann P, Guibert M. Extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 128-31.
- 63) Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-51.
- 64) Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1-14.
- 65) Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 (1): 52-59.
- 66) Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, et al. Characterization of beta-lactamase gene blaPER-2, which encodes an extended-spectrum class A beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 616–620.
- 67) Nordmann P, Ronco E, Naas T, et al. Characterization of a novel extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 962-9.
- 68) Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2265-9.
- 69) Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *J American Med Ass* 2003; 289(7): 885–888.
- 70) Bonnet R, Sampaio JL, Chanal C, et al. A novel class A extended-spectrum beta-lactamase (BES-1) in *Serratia marcescens* isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(11): 3061–68.
- 71) Silva J, Aguilar C, Ayala G, Estrada MA, et al. TLA-1: A new plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 44: 997–1003.

- 72) Castanheira M, Mendes RE, Walsh TR, et al. Emergence of the extended-spectrum beta-lactamase GES-1 in a *Pseudomonas aeruginosa* strain from Brazil: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2344-45.
- 73) Alcantar-Curiel D, Tinoco JC, Gayosso C, et al. Nosocomial bacteremia and urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* with plasmids carrying both SHV-5 and TLA-1 genes. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1067–1074.
- 74) Lebessi E, Stamos G, Foustoukou M, et al. Performance of methods for detection of extended-spectrum beta-lactamases applied to clinical enterobacterial strains producing IBC-type beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 912.
- 75) Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42: 153-63.
- 76) Akyıldız R, Özsoy MF, Alyunay H, ve ark. *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve beta laktam antibiyotik direncinin araştırılması. *Klinik Dergisi* 1998; 11: 53-58.
- 77) Gülay Z. ESBL'lerin tanı yöntemleri . In: Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ. (eds). Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar : Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004; 13-26.
- 78) Moland ES, Thomson KS. Extended spectrum beta-lactamases of *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 666-8.
- 79) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standarts for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-fourth Informational supplement. CLSI document M100- S24 Pennsylvania : CLSI, 2014.
- 80) Dolapçı İ. Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar : Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı , tedavi ve enfeksiyon kontrolündeki rolleri. *Mikrobiyol Bült.* 2005; 39: 229-40.
- 81) Giakkoupi P, Tzouvelekis LS, Tsakris A, et al. IBC-1, a novel integron-associated class A beta-lactamase with extended-spectrum properties

- produced by an *Enterobacter cloacae* clinical strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(9): 2247–2253.
- 82) Matsumoto Y, Inoue M. Characterization of SFO-1, a plasmid mediated inducible class A beta-lactamase from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(2): 307–13.
- 83) Mavroidi A, Tzelepi E, Tsakris A, et al. An integron-associated beta-lactamase (IBC-2) from *Pseudomonas aeruginosa* is a variant of the extended-spectrum beta-lactamase IBC-1. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(5): 627–630.
- 84) Poirel L, Thomas IL, Naas T, et al. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(3): 622–32.
- 85) Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4): 657–86.
- 86) Nordmann P, Guibert M. Extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42(2): 128–31.
- 87) Poirel L, Weldhagen GF, Naas T, et al. GES-2, a class A beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* with increased hydrolysis of imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(9): 2598–2603.
- 88) Shannon K, French G. Multiple-antibiotic-resistant salmonellas. *Lancet* 1998; 352: 490.
- 89) Tassios PT, Gazouli M, Tzelepi E, et al. Spread of a *Salmonella typhimurium* clone resistant to expanded-spectrum cephalosporins in three european countries. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3774–7.
- 90) Sirot D, Goldstein FW, Soussy CJ. Resistance to cefotaxime and seven other beta-lactams in members of the family *Enterobacteriaceae* isolated in a French hospital. *Antimicrob Chemother* 1992; 27: 441–457.
- 91) Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (2): 94–103.

- 92) Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al. CTX-M: Changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 165–174.
- 93) Nijssen S, Florijn A, Bonten MJM, et al. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more 5000 European *Enterobacteriaceae* isolates. *J Antimicrob Agent* 2004; 24: 585-591.
- 94) Garcia-Rodriguez JA, Jones RN, MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from meropenem yearly susceptibility test information collection (MYSTIC). *J Chemother* 2002; 14: 25-32.
- 95) Leblebicioglu H, Günaydin M, Esen S, et al. Surveillance of antimicrobial in gram-negative bacteria isolated from intensive care unit in Turkey. *J Chemother* 2002; 14: 140-146.
- 96) Gür D, Ünal S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif etkenlerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996; 3: 153-9.
- 97) Du B, Long Y, Liu H, et al. Extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1718-23.
- 98) Vahaboğlu HM, Mülazımoğlu L, Erdem İ, et al. Taksim Hastanesi'nde beta - laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin surveyansı. *Klinik Derg* 1993; 6: 79-82.
- 99) Şaban E. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve indüklenebilir beta-laktamaz yapan enterik bakteriler: Klinik önemi ve tedavisi. *Ankem Derg* 2008; 22 : 28-35.
- 100) Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. *Drugs* 2003; 63(4): 353-65.
- 101) Endimiani A, Paterson DL. Optimizing therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 646-55.
- 102) Jacoby GA, Han P. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 908-11.

- 103) Pangon B, Bizet C, Bure A, et al. In vivo selection of a cephamycin resistant, porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3 beta lactamase. *J Infect Dis* 1989; 159: 1005-6.
- 104) Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *K. pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 31-37
- 105) Kang CI, Kim SH, ParkWB, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004; 48: 4574–4581.
- 106) Wilson WR, Henry NK. Urinary tract infection. In: Wilson WR, Sande MA, ed. *Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases*. New York: Mc Graw-Hill, 2000. Uriner sistem enfeksiyonları. Çeviri editörü: Leblebicioğlu H. *İnfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 220-30.
- 107) Mamıkoğlu L, İnan D. İdrar yolu enfeksiyonları. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, ed. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008; 1487-1506.
- 108) Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandel JE, Dolin R, ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Philadelphia: Harcourt Health Sciences Company, 2005; 875-901.
- 109) Mulvey M. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2002; 4: 257.
- 110) <http://www.uptodate.com/contents/bacterial-adherence-and-other-virulence-factors-for-urinary-tract-infection>
- 111) Khanfar H S, Bindayna K M, Senok A C, Botta G A. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Trends in the hospital and community settings. *J Infect Dis* 2009 ; 3(4): 295-299.
- 112) Karisik E, Ellington M J, Livermore D M, Woodford N. Virulence factors in *Escherichia coli* with CTX-M-15 and other extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (1): 54-58.

- 113) Akova M. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar ve klinik önemi. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D, eds. Önemli ve sorunlu gram-negatif bakteri infeksiyonları. Ankara : Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004: 85-95.
- 114) Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes : Current data. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 164-172.
- 115) Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: Implications for control. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42: 37-45.
- 116) Colodner R, Rock W, Chazan B, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 163-167.
- 117) Calbo E, Romani V, Xercavins M. Risk faktors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 780-783.
- 118) Koçoğlu E, Karabay O, İnce Koç N, Özkardeş F, Yıldırım R. Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması. *Ankem Derg* 2007; 21: 5-9.
- 119) Yumuk Z, Afacan G, Nicolas-Chanoine MH, Sotto A, Lavigne JP. Turkey: a further country concerned by community-acquired *Escherichia coli* clone O25-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrobiol Chemother* 2008; 62: 284-288.
- 120) Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE. et al. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (9): 1317-1324.
- 121) Bin C, Hui W, Renyuan Z, et al. () Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56 (4): 351-357.
- 122) Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C et al. High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing

- Enterobacter aerogenes* in severely-ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (1): 56-62.
- 123) Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (5): 895-904.
- 124) Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(3): 409-14.
- 125) Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, et al. The role of colonization pressure in the spread of vancomycin-resistance enterococci: an important infection-control variable. *Arch Intern Med* 1998; 158(10): 1127-32.
- 126) Levin BR. Minimizing potential resistance: a population dynamics view. *Clin Infect Dis* 2001; 33(3): 161-169.
- 127) Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, et al. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004; 42(10): 4769-4775.
- 128) Valverde A, Grill F, Coque TM, et al. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum- beta-lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. *J Clin Microbiol* 2008; 46(8): 2796-2799.
- 129) Ventura M, Zink R. Rapid identification, differentiation and proposed new taxonomic classification of *Bifidobacterium lactis*. *Applied and Environmental Microbiology* 2002; 68(12): 6429-6934.
- 130) Bou G, Cartelle M, Thomas M, et al. Identification and broad dissemination of the CTX-M-14 beta lactamase in different *E. coli* strains in Spain. *J Clin Microbiol* 2002; 40(11): 4030-4036.
- 131) Arpin C, Dubois V, Coulange L, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in community and private health care centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (11): 3506-3514.
- 132) Lescure FX, Eveillard M, Douadi, Y et al. Community-acquired multiresistant bacteria: An emerging problem? *J Hosp Infect* 2001; 49 (2): 149-151.

- 133) Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended spectrum beta lactamase producing *E.coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1897-1902.
- 134) Moor CT, Roberts SA, Simmons G, et al. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* : Factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zealand. *J Hosp Infect* 2008; 68 (4), 355-362.
- 135) Goyal A, Prasad KN, Prasad A, et al. Extended spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* & *Klebsiella pneumoniae* & associated risk factors. *Indian J Med Res* 2009; 129 (6), 695-700.
- 136) Curtis JD. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic resistance gram negative bacilli. *CID* 2006; 43: 262-269.
- 137) Champs C, Sauvart MP, Chanal C, et al. Prospective survey of colonization and infection caused by expanded-spectrum-lactamase-producing members of the family *Enterobacteriaceae* in an intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2887–2890.
- 138) Johnson JR, Stell AL, Scheutz F, et al. Analysis of the F antigen-specific papA alleles of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* using a novel multiplex PCR-based assay. *Infect Immun* 2000; 68(3): 1587-1599.
- 139) Ruppe E, Lixandru B, Cojocaru R, et al. Relative fecal abundance of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* strains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(9): 4512–4517.
- 140) Tarkkanen AM, Heinonen T, Jogi R, et al. P1A recombinant beta-lactamase prevents emergence of antimicrobial resistance in gut microflora of healthy subjects during intravenous administration of ampicillin. *Antimicrob. Agents Chemother* 2009; 53: 2455–2462.
- 141) Bourgeois-Nicolaos N, Massias L, Couson B, et al. Dose dependence of emergence of resistance to linezolid in *Enterococcus faecalis* in vivo. *J. Infect. Dis.* 2007; 195:1480–1488.



## 1. EKLER

**Ek 1** : GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ tanılı hastaların takip formu.



**EK 1.**

**HASTA TAKİP FORMU**

**ADI SOYADI:**

**DOSYA NUMARASI :**

**KAYIT TARİHİ:**

**YAŞ VE CİNSİYET:**

**TELEFON ve ADRES :**

**HASTANEYE YATIŞ-ÇIKIŞ TARİHİ:**

**HASTANEDE YATIYORSA KAÇINCI YATIŞ GÜNÜNDE :**

**HANGİ BÖLÜMDE YATTIĞI :**

**ALTTA YATAN HASTALIKLAR:**

**SON ÜÇ AYDA HASTANE YATIŞ ÖYKÜSÜ:**  EVET  
 HAYIR

**SON ÜÇ AYDA İKİ GÜNDEN DAHA UZUN SÜRE ANTİBİYOTİK KULLANIMI:**

EVET  
 HAYIR

**EVET İSE HANGİ ANTİBİYOTİK VE HANGİ HASTALIKTAN DOLAYI:**

**DAHA ÖNCE İDRAR YOLU ENFEKSİYONU GEÇİRDİ Mİ?**

EVET  
 HAYIR

**EVET İSE YILDA KAÇ KEZ VE KAÇ YILDIR OLDUĞU :**

**HASTANEYE ŐUANDAKİ YATIŞ TANIŐI :**

**BASİT SİSTİT**

**KOMPLİKE ÜŐİ**

**PYELONEFRİT**

**PROSTATİT**

**DİĞER**

**ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONU:**

**FONKSİYONEL**

**RENAL**

**ANATOMİK**

**YOK**

**İDRAR YOLUNDA YABANCI CİŐİM VAR MI?**

**FOLEY SONDA**

**ÜRETERAL STENT**

**NEFROSTOMİ**

**ÜROSTOMİ**

**YOK**

**İDRAR YOLUNDA TAŐ VAR MI :**

**VAR**

**YOK**

**SON 1 YILDA CERRAHİ OPERASYON :**

**ÜROLOJİK**

**JİNEKOLOJİK**

**DİĞER**

**CERRAHİ OPERASYON YOK**

**SON 1 YILDA YAPILAN GİRİŞİM :**

- ÜROLOJİK  
 GASTROENTEROLOJİK  
 GİRİŞİM YOK

**SEMPTOMLAR NELERDİR?**

- ATEŞ  
 SIK İDRAR ÇIKMA  
 İDRAR YAPARKEN YANMA  
 YAN AĞRISI  
 İDRAR YAPARKEN ZORLANMA  
 BULANTI VE KUSMA

**İDRAR TETKİKİNDE PİYÜRİ :**

- EVET  
 HAYIR

**TEDAVİ İÇİN BAŞLANAN ANTİBİYOTİK:**

**ETKEN ERADİKE EDİLDİ Mİ :**

- EVET  
 HAYIR

**ANTİBİYOTİK DEĞİŞİKLİĞİ :**

- EVET  
 HAYIR

**EVET İSE ANTİBİYOTİK ADI:**

**KAÇINCI GÜNDE DEĞİŞTİRİLDİĞİ :**

**BAŞLAMA TARİHİ:**

**İZOLE EDİLEN ETKENİN (E.COLİ) ANTİBİYOGRAMINDA DUYARLI OLAN  
ANTİBİYOTİKLER :**

