

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

ÇOKLU ANTİMİKROBİYAL İLACA DİRENÇLİ
MİKROORGANİZMALARIN NEDEN OLDUĞU ÜRİNER SİSTEM
ENFEKSİYONLARI: RİSK FAKTÖRLERİ, HASTANE YATIŞ SÜRESİ VE
MALİYETE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adem ALBAYRAK

Samsun-2012

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

ÇOKLU ANTİMİKROBİYAL İLACA DİRENÇLİ
MİKROORGANİZMALARIN NEDEN OLDUĞU ÜRİNER SİSTEM
ENFEKSİYONLARI: RİSK FAKTÖRLERİ, HASTANE YATIŞ SÜRESİ VE
MALİYETE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adem ALBAYRAK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Samsun-2012

:

TEŞEKKÜR

Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı, Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU, Prof. Dr. Mustafa SÜNBUĞL, Prof. Dr. Cafer EROĞLU, Prof. Dr. Őaban ESEN ve diğer öğretim üyesi hocalarıma, tüm çalışma arkadaşlarıma, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği Hemőire ve Personeline, Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi ekibine, sabır ve desteğinden dolayı Eőime ve Biricik Oğluma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	Sayfa Numarası
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ	III
KISALTMALAR	IV
ÖZET	V
ANAHTAR SÖZCÜKLER	VI
ABSTRACT	VII
KEYWORDS	VIII
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
Genel Tanımlar	2
Epidemiyoloji	4
Etyoloji	5
Patogenez	6
Konak Savunması	8
Klinik Bulgular	10
Tanı	12
İdrar Yolu Enfeksiyonu Yönetimi	14
Antibiyotik Direncinin Moleküler Mekanizması	17
GEREÇ ve YÖNTEM	27
BULGULAR	30
TARTIŞMA	43
SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa Numarası
TABLO 1	18
TABLO 2	20
TABLO 3	23
TABLO 4	32
TABLO 5	33
TABLO 6	35
TABLO 7	36
TABLO 8	38
TABLO 9	39
TABLO 10	40
TABLO 11	41
TABLO 12	42
ŞEKİL 1	31
ŞEKİL 2	34

KISALTMALAR

%95 GA	%95 Güven Aralığı
β -laktamaz	Beta laktamaz
BPH	Bening Prostat Hipertofisi
CDC	Centers for Disease Control
CLSI	Clinical Laboratory Standarts Institute
ÇİD	Çoklu Antimikrobiyal İlaça Direnç
DHFR	Dihidrofolat Redüktaz
DHPS	Dihidropteroat Sentetaz
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
GSBL	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
IDSA	Infectious Diseases Society of America
KOB	Koloni Oluşturan Birim
MR	Mannoz Dirençli
MS	Mannoz Duyarlı
OR	Tahmini Rölatif Risk (Odds Oranı)
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
THP	Tamm-Horsfall Proteini
VÜR	Veziko Üreteral Reflü
ÜSE	Üriner Sistem Enfeksiyonu

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), günümüzde tüm yaş gruplarında gerek hastane ortamında gerekse hastane dışında hekimlerin en sık karşılaştıkları bakteriyel enfeksiyonlardır. Çoklu antimikrobiyal ilaca dirençli (ÇİD) patojen mikroorganizmaların ortaya çıkması, tedavi başarısı ve maliyetini olumsuz etkileyen önemli bir toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyon sorunu haline gelmiştir. Bu çalışmada, ÇİD mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarının risk faktörlerinin bulunması, bu risk faktörlerine karşı önlem alınması, hastanede yatış sürelerinin ve bu enfeksiyon etkenlerinin hastane yatış maliyetlerine ve mortaliteye olan etkisinin saptanması amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya 1 Ekim 2011 - 1 Mart 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan ve ÇİD mikroorganizmaların etken olduğu üriner sistem enfeksiyonu tanısı konulan hastalar prospektif olarak izlendi. Toplum ve hastane kaynaklı olan, ÇİD olan ve olmayan, ampirik antimikrobiyal tedavisi uygun olan ve olmayan, dahili ve cerrahi servislerde yatan hastalar, yatış ve tedavi süresi, maliyet, mortalite, açısından karşılaştırıldı. Ayrıca isolatların antimikrobiyal duyarlılıklar araştırıldı.

BULGULAR: Toplam 156 olgunun 88 (%56) 'inde toplum kaynaklı, 68 (%44) 'inde hastane kaynaklı ÜSE saptandı. Hastane kaynaklı ÜSE'de ÇİD oranı belirgin olarak fazla saptandı (OR: 3.8 %95 GA:1.83-8.24, $p<0.001$). Çok değişkenli analize göre 2. kuşak sefalosporin (OR: 9.273 %95 GA:1.194-71.995, $p=0.029$), kinolon kullanımı (OR: 3.644 %95 GA:1.611-8.245, $p=0.002$) ve hastane kaynaklı ÜSE (OR: 3.89 %95 GA: 1.83-8.24, $p<0,001$), ÇİD için bağımsız risk faktörüydü. Uygun olmayan ampirik antibiyotik başlama ile antibiyotik maliyetleri arasında istatistiksel fark saptandı (sırasıyla $p=0.003, p=0.002$). ÇİD mikroorganizmaların, ÜSE için kullanılan antibiyotik maliyeti, toplam antibiyotik maliyeti ve hastane maliyetinde artışa neden olduğu tespit edildi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$). Hastane kaynaklı ÜSE' nin, maliyetleri ($p=0.001$), tedavi ve yatış sürelerini (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$)ve mortalite riskini artırdığı saptandı (%95 GA:1.12-7.14 $p=0.023$). Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı isolatlar duyarlılık açısından incelendiğinde, *E. coli*'de imipenem (%100-%100), amikasin (%93.2-%91.5), nitrofurantoin (%98.3-%87) en duyarlı antimikrobiyallerken, ampisilin (%38.5-%7.3), siprofloksasin (%52.2-%30), amoksisilin klavulanik asitin

(%51.7-%23.9) duyarlılıkları daha düşüktü. Özellikle piperasilin tazobaktamda toplum kaynaklı ÜSE'de %80 civarındaki duyarlılık, hastane kaynaklı ÜSE'de %30 civarındaydı.

SONUÇ: Çalışmamızda yatış süresinde, tedavi süresinde, hastane ve antibiyotik maliyetlerindeki artışlara uygunsuz antibiyotik başlanması, ÇİD ve hastane kaynaklı ÜSE sebep oluyordu. Özellikle hastane kaynaklı ÜSE, maliyet ve tedavi süresini artırdığı gibi, mortaliteyi ve hastanede yatış süresini de artırıyordu. Bu yüzden hastane kaynaklı enfeksiyonların ortaya çıkmasını ve yayılımını önleyici tedbirler alınmalıdır. Hastane ve toplum kaynaklı ÜSE' de direnç oranları arttığından, seçici baskılamayı ve tüm antimikrobiyal ilaçlara dirençli izolatların ortaya çıkmasını, akılcı antibiyotik kullanımı ile önlenmelidir.

Anahtar sözcükler: Çoklu antimikrobiyal ilaca direnç, Üriner sistem enfeksiyonu, Maliyet

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Urinary tract infections (UTIs) are the most frequently encountered bacterial infections by physicians for all age groups both at hospital setting and in community. The emergence of multi drug-resistant (MDR) microorganisms has become a major public health and nosocomial infection problem that adversely affect the success of treatment and the cost. In this study, we aimed to detect the risk factors for urinary tract infections caused by MDR microorganisms, to take against these risk factors and to determine the effects of these infection agents to the cost of hospitalization and mortality factors.

MATERIAL AND METHOD: In this study, patients who were hospitalized between October 1 2011 and March 1 2012 at Ondokuz Mayıs University Medical School Hospital and diagnosed with a UTI caused by MDR microorganisms were followed prospectively. Patients who had a hospital or community acquired urinary tract infection caused by MDR or non-MDR microorganisms and had an appropriate empirical antimicrobial therapy or not and hospitalized at medical or surgical wards were compared in terms of hospitalization and treatment duration, cost and mortality. In addition, antimicrobial susceptibilities of the isolates were investigated.

RESULTS: In a total of 156 patients, community-acquired UTI was detected in 88 (56%) patients and nosocomial UTI was detected in 68 (44%) patients. In nosocomial UTI, rate of MDR was detected significantly high (OR: 3.8 %95 CI: 1.83-8.24, $p < 0.001$). According to multivariate analysis, the use of II. generation cephalosporins (OR: 9.273 %95 CI:1.194-71.995, $p = 0.029$), and quinolones (OR: 3.644 %95 CI:1.611-8.245, $p = 0.002$) and nosocomial UTI (OR: 3.89 %95 GA: 1.83-8.24, $p < 0,001$) were independent risk factors for MDR. A statistically significant difference was detected between inappropriate empirical antibiotic therapy and antibiotic cost ($p = 0.003$, $p = 0.002$, respectively). MDR microorganisms, was cause an increase in the cost of antibiotics used for UTI, total cost of antibiotics and hospital cost ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). Nosocomial UTI was detected an increase in the costs ($p = 0.001$), duration of treatment and length of stay ($p = 0.002$, $p = 0.001$ respectively) and risk of mortality (%95 GA: 1.12-7.14, $p = 0.023$). When community-acquired and nosocomial isolates were examined, imipenem (100%-100%), amikacin (93.2%-91.5%)

and nitrofurantoin (98.3%-87%) were found the most active antibiotics, whereas ampicillin (38.5%-7.3%), ciprofloxacin (52.2%-30%) and amoxicillin clavulanate (51.7%-23.9%) were found less active. In particular, for piperacillin tazobactam, sensitivity was about 80% in community-acquired UTI and 30% in nosocomial UTI.

CONCLUSION: In our study, increases in length of stay, duration of treatment and hospital and antibiotic costs were caused by inappropriate empirical therapy, MDR and nosocomial UTI. In particular, as well as increasing cost and duration of treatment, nosocomial UTI increased the length of hospital stay. Therefore, preventive measures should be taken for the emergence and spread of nosocomial infections. Due to the increase of resistance rates in nosocomial and community-acquired UTI, selective inhibition and emergence of isolates resistant to all antimicrobial drugs should be avoided by rational use of antibiotics.

Key Words: Urinary tract infections, Multi drug-resistant, Cost

:

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), günümüzde tüm yaş gruplarında gerek hastane ortamında gerekse hastane dışında hekimlerin en sık karşılaştıkları bakteriyel enfeksiyonlardır. ÜSE, piyüri ve klinik semptomlar eşliğinde böbrek, toplayıcı sistem ve mesane inflamasyonu olan, klinik olarak asemptomatik bakteriüriden, sepsisle seyreden akut piyelonefrite kadar değişebilen çok farklı klinik durumu içerebilen enfeksiyondur. ÜSE'lerin %95'ten fazlasında etken tek bir bakteridir. Komplikasyonsuz ÜSE'lerde en sık etken *Escherichia coli*'dir. Diğer komplike durumlarda özellikle yapısal anomalilerin varlığında sorumlu mikroorganizmalar *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.* ve *Pseudomonas spp.* gibi bakterilerdir [1, 2].

Günümüzde çoklu antimikrobiyal ilaca dirençli (ÇİD) patojen mikroorganizmaların ortaya çıkması, tedavi başarısı ve maliyetini olumsuz etkileyen önemli bir toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyon sorunu haline gelmiştir [3].

Üriner kateter ilişkili ÜSE, hastane kaynaklı ÜSE'lerin neden olduğu bakteriyemilerin önde gelen sebeplerindendir. Hastane kaynaklı bakteriyemilerin yaklaşık %20'si üriner sistem kaynaklıdır ve bu durumda mortalite %10 civarındadır ancak renal abse gibi komplikasyon gelişmiş diyabetik hastalarda mortalite oranları %50'lere kadar çıkabilmektedir [4, 5].

ÇİD'li patojen mikroorganizmaların kolonizasyon ya da enfeksiyonu için risk faktörleri; yoğun bakım ve ya hastanede uzun süre yatma, üriner kateter varlığı, santral arteriyel ya da venöz kateter varlığı, hemodiyaliz ihtiyacı olma, geçirilmiş abdominal cerrahi, daha önce kullanılan antibiyotikler, barsak kolonizasyonu, mekanik ventilatör ihtiyacı, altta yatan hastalığın ciddiyeti sayılabilir [6].

Gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi için antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi şarttır. Bu nedenle her hastanenin sık izole edilen bakterilerinin ve bunların antibakteriyel duyarlılık durumunun bilinmesi tedavide yol gösterici olmaktadır.

Bu çalışmada, çoklu antimikrobiyal ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu ÜSE'lerin risk faktörlerinin bulunması, bu risk faktörlerine karşı önlem alınması, hastanede yatış sürelerinin ve bu enfeksiyon etkenlerinin hastane yatış maliyetlerine ve mortaliteye olan etkisinin saptanması amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

ÜSE terimi asemptomatik bakteriüriden sepsisle seyreden akut piyelonefrite kadar değişebilen çok farklı klinik durumları içermektedir [7].

2.1 GENEL TANIMLAR

2.1.1 Bakteriüri

İdrarda bakteri varlığına verilen isimdir. *Anlamlı bakteriüri*, idrarda anterior üretradan kontamine olma ihtimalinin üzerindeki sayıda yani mililitrede en az 10^5 kob bakteri olması, *asemptomatik bakteriüri* ise ÜSE semptomları olmayan bir hastada, erkek için temiz şekilde alınmış tek idrar örneğinde, kadın için ardışık alınan iki idrar örneğinde aynı bakteriyel suşun en az 10^5 kob/ml olmasıdır [1, 8].

Altmış beş yaşın üzerindeki kadınların en az %20'sinde, erkeklerin %10'unda asemptomatik bakteriüri saptanmaktadır. Genç yaşlarda kadınlarda erkeklere göre bakteriüri riski 30 kat fazlayken, 65 yaşından sonra bu oran dramatik olarak değişmekte, kadın/erkek oranı giderek azalmaktadır. Erkeklerde prostat hipertrofisine bağlı tıkanıklık, prostat salgılarının azalmasına bağlı bakterisidal aktivite kaybı, kadınlarda prolapsus nedeniyle mesane boşalmasında yetersizlik, demansa bağlı fekal inkontinans nedeniyle perinede kirlenme, ayrıca her iki cinste nöromüsküler hastalıklar, artmış sonda ve girişim nedeniyle yaşlılarda ÜSE riski artmaktadır. Yaşlı kadın ve erkeklerde spontan kür ve tekrarlama riski yüksektir. Etken mikroorganizmalar gençlerden farklılık göstermez. Asemptomatik bakteriüri, semptomatik ÜSE'ye göre daha sık görülür [7, 9].

ÜSE yalnızca alt üriner sistemi veya hem alt hem de üst üriner sistemi tutabilir.

2.1.2 Sistit

Mesanenin akut enfeksiyonudur. Tek başına veya piyelonefrit ile birlikte olabilir ve dizüri, sık idrara çıkma ve sıklıkla suprapubik hassasiyetle karakterize olan sendromu tanımlar. Bununla birlikte, bu semptomlar bakteriyel enfeksiyon olmaksızın alt üriner sistemin enflamasyonlarında veya üretritlerde de görülebilir (örn: gonore ya da klamidyal üretrit). Ayrıca, üst üriner semptomları olmadan alt üriner sistem semptomlarının varlığı, üst ÜSE'yi ekarte ettirmez [1, 10].

2.1.3 Akut Piyelonefrit

Ateş, bögür ağrısı ve/veya hassasiyetinin olduğu, bu bulgulara sıklıkla dizüri ve sık idrara çıkmanın eşlik ettiği klinik bir sendromdur. Bu semptomlar renal infarkt veya taş gibi enfeksiyöz olmayan durumlarda da görülebilmektedir. Belirtilen sendroma belirgin bakteriüri ve böbreğin akut enfeksiyonunun eşlik ettiğinin gösterilmesiyle akut piyelonefritin kesin tanısı konur [1, 10].

2.1.4 Komplike Olmayan ÜSE

Yapısal ve nörolojik olarak normal olan üriner sistemin enfeksiyonunu belirtmektedir.

2.1.5 Komplike ÜSE

Fonksiyonel veya yapısal olarak anomalileri (taş veya sonda takılması, vb) olan üriner sistemin enfeksiyonunu göstermektedir. Genel olarak erkeklerde, gebelerde, çocuklarda ve hastanede yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlar komplike kabul edilmektedir. Komplike enfeksiyonu olan hastada etken mikroorganizma genellikle antimikrobilyallere karşı dirençli olmaktadır. Bazı görüşler üst ÜSE 'nin komplike kabul edilmesini önermektedir[1, 11].

2.1.6 Tekrarlayan ÜSE

Altı ayda ≥ 2 ya da bir yılda ≥ 3 ÜSE olmasını tanımlar. Tekrarlayan ÜSE'ler relaps veya reenfeksiyon şeklinde görülebilmektedir. Relaps tedaviye rağmen aynı etken mikroorganizmayla bakteriürinin yinelemesini tanımlamaktadır. Bu durum üriner sistemde bakterinin persistansına bağlıdır. Reenfeksiyon ise farklı bir mikroorganizmayla enfeksiyonun tekrarlamasıdır ve yeni bir enfeksiyondur. Reenfeksiyon bakterinin vajina veya dışkıda persistansına bağlı olarak aynı mikroorganizmayla da görülebilmektedir. Bu durum yanlışlıkla relaps olarak değerlendirilebilmektedir. Relaps ve reenfeksiyon klinik olarak ayırımı yararlıdır çünkü relaps vakaları daha detaylı ürolojik değerlendirme, uzun tedavi ve bazen cerrahi gerektirir [1, 12].

2.1.7 Ürosepsis

ÜSE'nin neden olduğu sepsis sendromunu tanımlamaktadır. Mevcut ÜSE'nin klinik bulgularına aşağıdaki bulgulardan iki ya da daha fazlasının eşlik etmesidir [1] :

1. Vücut sıcaklığının 38°C'nin üstünde veya 36°C'nin altında olması,
2. Kalp hızının 90 atım/dakika'nın üzerinde olması,
3. Solunum sayısının 20/dakika'dan fazla olması veya PaCO₂'nin 32 mmHg'dan az olması,
4. Beyaz küre sayısının 12.000/mm³'den fazla veya 4.000/mm³'den az veya %10'dan fazla band formu olması.

2.1.8 Kronik ÜSE

Tedaviden sonra aylar veya yıllar boyunca aynı mikroorganizmanın persistansı anlamını taşımaktadır. Reenfeksiyon kronikleşme anlamına gelmemektedir.

2.1.9 Kronik Piyelonefrit

Kronik piyelonefrit böbrekte yalnızca enfeksiyona bağlı olarak patolojik değişikliklerin bulunmasını tanımlamaktadır. Bununla birlikte benzer patolojik değişiklikler kronik üriner sistem obstrüksiyonu, analjezik nefropatisi, hipokalemik nefropati, vasküler hastalık ve ürik asit nefropatisi gibi durumlarda da görülebilmektedir. Patolojik tanımlama enfeksiyonla diğer durumlar arasında ayrımı yapamamaktadır [1].

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Genç ve gebe olmayan kadınlarda bakteriüri prevalansı %1-3'tür. Kadınların %40-50'si yaşamlarının herhangi bir döneminde semptomatik ÜSE geçirirler. Sık cinsel temas, diyafram kullanımı (özellikle spermisidle birlikte), cinsel temas sonrası miksiyon yapılmaması ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü kadınlarda üriner enfeksiyon için risk faktörleridir. Kadınlarda bir kez ÜSE olunca, ikinci kez ÜSE gelişme riski artmaktadır, hastaların %20 'sinde 6 ay içerisinde tekrarlayan enfeksiyon gelişir [7].

Erişkin erkeklerde bakteriüri prevelansı oldukça düşüktür (%0,1 veya daha az). Yaşlı hastalarda prostat hastalıkları ve enstrümantasyona bağlı olarak bu oran yükselir.

Bakteriüri sıklıkla üriner sistem anomalileriyle birlikte dir. Sünnetsiz ve homoseksüel erkeklerde üropatojenik *Escherichia coli* suşları ile ÜSE gelişme riski artmaktadır [7].

Diabetes mellitus ÜSE'de önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik kadınlarda asemptomatik bakteriüri prevelansı diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir. Orak hücre anemili gebelerde bakteriüri prevelansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. HIV enfeksiyonu ve CD₄ sayısı 200'ün altında olan erkeklerde ÜSE sıklığının arttığı ve daha ağır seyrettiği, kadınlarda böyle bir sıklık ve ciddiyet artışının olmadığı saptanmıştır. Böbrek nakli hastalarının en az %50'sinde postoperatif dönemde ÜSE gelişmekte ve yaklaşık %40'ı bakteriyemi ile seyretmektedir. Bu grup hastada erken tanı ve tedavi önem taşımaktadır[7].

2.3 ETYOLOJİ

İdrar yolu enfeksiyonlarının % 95'ten fazlasında etken tek bir mikroorganizma *Escherichia coli* 'dir. Tekrarlayan ÜSE'de, özellikle yapısal anomalilerin varlığında (tıkayıcı üropati, doğumsal anomaliler, nörojenik mesane, vb.) *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türleri, enterokoklar ve stafilokokların görülme sıklıkları artmaktadır. Ayrıca yapısal anomalilerin varlığı, idrarda birden fazla mikroorganizmanın bulunması olasılığını artırmaktadır. Bu hastalarda kateterizasyon ve tekrarlanan antibiyotik uygulamaları sık olduğu için antibiyotiklere dirençli izolatlar ortaya çıkabilmektedir [7, 13].

E. coli sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda etken olarak gözlenirken, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* türleri, enterokoklar ve stafilokoklar genellikle hastane kökenli enfeksiyonlarda izole edilmektedir [1, 14, 15].

Koagülaz negatif stafilokokların ÜSE'nin sık görülen etkenlerinden olduğu bildirilmektedir. *Staphylococcus saprophyticus* 'un cinsel aktif genç kadınlarda akut sistit ataklarının %5-15'inden sorumlu olduğu belirtilmektedir. Koagülaz pozitif stafilokoklar ise böbreğe sıklıkla hematogen yolla ulaşmakta, intrarenal veya perirenal apselere neden olabilmektedirler [7, 16].

Fungal etkenler, özellikle *Candida* türleri antibiyotik tedavisi alan kateterize hastalarda enfeksiyonlara yol açmaktadır. *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis* olası ancak üriner enfeksiyon etkeni olarak henüz tam kanıtlanamamış mikroorganizmalardır [7].

2.4 PATOGENEZ

Bakterilerin üriner sisteme ulaşması ve yayılması üç yol ile gerçekleşmektedir: asendan, hematogen ve lenfatik yol.

2.4.1 Asendan Yol

Üretra genellikle bakterilerle kolonizedir. Kadınlarda cinsel aktivite sırasında oluşan üretral masaj, bakterilerin mesaneye ulaşmasına neden olmaktadır. Kondom kullanımı travmatik etkiyi artırmaktadır. Ayrıca mesaneye bir kez sonda uygulanması hastaların %1'inde ÜSE ile sonuçlanmaktadır [1, 12].

İdrar yolu enfeksiyonunun kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmesi asendan yolun önemini ortaya koymaktadır. Kadın uretrası kısadır, nemli vulvar ve perianal bölgelere yakındır, bu durum kontaminasyon riskini beraberinde getirmektedir. Kadınlarda ÜSE'ye neden olan mikroorganizmaların vajina ağzı ve periüretral alanda enfeksiyon öncesinde kolonize olduğu gösterilmiştir. Bakteri mesaneye ulaştıktan sonra çoğalmakta, ureterleri geçerek, özellikle vezikoureteral reflü varlığında, böbrek pelvisi ve parankimine ulaşmaktadır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda, ürovirulan *E.coli*'nin intestinal taşıyıcılığı ile ÜSE'ye yatkınlık arasındaki ilişki gösterilmiştir [1, 17].

2.4.2 Hematojen Yol

Enfeksiyon etkenlerinin kan yoluyla böbrek parankimine ulaşmasını tanımlamaktadır. *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi veya endokarditi olan hastalarda böbrek sıklıkla etkilenmektedir. Değişik bakteri ve *Candida* türlerinin intravenöz enjeksiyonu ile deneysel piyelonefritler oluşturulabilmiştir. Ancak daha sık etken olan Gram negatif enterik basillerin intravenöz yolla verilmesiyle deneysel piyelonefrit oluşturmak güçtür, ureteral tıkanıklık oluşturulması gibi ek manipülasyonlar sıklıkla gerekmektedir. İnsanlarda Gram negatif basillerin hematojen yolla böbrekleri nadiren enfekte ettiği tahmin edilmektedir [1].

2.4.3 Lenfatik Yol

Piyelonefritin patogeneğinde böbrek lenfatiklerinin rolü net değildir. Hayvanlarda ureter ve böbreklerin arasında lenfatik bağlantıların olduğu, mesanede artan basıncın böbreklere doğru lenfatik akıma neden olabileceği gösterilmiştir [1, 7].

Böylece ÜSE patogeneğinde en önemli yol olarak asendan yol görülmektedir.

2.4.4 Bakteriyel Ürovirülans

Birçok mikroorganizma türü ile oluşabilmesine rağmen üriner sistem enfeksiyonlarında en sık etken *E. coli*'dir. Bununla birlikte enfeksiyonların çoğundan *E. coli*'nin yalnızca birkaç serogrubu; O1, O2, O4, O6, O7, O8, O75, O150 ve O18ab sorumludur. Bu durum kommensal organizmaları patojenik gruptan ayırımını belirten, üropatojenik *E. coli* tanımına neden olmuştur. Sistite ve piyelonefrite neden olan *E. coli* türleri genetik olarak O, K ve H antijenlerinde farklılık sergileyen izolatlardır. Yapılan çalışmalarda belirli O, K ve H serotiplerinin ürovirülansa ve multipl kromozomal virulans faktörü belirleyicisine sahip olduğu gösterilmiştir [17].

Tanımlanmış virulans faktörleri arasında vajinal ve üroepitelyal hücrelere artmış adherens, serumun bakterisidal aktivitesine direnç, kapsülde yüksek miktarda K antijeni (K1, K5, K12) bulunması, aerobaktin varlığı, sitotoksik nekrotizan faktör tip 1 ve hemolizin üretimi bulunmaktadır [1, 18]. *E. coli*'nin sahip olduğu adezyon özellikleri, kolonda kolonize olma, üriner sisteme ulaşma ve burada kolonize olma yeteneği olan türlerin seçilmesini sağlamaktadır [2].

Üropatojen *E. coli*'nin adezinleri pili veya fimbria olarak adlandırılan filamentöz yüzey organelleri ve dış membranda bulunan nonfilamentöz proteinlerdir. Fimbrialar, reseptörlere bağlanmalarının mannozla inhibe olup olmamasına göre mannoz dirençli (MR) ve mannoz duyarlı (MS) olarak adlandırılmaktadırlar (1, 14). Ayrıca insan eritrositlerinde ve üroepitelyal hücrelerinde bulunan P kan grubu antijen kompleksinin bir bileşeni olan reseptörlere bağlanan fimbrialar P fimbria olarak isimlendirilmektedir. P fimbrialar üropatojenlerde sıklıkla bulunmaktadır [19]

Tip 1 fimbria, mannoza duyarlıdır ve zengin mannoz içeren sekretuar IgA, üriner mukus, Tamm-Horsfall proteini, mesane üroplakin proteini ve fibronektine yapışma özelliği gösterir. Sistiti olan hastalarda, piyelonefriti olan hastalara göre daha sık görülür. Bakterilerin üriner kateterlere aderansından yine tip 1 fimbria sorumludur. Renal parankim içerisinde *E. coli*, tip 1 fimbriaların opsonizasyonu ve internalizasyonu sonucunda hızla öldürülmekte veya fagosit içerisinde yaşamına devam edebilmekte ve antibiyotik etkisinden korunarak bakteriüri relapsına neden olabilmektedir [1]. Üropatojen *E. coli* suşlarında tip 1 fimbria ve P fimbria dışında, S, tip 1C, G, Dr fimbriaları ve M, X adezinleri tanımlanmıştır [20].

Diğer üropatojen bakterilerle, örneğin *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella* türleri ile yapılan çalışmalarda, benzer şekilde ÜSE patogeneğinde bakteriyel yapışmanın önemi gösterilmiştir. *S.aureus* nadiren sistite ve asendan piyelonefrite neden olur, buna karşın *S. saprophyticus* sıklıkla alt ÜSE'ye neden olmaktadır. *S. saprophyticus* üroepitelyal hücrelere *S.aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e göre çok daha iyi yapışmaktadır [1].

2.5 KONAK SAVUNMASI

2.5.1 Doğal Bağışıklık

Üriner sistemin antibakteriyel savunması çoğunlukla doğal bağışıklığa bağlıdır. Üretral mukoza haricinde normal üriner sistem bakterilerin kolonizasyonuna dirençlidir, pek çok kısmında patojen ve nonpatojen mikroorganizmalar etkin ve hızlı bir şekilde mesaneye ulaşmadan uzaklaştırılır. Ayrıca Toll-like reseptör 4 Gram negatif üropatojenlerin enfeksiyonuna karşı savunma için gereklidir. İnterlökin-1 β ve IL-6'nın sistemik salınımı ateş ve akut faz cevabına neden olur. İdrar ve serum IL-6 konsantrasyonları piyelonefrit ile bakteriyemide yüksek seviyelere ulaşır ve enfeksiyonun ciddiyetini yansıtır [21]. Kemotaktik sitokin interlökin 8 mukozal bölgeden PMNL toplanması için salınır ve piyüri ile sonuçlanarak bakteriyüriinin eradikasyonuna katkıda bulunur. İnterlökin 8 reseptör eksikliği akut piyelonefrite yatkınlığa neden olur [22].

Üriner sistemde bulunan antibakteriyel savunma mekanizmaları [1]:

1. İdrar (osmolalite, pH, organik asitler)
2. İdrar akımı ve miksiyon
3. Üriner sistem mukozası (bakterisidal aktivite, peptitler, sitokinler)
4. Bakteriyel yapışma inhibitörleri
 - Tamm-Horsfall proteini
 - Mesane mukopolisakkaridi
 - Düşük molekül ağırlıklı oligosakkaridler
 - Sekretuar IgA

- Laktoferrin
5. İnflamatuvar yanıt
 - Polimorfonükleer nötrofiller
 - Sitokinler
 6. İmmün sistem
 - Hüморal immünite
 - Hücreşel immünite
 7. Prostatik sekresyonlar

2.5.2 İdrar ve Mesane

İdrarın birçok bakteri için iyi bir kültür ortamı olduğu düşünülmesine rağmen anti bakteriyel aktivitesi vardır. Üretral floranın çoğunluğunu oluşturan anaerobik ve diğer müşkülpesent bakteriler genellikle idrarda çoğalamazlar. İdrar osmolaritesi, yüksek üre konsantrasyonu ve düşük pH seviyesi ÜSE neden olan bazı bakterilerin üremesini engellediği gösterilmiştir. Erkek idrarındaki prostatik sıvı nedeniyle bakteri üremesi kadınlardan zor olmakla birlikte, gebe kadınlarda idrar pH ve osmolaritesindeki değişikliklerden dolayı bakteri üremesine diğerlerinden daha uygundur. İdrarda glukoz varlığı idrarı iyi bir üreme ortamı haline getirir [1].

Üriner sistemin epitelyal yüzeyi idrar ve epitelyal hücrelerden salgılanan ince bir sıvı ile kaplıdır. Epitelyal sekresyonların antibakteriyel özellikleri olup nötrofil defensinlerle birlikte yapışan bakterilerin temizlenmesinde rol alır. Mannoş içeren yan zinciriyle Tamm- Horsfall proteini (THP), henle kulpunun çıkan kolundan salgılanır ve tip 1 ile S fimbriyalı *E. coli* ye sıkıca bağlanır. THP idrarda bol bulunan böbrek kaynaklı proteindir. Mannoş duyarlı *E. coli* suşlarına bağlanarak epitel hücrelerinin reseptörlerine yapışmasını engeller. Kompleman ile dentritik hücreleri aktive eder ve TLR-4 yoluyla üriner sistemde immünregülatör rol oynar [23].

Mesanenin hızlı akımlı yıkama mekanizması major koruyucu etki sağlar. Mesaneye bakteri ulaştığında, spontan mesaneyi boşaltma eğilimi oluşur. Hızlı akım tek başına bakterilerin tamamen temizlenmesi için yeterli değildir, ek koruyucu mekanizmalara da

ihtiyaç vardır. Değişik konak faktörleri örneğin mesaneye sonda uygulanması üropatojenlerin üroepitel hücrelere yapışmasını kolaylaştırmaktadır [1].

2.5.3 Yapışma ve Kolonizasyon

Kadınlarda vajenin girişinde ve periüretal bölgede Enterobacteriaceae'ların kolonizasyonu ÜSE'nin patogeneğinde en önemli noktadır. Rekürren üriner sistem enfeksiyonu olan kadınlarda yapılan çalışmalarda üretra, periüretal bölge ve vajinal girişin koliform bakterilerle daha sıklıkla kolonize olmaya eğilimli olduğu gösterilmiştir. Düşük vajinal pH kolonizasyondan koruyucu bir faktördür. Ancak, üropatojen *E.coli* serogruplarının düşük pH seviyelerine daha dirençli olduğu, *E.coli*'nin *P. mirabilis* ve *P. aeruginosa*'ya göre vajinal sıvının inhibitör etkisine daha dayanıklı olduğu bulunmuştur [1, 24].

2.5.4 Hümorale ve Hücresele İmmünite

İdrar yolu enfeksiyonunda humoral immunitenin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Akut piyelonefritde tip 1, P fimbriya, O ve nadiren K antijenine karşı antikor cevabı vardır. Ancak oluşan antikorların koruyucu rolü açıklanamamıştır. Hücresele immünite ise ÜSE'ye karşı önemli bir konak savunma mekanizması değildir [1, 7].

2.5.5 Yapısal Anomaliler

Üriner sistemin çeşitli anomalileri enfeksiyona doğal direnci bozmaktadır. İdrar akımının kesintiye uğraması en önemlilerindendir. Böbrek dışı tıkanma nedenleri üreter veya üretranın valv, stenoze, band gibi doğumsal anomalilerinden, taş, üretere dıştan bası yapan çeşitli nedenler ve benign prostat hipertrojisinden kaynaklanabilir. Böbrek içi tıkanmaya ise böbrek taşı, ürik asit nefropatisi, analjezik nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı, hipokalemik nefropati ve orak hücre hastalığının renal tutulumu neden olabilmektedir. Tıkanma idrar akımını engelleyerek staza neden olmaktadır ki bu durum enfeksiyona yatkınlığı arttıran önemli bir sebeptir [1].

2.6 KLİNİK BULGULAR

Çocuklarda ÜSE' ye bağlı belirtiler yaşa göre değişiklik göstermektedir. Yenidoğanlarda ve iki yaş altında ateş, kusma, genel durum bozukluğu gibi nonspesifik belirtiler saptanır. İki-beş yaş sonrasında idrara sık çıkma, dizüri, karın ve sırt ağrısı gibi lokalize bulgular görülür [25].

Erişkinlerde ÜSE tanısını koymak genellikle daha kolaydır. Akut komplike olmayan sistitte alt üriner semptomlar görülür, bakterinin üretra ve mesane mukozasını hasarlamasına bağlıdır. Sık, ağrılı, bulanık ve az miktarda idrar yapılmasına neden olur. Hastalar suprapubik dolgunluk ve ağrıdan yakınabilir. Bazen idrarda belirgin kan veya miksiyon sonunda hafif kanlı renk değişikliği görülebilir. Enfeksiyon alt üriner sistemle sınırlı olduğundan ateş görülmez [1].

Akut komplike olmayan piyelonefritin klasik bulguları ateş (bazen titremeye), böğür ağrısı ve sıklıkla alt üriner sistem semptomları (pollaküri, dizüri ve sıkışma hissi) varlığıdır. Alt üriner sistem semptomları ateşten bir-iki gün önce başlayabilir. Böğür ağrısı veya hassasiyeti erişkinlerdeki üst üriner enfeksiyonda daha sık ve tıkanma varlığında daha yoğundur. Akut piyelonefritte kasıklara yayılan ciddi ağrı nadir görülür ve renal taş varlığını düşündürmelidir. Böbrek ağrısı nadiren epigastrium üzerinde veya yanında hissedilir ve alt kadranlara yayılabilir. Böyle durumlarda apandisit veya safra kesesi hastalıklarıyla ayırıcı tanıyı yapmak güç olabilir [1, 7].

Yaşlı hastaların çok büyük kısmında üriner enfeksiyon belirtisizdir. Eğer varsa da belirtiler tanı koydurucu değildir, çünkü enfekte olmayan yaşlılarda da idrara sık çıkma, dizüri, kesik kesik idrar yapma ve idrar kaçırma sıklıkla vardır. Ayrıca, üst üriner enfeksiyon semptomları da çoğunlukla üriner sistemden çok diğer tanıları akla getirebilen karın ağrısı, mental durum değişikliği gibi atipik semptomlardır. Bununla birlikte tipik semptomlar da görülebilir. Yaşlılarda piyelonefritin gençlere göre daha fazla oranda (%61) bakteriyemiyle seyrettiği ve tabloya sıklıkla şok eklendiği gösterilmiştir. Yaşlılarda, özellikle demans, sonda ve atipik semptomlar varlığı sık görüldüğü için, ÜSE semptomlarını tanımlamak güç olmaktadır, bu yüzden yaşlılarda sıklıkla görülen bakteriüri varlığında üriner semptomlar olmasa da yanlışlıkla ürosepsis tanısı konabilmektedir [1, 26].

Komplike ÜSE, enfeksiyonun ilerlemesine, persistansına veya rekürrensine neden olabilen faktörler varlığında karşımıza çıkmaktadır. Erkeklerde ÜSE'ye çoğunlukla ürolojik sorunlar ve/veya immunosupresyon eşlik eder. Bu yüzden erkeklerde tersi kanıtlanmadıkça ÜSE komplike bir enfeksiyon olarak kabul edilir. Komplike enfeksiyonu olan hastada etken mikroorganizma genellikle antimikrobiyallere karşı dirençli olmaktadır [1, 27].

Üriner sistem enfeksiyonlarında komplike edici faktörler:

1. Yapısal bozukluklar: Tıkanıklık (taş, tümör vb.), benign prostat hipertrofisi (BPH), üreter darlıkları, böbrek kisti, mesane divertikülü, sonda kullanımı, nefrostomi tüpü, nörojenik mesane, vezikoüreteral reflü (VÜR).
2. Metabolik bozukluklar: Nefrokalsinoz, primer biliyer siroz, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, gebelik.
3. İmmüsupresyon: Böbrek nakli, nötropeni, doğumsal/edinilmiş immün yetmezlik.

Üriner kateteri olan hastalarda alt üriner sistem enfeksiyonu semptomları görülmez fakat yanağrısı ve ateş görülebilir. Üriner sistem enfeksiyonu, Gram negatif mikroorganizmalarla gelişen bakteriyemilerin en sık nedenidir. Üriner kateter varlığında, enfeksiyon semptomları görülmeden bakteriyemi gelişebilir [28].

2.7 TANI

Üriner sistem enfeksiyonunun laboratuvar tanısında ilk adım idrarın mikroskopik incelemesidir. Piyüri için kullanılması tercih edilen yöntem, orta akım idrarında lökosit kamarasıyla yapılan sayımda mm³'te en az 10 lökosit bulunmasıdır. Piyüri tanısında diğer bir güvenilir yöntem de aynı şekilde alınan, santrifüj edilmemiş idrarın lam-lamel arası incelenmesidir. Her sahada en az bir lökosit görülmesi piyüri anlamına gelir. Daha az güvenilir olan diğer bir yöntem ise temiz alınmış orta akım idrar örneğinin dakikada 2000 devirde beş dakika santrifüj edildikten sonra sedimentin büyük büyütmede incelenmesidir, her sahada 5-10 lökosit görülmesi piyüri karşılığıdır. Piyüri nonspesifik bir bulgudur, her zaman enfeksiyonu göstermez. Enfeksiyon olmaksızın piyüri oldukça sık görülmektedir [1, 29].

Dipstik lökosit esteraz testi piyürinin saptanmasında kullanılabilir. Duyarlılık ve özgüllüğü mikroskobiden daha düşüktür (%75-96 ve %94-98). Lökosit esterazı negatif olan semptomatik hastalarda idrar mikroskobisi bakılmalı veya idrar kültürü alınmalıdır [1, 29].

İdrar örneğinin bakteri varlığı açısından incelenmesi tanıda en fazla kullanılan testlerden birisidir. Az miktarda bakteri boyalı ve santrifüjli preparatlarda saptanabilir. Temiz alınmış, santrifüj edilmemiş Gram boyası ile boyanmış orta akım idrar örneğinin,

X1000 büyütmede incelenmesinde tek bir bakterinin görülmesi, idrarın mililitresinde 10^5 veya daha fazla bakteri varlığını göstermektedir [1, 29].

2.7.1 İdrar Kültürü

Üriner sistem enfeksiyonu olan hastaların idrarında en az 10^5 kob/ml bakteri mevcuttur. Semptomatik enfeksiyonu olan genç kadınların 1/3'ünde 10^5 kob/ml'den daha az bakteri saptanır. "Infectious Disease Society of America" (IDSA) tanımlamalarına göre sistit için idrarda $\geq 10^3$ kob/ml (duyarlılık %80, özgüllük %90), piyelonefrit için $\geq 10^4$ kob/ml (duyarlılık %90, özgüllük %95) bakteri bulunmalıdır. Son yayınlanan rehberlere göre sistit tanısı için $\geq 10^2$ kob/ml mikroorganizma yeterlidir [30].

Asemptomatik kadın hastanın orta akım idrarında $\geq 10^5$ kob/ml bakteri varlığı %80 bakteriüri göstergesidir. Eğer iki idrar örneğinde en az 10^5 kob/ml aynı bakteri varsa bakteriüri oranı %95'e çıkar. Tanıyı desteklemek için iki idrar örneği alınmalıdır. Asemptomatik kadın hastada 10^4 - 10^5 kob/ml bakteri varlığı , %95 oranında kontaminasyonu gösterir. Erkeklerde kontaminasyon daha nadir olup $\geq 10^3$ kob/ml bakteri varlığı enfeksiyon göstergesidir [1, 8]

Akut başlayan idrara sık çıkma, sıkışma hissi ve dizüri şikayeti olan çoğu kadında idrarın ml'de 10^5 bakterinin eşlik ettiği ÜSE vardır. Ancak vakaların yaklaşık yarısında idrarda 10^5 kob/ml'den az bakteri bulunur, akut üretral sendrom terimi bu durumu ifade eder. Semptomatik sistitli genç kadınların dörtte biri ile üçte birinde idrarda bakteri sayısının ml'de 10^5 'in altında olduğu saptanmıştır. Geriye kalan üretral sendromu olan kadınlar iki grup halinde incelenir; (1) piyüri ile birlikte *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* ya da *Mycoplasma genitalum* 'un sebep olduğu enfeksiyonlar (2) piyürinin olmadığı ve tüm bakteriyel kültürlerin negatif olduğu durumlar, bu duruma müşkülpesent mikroorganizmaların veya enfeksiyon dışı durumların (kimyasal, travmatik, fizyolojik, allerjik) sebep olduğu düşünülmektedir. Dizüri yakınması olan kadın hastalarda ayırıcı tanıda sistitin yanısıra vajinit ve üretrit de akla gelmelidir [1].

2.8 İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ

2.8.1 Nonspesifik Tedavi

Hidrasyon

Hidrasyon, bakterilerin dilusyonuna ve sık idrara çıkılmasıyla enfekte idrarın mesaneden uzaklaşmasına neden olur. Fazla su içilmesi ile idrardaki bakteri sayısında azalma olduğu gösterilmiş, ancak su alımı azaldığında (örneğin gece uyku sırasında) tekrar aynı seviyeye döndüğü saptanmıştır.

İdrar pH'sı

İdrarın antibakteriyel aktivitesi başlıca yüksek üre konsantrasyonu ile osmolaritesi sonucu oluşur ve pH bağımlı bu aktivite düşük pH'da artar. Bu pH bağımlı aktivite, hippurik ve β -hidroksibutirik asit gibi çeşitli zayıf iyonize organik asitlerle ilişkilidir. Bu organik asitlerin antibakteriyel aktivitesi, bakteri hücre duvarına iyi penetre olan ayrılmayan moleküllerin konsantrasyonuna bağlıdır. Çünkü bu organik asitlerin ayrışma pH ları düşüktür, idrar pH'sını daha fazla düşürebilirler, yüksek konsantrasyona ulaşarak yüksek antibakteriyel aktivite gösterirler.

Üriner analjezikler

Dizüri, antibakteriyel tedaviye çok hızlı yanıt verir buyüzden ek olarak lokal analjezik gerektirmez. Böğür ağrısı ve dizüri çok şiddetli ise sistemik analjezikler kullanılabilir.

2.8.2 Spesifik Tedavi

2.8.2.1 Antimikrobiyal Tedavi

Bakteriürinin düzelmesi antimikrobiyal ilacın idrarda ulaştığı konsantrasyonla ilgilidir. Sık kullanılan pek çok antibakteriyel ilacın oral yolla alımıyla idrar konsantrasyonları duyarlı mikroorganizmalar için inhibitör düzeylere ulaşabilmektedir. Üriner enfeksiyonların tedavisinde ilacın kan düzeyi önemli görülmemesine rağmen, bakteriyemisi veya renal parankimal enfeksiyonu olanlarda önem taşımaktadır.

2.8.2.2 Tedaviye Yanıt

Antimikrobiyal tedavi sonucu dört tür yanıt olur; kür, persistans, relaps ve reenfeksiyon. İn vitro olarak mikroorganizma duyarlı ise tedavinin başlangıcından 48

saat sonra bakteri sayısı azalmalıdır. Eğer bu sürede azalma saptanmadıysa tedavinin başarısız olduğunun göstergesidir. Ancak üriner enfeksiyonların kendi kendini sınırladığı, semptomların tedavi verilmesinde bile geç hafifleyeceği unutulmamalıdır [1].

Bakteriyolojik kür, tedavi ve izlem süresi (1-2 hafta) boyunca idrar kültüründe üreme saptanmamasıdır. Bakteriyolojik persistans, tedavinin 48. Saatinde bakteriürinin devam etmesidir. Nedenleri arasında kullanılan antimikrobiyal ajana direnç, ilacın düşük idrar konsantrasyonu (tedaviye uyumsuzluk, yetersiz doz, yetersiz emilim, renal yetmezlik), renal parankim, taş veya prostatta bakterinin persistansı bulunmaktadır. Bakteriyolojik relaps, tedavinin kesilmesinden 1-2 hafta sonra aynı bakteri türünün saptanmasıdır. Tedaviden sonra bir hafta içinde görülen gerçek relapsa etkenin üriner sistemden eradike edilememesi, iki haftadan sonra görülen gecikmiş relapsa etkenin periüretral bölge, vajina, barsaklarda kalması neden olmaktadır. Reenfeksiyon tedaviden sonra farklı bir bakteri türüyle enfeksiyon gelişmesidir. Aynı türün (özellikle *E. coli*) farklı serotipleri ile hatta bazen aynı serotip ile gelişebilir [1, 27].

2.8.3 Çeşitli Gruplarda Antimikrobiyal Tedavi

2.8.3.1 Akut Piyelonefrit

Bulantı-kusması olan, hipotansiyon, genel durum bozukluğu, sepsis, gebelik veya yaşlılık gibi faktörlere sahip hastalarda hastaneye yatırılarak parenteral tedavi yapılmalıdır. Hafif, orta şiddette enfeksiyonu olan, oral tedaviyi tolere edebilecek ve uyum gösterebilecek hastalar ayaktan tedavi edilebilir [31]. Antibiyotik seçiminde, idrar Gram boyama ile organizmanın morfolojisi gösterilmelidir. Ancak tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık genellikle bilinemez. Bu nedenle tedavi başlangıcı genellikle empiriktir. Zincir yapan Gram pozitif koklar görüldüğünde ampisilin veya amoksisilin kullanılabilir, ancak toplum kaynaklı ÜSE 'deki direnç sorunu nedeniyle artık güvenle önerilebilen ilaçlar değildirler [1, 32].

Gram negatif basillerin neden olduğu üst üriner sistem enfeksiyonlarının oral tedavisinde trimetoprim (100 mg, günde iki kez), trimetoprim-sulfametoksazol (fort tablet, günde iki kez) ve florokinolon (siprofloksasin 500 mg, günde iki kez) önerilmektedir. Ancak ülkemizde yapılan çalışmalarda toplum kaynaklı ÜSE'lerde genel trimetoprim-sulfametoksazol direnci %45 civarında olduğundan empirik tedavide florokinolonlar tercih edilmelidir [33-35].

Hastanede yatan hastalarda, özellikle ateş, üşüme, titremeleri olan ve bakteriyemi gibi piyelonefrit komplikasyonları geliştiğinden şüphe edilenlerde parenteral tedavi verilmelidir. Bu gibi ciddi durumlarda başlangıç ampirik tedavi olası tüm patojenleri kapsamalıdır. Toplum kaynaklı akut piyelonefritli ciddi hastalığı olan hastalarda, Gram boyamada Gram-negatif basil saptananlarda, ampirik tedavide; piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam, sefotaksim, seftriakson gibi üçüncü kuşak sefalosporinler, parenteral florokinolonlar, aztreonam ya da aminoglikozidler başlanabilir. Özellikle ciddi hastalığı olanlarda dirençli bakteriler açısından hastanenin antibiyotik duyarlılık paternine göre seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem ya da ertapenem sıklıkla bir aminoglikozid veya florokinolonla kombine edilmesi önerilir. Tüm hastalardan tedavi öncesi idrar kültürü alınmalıdır. Ampirik tedavi kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre uygun şekilde modifiye edilmelidir. Hastaneye yatırılan ve tedaviyle ateşi düşen hastalar, ateşsiz 48 saat izlendikten sonra eğer hasta oral tedaviyi tolere edebilecekse parenteral tedavi oral tedaviye değiştirilebilir. Etkin tedavi sonucunda tedavi başlangıcından 48 saat içinde idrardaki bakteri titresi düşer. Disk duyarlılık testlerinde direnç saptansa bile, antimikrobiyal ilaçlar bazen in vivo etkili olabilir çünkü birçok antimikrobiyal ilaç disk duyarlılık testindeki konsantrasyondan daha yüksek seviyelerde idrara sekrete edilir. Orta şiddette, gebe olmayan, komplike olmayan piyelonefritte 7 gün siprofloksasin tedavisi yeterlidir. Kısa süreli tedavi ile ilgili tecrübeler artmasına rağmen gebe ve ciddi hastalığı olanlarda 14 günlük tedavi önerilmektedir [1, 36].

2.8.3.2 Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu

Alt üriner sistem enfeksiyonlarında enfeksiyon çoğunlukla yüzeysel mukoza hücrelerine sınırlı olduğundan akut basit sistitte kısa süreli tedavi yaklaşımı uygundur. Üç günlük tedavi rejimi tek doz ve yedi günlük tedavi rejimlerine üstün bulunmuştur. Kür oranları %65 ile %100 arasında değişmektedir. Çoğu patojene etkili olan trimetoprim-sulfametoksazol (fort tablet, günde iki kez), trimetoprim (100 mg, günde iki kez) ve florokinolonlar (siprofloksasin 500 mg, günde iki kez) tercih edilmelidir. *E.coli*'nin trimetoprim-sulfametoksazol direncinden dolayı ülkemizde kısa süreli tedavide ilk seçenek florokinolonlar olmalıdır. Erkek, diyabetik ve yedi günden uzun ÜSE tedavisi alan, dirençli mikroorganizma ile ÜSE hikayesi olan kadınlarda, gebelerde

amoksisilin, amoksisilin klavulanik asit, sefaleksim veya nitrofurantoin ile 7-10 günlük tedavi uygundur.

2.8.3.3 Aseptomatik Bakteriüri

Aseptomatik bakteriüri hastaların çoğu kadındır ve ileri yaş grubundadır. Tedavi edilmelerine rağmen relaps ve özellikle reenfeksiyon sıklığıdır. Aseptomatik bakteriüriye yaklaşım hastanın yaşına göre değişir. Sağlıklı yetişkinlerde veya diyabetik kadınlarda, obstrüksiyon yoksa tedavi endikasyonu nadirdir. Hamile kadınlar, çocuklar ve ürolojik girişim planlanan hastalar için 3-7 günlük tedavi uygundur [37].

2.8.3.4 Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu

Relaps: Semptomatik ÜSE ya da aseptomatik bakteriüri tedavisi sonrası relaps büyük olasılıkla renal tutulum, idrar yollarında yapısal anomali veya kronik bakteriyel prostatite bağlı olabilir. Kısa süreli veya 7-10 günlük tedavi sonrası relaps gelişen hastalarda iki haftalık tedavi önerilmektedir. Yapısal anomali olmayan ve 2 haftalık tedavi sonrası relaps gelişen hastalarda tekrar 2 haftalık tedavi uygulanır ve yine relaps gelişirse 4-6 haftalık tedavi düşünülmelidir. Erkeklerde öncelikle kronik bakteriyel prostatit dışlanmalıdır. Yapısal anomali varlığında taş veya tıkanmaya yönelik cerrahi tedavi de mutlaka planlanmalıdır.

Reenfeksiyon: Sık reenfeksiyonu olmayan hastalarda (iki-üç yılda bir veya yılda bir-iki kez) alt ÜSE bulguları varsa tedavi verilmelidir. Reenfeksiyonun (üç atak/yıl) sık görüldüğü ve cinsel temasla ilişkili olduğu düşünülen hastalarda, cinsel temas sonrası miksiyon ve tek doz profilaksi (80/400 mg trimetoprim-sulfametoksazol, 100 mg nitrofurantoin ve 100 mg siprofloksasin tablet), cinsel temasla ilişkili olmadığı düşünülen hastalarda ise uzun süreli profilaksi (40/200 mg trimetoprim-sulfametoksazol tablet veya 50 mg nitrofurantoin) planlanmalıdır [38].

2.9 ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Bir mikroorganizmanın yapısı nedeniyle antibiyotiklere karşı dirençli oluşu yapısal (intrinsik) direnç olarak tanımlanmaktadır ve bir türün tüm üyeleri için söz konusudur. Örneğin, birçok Gram negatif bakteri vankomisin ve metisiline, enterokoklar ise sefalosporinlere duvar yapıları nedeniyle yapısal olarak dirençlidir. Aminoglikozidlerin hücre membranından transportu oksijene bağımlı, enerji gerektiren bir olay olduğundan,

oksidatif fosforilasyonun olmadığı veya az olduğu mikroorganizmalarda ilacın hücreye alınması sırasındaki enerji gerektiren evreler kullanılamaz ve yeterli miktarda ilaç hücre içine giremez; bu nedenle de anaerop mikroorganizmalar ve enterokoklar gibi fakültatif anaerop mikroorganizmalar aminoglikozid antibiyotiklere yapısal olarak dirençlidir. Edinsel direnç ise yapısal veya düzenleyici genlerdeki mutasyonlar, ya da yeni bir DNA kazanılması veya bu iki mekanizmanın kombinasyonu ile ortaya çıkmaktadır [39].

Bakterilerde günümüze kadar en az sekiz farklı antibiyotik direnci tanımlanmıştır [40].

Tablo 1: Antibiyotik Sınıflarına Gelişen Antibiyotik Direnç Mekanizmaları [40]

Mekanizma	β -laktam	Aminoglikozid	Sülfonamid	Tetrasiklin	Trimetoprim	Kinolon	Tigesiklin
Enzimatik değişiklik	+++	+++	-	-	-	+	-
Membran geçirgenlik azalması	+(GN)	+(GN)	-	+(GN)	+(GN)	+(GN)	+
Aktif atım pompa	+	+	-	+++	-	+	+
Hedef bölgede değişiklik	++	++	++	+(H.pylori)	+++	+++	-
Hedef bölgenin korunması	-	-	-	++	-	+	-
Hedefin aşırı üretimi	-	-	++	-	++	-	-
Metabolik yolun değişimi	-	-	+	-	+	-	-
Antibiyotik bağlama	-	-	-	-	-	-	-

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

2.9.1 β -Laktamazlar

β -laktam antibiyotiklere direnç daha çok β -laktamaz üretimi yoluyla olur. Bu enzimler β -laktam halkasının amid bağına parçalayarak inaktive eder. β -laktamazlar büyük olasılıkla doğal antibiyotiklere direnç mekanizması olarak bakteri ile birlikte gelişir. Modern tıpta antimikrobiyal tedavinin geniş kullanımıyla seçici baskılanma sonucunda, gelişim ve yayılımlarında hızlanmaya neden olabilir.

β -laktamazlar ya kromozomal genlerde ya da plazmit ve transpozonlardaki taşınabilir genlerde yerleşmiştir. Ayrıca, β -laktamaz genleri (*bla*) sıklıkla integronlarda bulunur ve çoklu direnç etkenlerini taşırlar. Eğer transfer edilirse, integronlar farklı bakteri türleri arasında çoklu ilaca direncin yayılımına neden olur [41].

Ayrıca PBP'lerde oluşan değişiklikler ile antibiyotiğin hedefine bağlanması engellenmesi ve dış membran proteinlerinde (OMP) azalma veya atım pompaları ile ilacın hücre içine girişi önlenmesi yoluyla da β -laktam antibiyotiklere direnç oluşabilir.

β -laktamazlar, Ambler ve Busch-Jacoby-Medeiros sınıflamasına göre gruplara ayrılmıştır. Ambler tarafından yapılmış olan, aminoasit dizilerine dayanan moleküler sınıflamada β -laktamazlar A, B, C ve D olmak üzere 4 grupta toplanmıştır. A, C ve D grupları aktif bölgelerinde serin enzimi, B grubu ise çinko enzimi içermektedir. Grup A enzimleri, plazmid ve transpozon kontrolünde olan penisilinaz ve sefalosporinazlardır. B grubundaki enzimler, çoğunlukla karbapenem grubu antibiyotiklere etki göstermektedir. Grup C enzimleri, sefalosporinazlar olup genellikle kromozom kontrolündedir. D grubu enzimler ise oksasilinazlardır. SHV ve TEM türevi enzimler grup A da, OXA türevi enzimler ise grup D de yer almaktadır.

Tablo 2: β -laktamaz grupları ve genel özellikleri [42]:

Sınıf	Aktif Bölge	Enzim Tipi	Substrat	Örnek
A	Serin	Penisilinaz		
		Geniş Spektrumlu	Benzilpenisilin, aminopenisilin, karboksipenisilinler, ureidopenisilinler, dar spektrumlu sefalosporinler	<i>Staphylococcus aureus</i> PC1 <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , ve diğer Gram negatif bakteriler TEM-1,SHV-1
		Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL)	Geniş spektruma ek olarak oksimino beta laktamlar (sefotaksim, seftazidim, seftriakson)ve aztreonam	Enterobacteriaceae: TEM-kaynaklı SHV-kaynaklı CTX-M-kaynaklı PER-1, VEB-1, VEB-2, GES-1, GES-2, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> IBC-2
		Karbapenemaz	Genişlemiş spektruma ek olarak sefamisinler ve karbapenemler	<i>K. pneumoniae</i> KPC-1, KPC-2, KPC-3; NMC/IMI, SME ailesi
B	Metallo-beta laktamaz (Zn ²⁺)	Karbapenemaz	Genişlemiş spektruma ek olarak sefamisinler ve karbapenemler	<i>P. aeruginosa</i> , IMP, VIM, GIM, SPM, SIM <i>Acinetobacter spp.</i>
C	Serin	Sefalosporinaz	Genişlemiş spektruma ek olarak sefamisinler	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> AmpC
D	Serin	Oksasilinaz		
		Geniş Spektrumlu	Aminopenisilinler, ureidopenisilinler, kloksasilin, methisilin, oksasilin, ve bazı geniş spektrumlu sefalosporinler	<i>P. aeruginosa</i> OXA
		Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL)	Genişlemiş spektruma ek olarak oksimino-beta laktamlar ve monobaktamlar	<i>P. aeruginosa</i> OXA
		Karbapenemaz	Genişlemiş spektruma ek olarak sefamisinler ve karbapenemler	<i>Acinetobacter spp.</i> OXA

2.9.2 Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamazlar

Genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL), penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson, seftazidim) gibi birçok β -laktam antibiyotiklere ve monobaktam aztreonama karşı dirence neden olan enzimlerdir. Başlıca GSBL üreten bakteriler *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *Escherichia coli* dışında, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, and *Shigella spp'* ler de bu enzimleri üretebilir [35, 43]. TEM, SHV, OXA, CTX-M en sık rastlanan GSBL türleriyken, günümüzde tanımlanmış 200'den fazla GSBL mevcuttur ve gün geçtikçe yenileri listeye eklenmektedir [40].

TEM-1, Gram negatif bakterilerde en sık bulunan enzimdir. Toplum kaynaklı GSBL ilişkili enfeksiyonlar, çoğunlukla CTX-M tipi GSBL üreten *Escherichia coli* tarafınca oluşturulan üriner sistem enfeksiyonlarıdır [43].

CTX-M üyeleri genellikle sefotaksim ve seftriaksonu seftazidimden daha iyi hidrolize eder ve klavulinik asitten çok tazobaktam tarafından inhibe edilir. CTX-M enzimi dünya Avrupa ile Güney Afrikada GSBL'ler arasında en yaygın olanıdır. GSBL üreten Enterobacteriaceae üyesi mikroorganizmalar dünya çapında sıklığı artmakta ve yüksek mortalite oranlarına neden olmaktadır. GSBL'ler özellikle Gram negatif organizmalarda bulunur.

OXA tip β -laktamazlar oksasilini etkili şekilde hidrolize ederler ve klavulinik asitle zayıf inhibe olurlar. OXA kaynaklı GSBL'ler başlıca *P. aeruginosa* da tanımlanmıştır.

AmpC β -laktamazlar, penisilin, geniş spektrumlu antibiyotikler, oksimino β -laktamlar, ve sefamisinlere direnci sağlayan sıklıkla kromozomal enzimlerdir. Klavulinik asit gibi β -laktamaz enzimlerine duyarlı değildir. Gram negatif basillerde AmpC üretimi normalde baskılanmıştır. Ancak, β -laktam antibiyotik varlığında *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Serratia*, *M. morganii*, *Providencia* ve *P. aeruginosa*'da indüklenebilir AmpC enzimlerinin kontrolü ile üretimde geçici artış olabilir. Bu türlerde kalıcı aşırı üretime neden olan, AmpD gen lokusunda spontan mutasyon olmadıkça, AmpC β -laktamaz üretimi antibiyotik maruziyeti kesildiği zaman düşük seviyelere döner [40].

Karbapenemazlar, en geniş antibiyotik direncine neden olur çünkü karbapenemler dışında geniş spektrumlu penisilinler, oksimino sefalosporinler ve sefamisinleride hidrolize ederler. KPC enzimi halen en önemli klas A serin karbapenemazdır. İlk olarak *K. pneumoniae* izolatlarında rapor edildikten sonra dünya çapında *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Serratia* ve *P. aeruginosa* gibi diğer Gram-negatif organizmalarda da bulunmuştur [44].

2.9.3 Aminoglikozid Grubu Antibiyotiklere Direnç

Aerobik bakterilerde, aminoglikozid direnci çoğunlukla plazmid üzerinde ya da kromozom üzerindeki genlerle kodlanan ve aminoglikozidlerin amino yada hidroksil gruplarının enzimatik olarak değiştiren enzimlerle olur. Değişim sonucu aminoglikozid molekülü ribozomlara iyi bağlanamadığından bakteri aminoglikozide direnç göstermektedir. Aminoglikozid değiştiren birçok enzimin transpozonlarla taşındığı gösterilmiştir. Tanımlanmış olan otuzdan fazla aminoglikozid değiştirici enzim üç genel reaksiyon; N-asetilasyon, O-nukleotidasyon ve O-fosforilasyon yaparak etki gösterirler.

Aminoglikozidlere karşı kromozomal mutasyonlar sonucunda membrandaki geçirgenliğin azalması ile oluşan direnç en sık olarak *P. aeruginosa* suşlarında gözlenmektedir. Bu tip dirençte direnç düzeyinin yüksek olmamasına karşın tüm aminoglikozidlere karşı çapraz direnç oluşmaktadır.

Aminoglikozid antibiyotiklere karşı gelişen ribozomal direnç, bu antibiyotiklerin bakteri hücreesindeki hedefleri olan 16S rRNA metilasyonu sonucu ribozomun afinitesindeki azalma ile ortaya çıkmaktadır. Bu enzimler genellikle *rmtA* geni ile ilişkilidir ve plazmidlerle taşınır. Bu direnç mekanizmasının *N. gonorrhoeae*, *Enterokoklar*, *S.aureus* ve *Pseudomonas*'larda bildirilmiş olan, klinikte nadir bir mekanizma olduğu düşünülmekte iken son yıllarda *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* ve *S.marcescens*'de plazmidde bulunan enzimlerle yüksek düzeyde aminoglikozid direncine yol açan ribozomal metilasyon mekanizması bildirilmiştir.

2.9.4 Tetrasiklin Grubu Antibiyotiklere Direnç

Tetrasiklin, amino açıl-tRNA'nın ribozoma bağlanmasını önleyerek tRNA ile mRNA arasındaki kodon-antikodon etkileşiminin bozulmasına ve sonuçta 30s ribozomda protein sentezinin inhibisyonuna yol açmaktadır. Enterik Gram-negatif

bakterilerde tetrasikline dirençten sorumlu temel mekanizma tetrasiklinlerin hücre içinde azalmış alımıdır. Bu azalmış alım enerji bağımlı süreç olup, direnç çoğunlukla *Tet* determinantlarıyla iç membran proteinlerinin üretimiyle ilişkilidir. Tetrasiklinin azalmış alım için ana mekanizma aktif pompalanma (atım) yoluyla ilacın hücre membranından atılımıdır. Bugüne değin 40'a yakın determinant belirlenmiştir ve birçoğu ilaç dışı atılımı yoluyla. Bunlardan bazıları atım pompasında rol alan proteinleri; tet(A), tet(B),tet(G) vs gibi, bazıları ise ribozomal koruyucu proteinleri kodlamaktadır; tet(M), tet(O), tet(Q) gibi. Bu genler hem Gram pozitif, hem de Gram negatif bakterilerde bulunmaktadır. Tetrasikline direnç determinantlarının çoğu plazmid veya transpozonlarda bulunmaktadır. Atım proteinleri tetrasikline direnç oluşturmamakta, minosikline oluşturmamaktadır. Koruyucu proteinler ile oluşan dirençte ise tetrasiklin, doksisisiklin ve minosikline direnç oluşmaktadır.

Tablo 3: Tetrasiklin Direnç Mekanizmaları

Direnç mekanizması	Tet Determinantı	Bakteri Türleri
İlaç Atım Pompası	tetA -L, P, V, Y, Z, otrB, tcr3, Tet 30	<i>Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Streptomyces, Staphylococcus, Streptococcus spp.</i>
Ribozomal koruma	tetM, O, P, Q, S,T, W, otrA	Gram-pozitif ve Gram-negatif anaeroblar; <i>Neisseria, Haemophilus, Enterococcus, Staphylococcus, Streptococcus spp.</i>
Enzimatik inaktivasyon	tetX	<i>Bacteroides spp.</i>
Bilinmeyen mekanizma	tetU, otrC	<i>Mycobacteria, Enterococcus spp.</i>
Ribozomal hedefte değişiklik	—	<i>Helicobacter pylori</i>

2.9.5 Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç

Kinolonlar bakterilerde DNA replikasyonu için gerekli olan iki tip topoizomeraz; DNA giraz ve topoizomeraz IV ile etkileşime girerek DNA sentezini durdurmaktadır. DNA giraz, iki GyrA ve iki GyrB alt biriminden oluşan tetramerik bir enzimdir; topoizomeraz IV de ParC ve ParE alt birimlerinden oluşmaktadır. Gram negatif bakterilerde birincil hedef DNA giraz iken Gram pozitif bakterilerde topoizomeraz IV'dür. Buna karşın bazı florokinolonlar için (örneğin sparfloksasin) Gram pozitif bakterilerde de birincil hedef DNA girazdır. Kinolon grubu antibiyotiklere direnç hedef enzimlerdeki mutasyonlara, geçirgenlikte azalmaya veya antibiyotiğin aktif atımına bağlı olabilmektedir. Çoklu kinolon direncinin en sık sebebi gryA lokusundaki spontan mutasyonlar olmasına rağmen, B-alt birimindeki değişikliklerde bu ilaca direnci etkileyebilir.

Klinikte en sık gözlenen florokinolon direnci topoizomeraz enzimlerindeki değişikliklere bağlıdır. Bu değişiklikler söz konusu enzimleri kodlayan genlerde oluşan spontan nokta mutasyonları ile oluşmaktadır. Kinolonlara direnç mekanizmalarının en çok çalışıldığı bakterilerden biri *E.coli*'dir. *E.coli*'de GyrA ve ParC'de direnç ile ilişkili mutasyonlar daha sık olarak enzimin amino ucundaki bir bölgede oluşmaktadır. Bu bölgeye "kinolon-direncini belirleyen bölge" (QRDR) denilmektedir [45].

Yeni tanımlanan plazmid kaynaklı, antibiyotik direnç gen aracılı kinolon direnci hedef koruma sistemi gibi görünmekte. Direnç mekanizması DNA girazı kinolonun bağlanmasından korumaktadır. Bu düşük seviyeli direnç faktörü, DNA giraz mutasyonları gibi diğer kinolon genleri ile uyumlu ise florokinolon kullanımında klinik başarısızlıkla sonuçlanmaktadır [40].

2.9.6 Sulfonamid-Trimetoprim Direnci

Bakterilerde folik asit metabolizması, protein ve nükleik asit sentezi için gereklidir. Sulfonamidler bu metabolik yolda dihidropteroat sentetaz (DHPS) enzimini inhibe etmektedir. Trimetoprim ise dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimini inhibe ederek bu metabolik yolda tetrahidrofolik asit sentezini engellemektedir.

Sulfonamidlere direnç kromozom veya plazmidlerce kodlanabilmektedir. Kromozomal *dhps* genlerindeki mutasyonlar birçok türde bildirilmiştir. Gram negatif bakterilerde en sık gözlenen mekanizma, bakterinin sulfonamidlerin düşük afinite

gösterdiği değişik bir DHPS enzimi sentezlemesidir (*sul1*, *sul2*). Sulfonamid direnç geni aracılığıyla değişen DHPS enzimi artık sulfonamide bağlanamaz ve dihidropteroattan para-aminobenzoik asit sentezine devam eder. Sık görülen *sul1* geni sınıf 1 integron ailesi üyesidir ve sulfonamidlere yaygın dirence neden olur. Sulfonamidlere direnç oluşturan genler çoğunlukla plazmidlerde bulunan integronlarda yer almaktadır.

Trimetoprime direnç kromozom yada plazmid kontrolunda gelişebilir. DHFR'nin aşırı sentezine ya da permeabilitede azalmaya yol açan kromozomal mutasyonlar oluşabilmesine karşın bunlar klinikte nadirdir. Trimetoprime karşı kazanılan dirençte en sık gözlenen mekanizma, plazmid veya transpozonlarda bulunan DHFR genleri tarafından yeni, trimetoprime dirençli bir DHFR enzimi sentezlenmesidir.

2.9.7 Polimiksin ve Tigesiklin Direnci

Polimiksinler Gram-negatif bakterilerin dış membranının geçirgenliğini değiştiren katyonik peptid antibiyotiklerdir. Son yıllarda çoklu ilaca dirençli basillerin tedavi seçeneklerindeki azalma nedeniyle kullanımı artmıştır. Direnç polimiksin B'nin dış membran lipid hedefine bağlanmada afinite değişikliği yada polisakkarit kapsüle bağlanmayla oluştuğu düşünülmektedir [46].

Tigesiklin tetrasiklinlere benzer etki mekanizması olan glisilsiklin antibiyotiktir fakat birçok standart tetrasiklin direnç mekanizmalarından etkilenmez. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bazı çoklu ilaca dirençli Gram-negatif basillerin yeni aktif atım pompaları oluşturarak direnç geliştirdiklerini ortaya koydu [47].

2.9.8 Bakterilerde Çoklu İlaça Direnç Mekanizmaları

Bakteriler, çoklu ilaca direnç fenotipine hatta tüm ilaçlara dirence neden olabilecek birden fazla antibiyotik direnç mekanizması kullanabilir. *P. aeruginosa* izolatlarında yapılan bir çalışmada: (1) kromozomal AmpC β -laktamazın aşırı yapımının çoklu β -laktam antibiyotik direncine, (2) OprD porin mutasyonel kaybının imipenem direncine ve (3) MexXY aktif atım sisteminin birçok antibiyotiği taşıdığından florokinolonlar, tetrasiklin, aminoglikozidler ve antipseudomonal β -laktam ajanlara dirence neden olduğu gösterilmiştir [48].

Gram negatif bakterilerde çoklu ilaca direnç genellikle dış membran geçirgenliğinde azalmayla başlar daha sonra buna birçok antibiyotik grubunu taşıyan

çoklu ilaca dirence neden olan aktif atım pompasının aşırı sentezlenir. Ek olarak antibiyotik hücre içi konsantrasyonu azaltarak bakteriyi öldürebilen minimum inhibitör konsantrasyonun altına düşüren aktif atım sistemi bakterinin uzun süre hayatta kalmasını sağlar, topoizomera IV ile DNA giraz hedeflerini kodlayarak yeni antibiyotik direnç mutasyonlarını kolaylaştırır [49].

Klinik olarak dirençte önemli olan aktif atım pompaları prokaryotlar arasında yaygındır ve toksik maddelerin dışarı taşınmasından sorumludur. Zararlı çevrede sağ kalmayı sağlar. Ayrıca konak dokuya bakteriyel yapışmada ve virulans faktörlerinin salımında kullanılır.

Bakteriler taşınabilir genetik materyallerde yerleşmiş çoklu direnç determinantlarının sekans transferi yoluyla da çoklu ilaca direnç geliştirebilirler. Örneğin Tn916 gibi tetrasiklin ve kloramfenikol direncine neden olan transpozonlar, bakteriyel türler arasında kolayca yayılabilir. Transpozonlar, plazmitlerde olduğu gibi sıklıkla antibiyotik direnç geni içeren diğer genetik materyallerle birlikte bulunur. Örneğin plazmit kaynaklı genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere dirençten sorumlu bla(CTX-15) geni incelendiğinde ve beraberinde bla(OXA-1), bla(TEM-1), tetA, aminoglikozid direnç genleri aac(6')-Ib ile aac(3)-II gibi direnç genleri bulunduğu görülmüştür. Bu sayede bakteriler sayısız direnç kombinasyonu yapabilirler [50].

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1 Ekim 2011 - 1 Mart 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan ve ÇİD mikroorganizmaların etken olduğu üriner sistem enfeksiyonu tanısı konulan 18 yaşından büyük hastalar prospektif olarak ÜSE yönünden izlendi. Kültür örneklerindeki üreme kontaminasyon kabul edilen, kandidürisi veya kültüründe Gram-pozitif olan hastalar ile 18 yaşından küçük olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar komplike edici faktörler açısından irdelendiğinde hamile olmayan ve herhangi bir risk faktörü taşımayan, genç, sağlıklı kadınlarda gelişen enfeksiyonlar komplike olmayan, bu grubun dışındaki hastalarda gelişen üriner sistem enfeksiyonları ise komplike olarak değerlendirildi.

Etik kurulun 974 sayılı oturumunda çalışma onayı alındı. Hastalara herhangi bir uygulama yapılmadığından gönüllü bilgilendirme formu kullanılmadı.

Hastaneye yatışı esnasında inkübasyon döneminde olmayan ve yatışın 48 saat sonrasında ortaya çıkan enfeksiyon veya hastaneden taburcu olduktan sonraki 2 hafta içinde ortaya çıkan enfeksiyon ya da başka hastaneden transfer olan hastalarda yatışının ilk 48 saati içinde oluşan enfeksiyon Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre sağlık ilişkili hastane enfeksiyonu olarak kabul edildi. Enfeksiyon, hastaneye yatış sırasında var olan enfeksiyöz bir olayın komplikasyonu veya uzantısı ise toplum kaynaklı enfeksiyon olarak kabul edildi [51].

Veriler, ÜSE tanısı alan hastalarla yüz yüze görüşülerek, dosyalarının ve tıbbi kayıtlarının incelenmesi sonucu elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar, demografik özellikleri (adı-soyadı, yaş, cinsiyet, hasta numarası, kimlik numarası, yattığı servis, yatış tanısı, yatış tarihi), enfeksiyon tanısı, ürolojik komorbid durum ve komplike edici faktörler (malignite, transplantasyon, perkütan nefrostomi, sistoskopi, kronik böbrek hastalığı, prostatektomi, prostat biyopsisi, ürolitiazis, anatomik renal anomali, üriner sonda, nefrolitotomi, benign prostat hipertrofisi, laparoskopik nefrektomi, hidronefroz, nörojenik mesane, double J kateteri), üroloji dışı komorbid durum ve komplike edici faktörler (ampirik antibiyotik kullanımı, diyabetes mellitus, nötropeni, hipertansiyon, kronik karaciğer hastalığı, kronik kalp yetmezliği, stroke, immün supresif tedavi, steroid alımı, mekanik ventilasyon, huzurevinde kalma), son bir yılda ÜSE hikayesi, son altı ayda hastanede yatış, etken mikroorganizmaya ait antibiyotik duyarlılık sonuçları, kullanılan antibiyotikler gibi bilgileri içeren formlara

kaydedildi. Malignite, kronik böbrek hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik karaciğer hastalığı, kronik kalp yetmezliği komorbit durumlar olarak kabul edildi.

Hastaneye yatış öyküsünde son altı ay içinde 2 günden uzun süreli hastanede yatma şartı arandı. Antibiyotik kullanım öyküsünde son üç ay içinde 48 saatten uzun süreli antibiyotik kullanımı tanımlandı. Nötropeni için mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması, renal yetmezlik için kreatinin düzeyinin >2 mg/dl veya dializ gereksinimine ihtiyacın olması, hepatik disfonksiyon için ALT ve AST düzeylerinin normalin iki katından fazla olması ile total bilirubin düzeyinin >2.5 mg/dl üzerinde olması, immünsüpresif tedavi öyküsünde son 30 gün içinde kemoterapi, radyoterapi ve/veya immünsüpresif ilaç kullanımı şartı arandı. Üriner kateterizasyonun, ÜSE'den en az 72 saat öncesinde uygulanmış olma şartı arandı [35].

Bakterilerin kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında konvansiyonel yöntemlerle yapıldı. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları BD Phoenix otomatize mikrobiyolojik sistemi (Becton Dickinson, Sparks, Md) kullanılarak yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda üreyen mikroorganizmalar ESCMID'de 2012 yılında yapılan tanımlamaya göre ÇİD olan ve olmayan olarak ayrıldı [3]. ÇİD, üç veya daha fazla antimikrobiyal kategoriden, en az bir ilaca direnç kazanma olarak tanımlandı. Ampirik başlanan antibiyotik, izole edilen mikroorganizmanın in vitro duyarlılık sonuçlarına göre duyarlı ise uygun, duyarlı değilse uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi kabul edildi.

Üriner sistem enfeksiyonu için kullanılan antibiyotik maliyeti, hastanın yatışı süresince herhangi bir nedenle kullandığı antibiyotik maliyeti ve toplam hastane maliyeti verileri, hastanenin otomasyon sisteminden alınarak hesaplandı.

ÇİD mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonlar için potansiyel risk faktörleri tek değişkenli analiz ile tanımlandı. Niteliksel veriler için ki-kare (X^2) testi kullanıldı. Ölçümsel veriler yönünden parametrik koşulları taşıyan değişkenler için Student t-test ve parametrik koşulları taşımayan değişkenler için Mann-Whitney U-test kullanıldı. Ölçümsel veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma (minimum-ortanca-maksimum), niteliksel veriler sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. Analiz sonuçları P değeri, tahmini rölatif risk (Odds Ratio; OR) ve %95 güven aralığı (%95 GA) ile sunuldu. Tek

değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon tekniği ile çok değişkenli ileri analiz yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Tüm analizler için SPSS v.15.0 istatistik paket programı kullanıldı.

4 BULGULAR

Hastanemizde 1 Ekim 2011 - 1 Mart 2012 tarihleri arasında ÜSE nedeniyle 156 olgu takip edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 60.49 ± 17.64 (18-88 yaş) olarak bulundu.

Hastaların 93'ü (%59,6) kadın, 63'ü (%40,4) erkekti. Kadın hastaların yaş ortalaması 58.19 ± 18.7 , erkek hastaların yaş ortalaması ise 63.8 ± 15.45 olarak bulundu. Erkek hastaların yaş ortalamaları kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p=0,048$).

Hastalardaki komplike edici faktörler, 86 (%55.1) 'sında foley sonda, 17 (%10.9) 'sinde kemoterapi tedavisi almak, 12 (%7.7) 'sinde steroid tedavisi almak, 12 (%7.7) 'sinde sistoskopi, 11 (%7.1) 'inde prostatektomi, 11 (%7.1) 'inde hidronefroz, 11 (%7.1) 'inde ürolitiazis, 11 (%7.1) 'inde nörojenik mesane, 10 (%6.4) 'unda perkutan nefrostomi, 10 (%6.4) 'unda benign prostat hipertrofisi, 9 (%5.8) 'unda prostat biyopsisi, 9 (%5.8) 'unda iskemik beyin damar hastalığı, 7 (%4.5) 'sinde double J kateteri, 6 (%3.8) 'sında trans üretral rezeksiyon, 6 (%3.8) 'sında nefrolitotomi, 3 (%1.9) 'ünde ESWL, 2 (%1.3) 'sinde nefrektomi, 6 (%3.8) 'sında nötropeni, 5 (%3.2) 'inde mekanik ventilasyon, 4 (%2.6) 'ünde gebelik iken, sık görülen komorbit durumlar 44 (%28.2) 'ünde hipertansiyon, 27 (%17.3) 'sinde diabetes mellitus, 27 (%17.3) 'sinde kronik böbrek hastalığı, 22 (%14.1) 'sinde kronik kalp hastalığı, 2 (%1.3) 'sinde kronik karaciğer hastalığıydı.

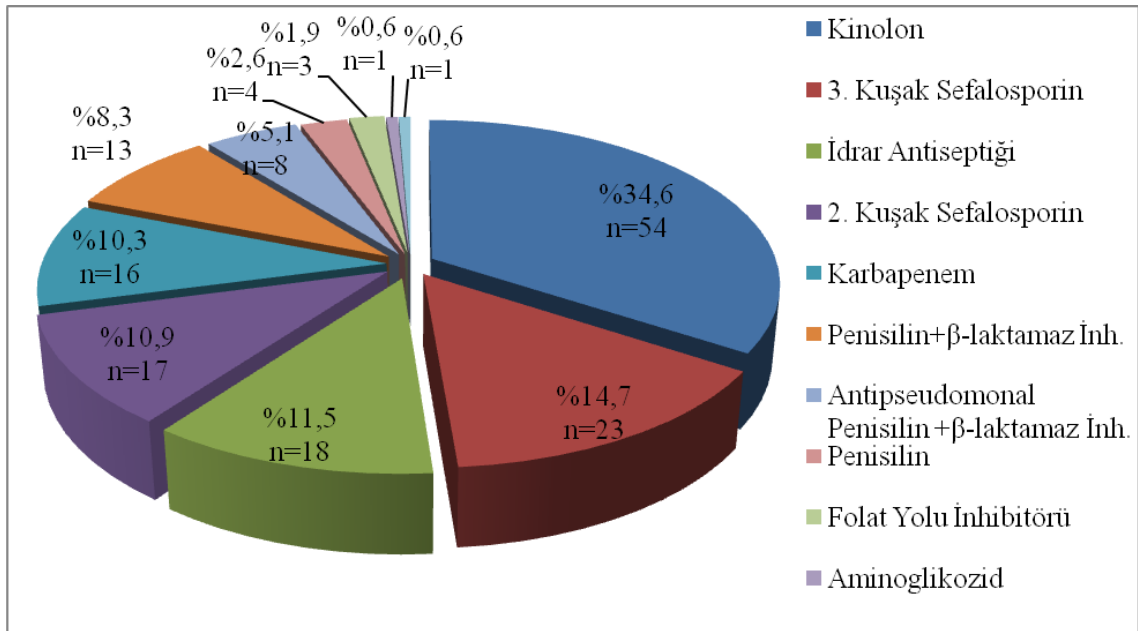
Çalışmaya alınan hastaların 45 (%28.8) 'i üroloji servisi, 30 (%19.2) 'u dahiliye servisi, 18 (%11.5) 'i enfeksiyon hastalıkları servisi, 15 (%9.6) 'i hematoloji ve onkoloji, 12 (%7.7) 'si nöroloji, 8 (%5.1) 'i kardioloji, 7 (%4.5) 'si göğüs hastalıkları, 21 (%13.4) 'i diğer servislerdendi. Hastaların 48 (%30.8) 'i malignite nedeni ile servise yatırılırken, 20 (%12.8) 'si ürolojik hastalıkları gibi nedenlerle yatırılmaktaydı. Malignitesi olan hastaların 12 (%25.5) 'si prostat kanseri, 9 (%19.1) 'u mesane kanseri, 6 (%12.7) 'si meme kanseri, 3 (%6.3) 'ü lenfoma, 3 (%6.3) 'ü renal hücreli kanserdi.

Bu servislerde 132 (%84.6) hastada komplike üriner sistem enfeksiyonu, 13 (%8.4) hastada asemptomatik bakteriüri, 8 (%5.1) hastada sistit, 3 (%1.9) hastada piyelonefrit saptandı.

Hastaların 53 (%34) 'ünde yılda en az bir kez ÜSE geçirme hikayesi vardı ve son bir yılda 29 (%18.6) hasta 1 kez, 18 (%11.5) hasta 2 kez, 5 (%3.2) hasta 3 kez, 1 (%0.6) hasta 5 kez ÜSE geçirme hikayesi mevcuttu. Hastaların 54 (%34.6) 'ünde son 6 ay hastaneye yatış hikayesi mevcuttu.

Hastaların 96 (%61.5) 'sı son 3 ay antibiyotik kullanım hikayesi vardı. Bu hastaların 49 (%31.4) 'u üriner sistem enfeksiyonu, 18 (%11.5) 'i pnömoni, 8 (%5.1) 'i yumuşak doku enfeksiyonu, 7 (%4.5) 'si nütropenik ateş, 5 (%3.2) 'i üst solunum yolu enfeksiyonu, 3 (%1.9) 'ü kolesistit, diğer altısı cerrahi alan enfeksiyonu, ishal, kateter enfeksiyonu nedenleriyle antibiyotik kullanmıştı.

Hastaneye yatmadan önce hastaların kullandıkları antibiyotiklerin 54 (%34.6) 'ü kinolon, 23 (%14.7) 'ü 3. kuşak sefalosporin, 18 (%11.5) 'i idrar yolu antiseptiği, 17 (%10.9) 'si 2. kuşak sefalosporin grubundandı. Hastaların yatış öncesi son üç ayda kullanmış oldukları antibiyotikler şekil 1 'de verilmiştir.



Şekil 1: Hastaların yatış öncesi son 3 ay kullandığı antibiyotikler

Hastaların kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların 104 (%66.7) 'ünde ÇİD saptanırken, 52 (%33.3) 'sinde ÇİD yoktu. Hastaların 88 (%56.4) 'inin üriner sistem enfeksiyonu toplum kaynaklı iken 68 (%43.6) 'i hastane kaynaklı enfeksiyondü. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ÇİD oranı belirgin olarak fazla saptandı ($p<0.001$).

Hastane kaynaklı ÜSE olması ÇİD riskini yaklaşık 3.8 kat arttırdığı saptandı (p<0.001 %95 GA:1.83-8.24)

Çalışmaya alınan hastalarda 106 (%67.9) *E.coli*, 28 (%17.9) *K. pnemoniae*, 7 (%4.5) *P. aeruginosa*, 5 (%3.2) *K.oxytoca*, 4 (%2.6) *Enterobacter spp.*, 4 (%2.6) *P. mirabilis* üremesi oldu. Üreyen mikroorganizmalardaki ÇİD oranları tablo 4 'de verilmiştir.

Tablo 4: Üreyen Mikroorganizmalar

Mikroorganizma türü	ÇİD (+)		ÇİD (-)		Toplam n=156
	n=104	%	n=52	%	
<i>E. coli</i>	74	71.2	32	61,5	106
<i>K. pnemoniae</i>	16	23,0	12	15,3	28
<i>P. aeruginosa</i>	4	3.8	3	5.8	7
<i>K. oxytoca</i>	4	3.8	1	1.9	5
<i>P. mirabilis</i>	-	-	4	7.7	4
<i>Enterobacter spp.</i>	4	3.8	-	-	4
<i>M. morgagnii</i>	1	1	-	-	1
<i>Serratia spp.</i>	1	1	-	-	1

E. coli, *Escherichia coli*; *K. pnemoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; *K. oxytoca*, *Klebsiella oxytoca*; *P. mirabilis*, *Proteus mirabilis*; ÇİD, çoklu antimikrobiyal ilaç direnci

Hastaların 5'inde, hem kan kültürlerinde hem de idrar kültüründe aynı mikroorganizma üredi. Hastaların kan kültüründe 3 (%1.9) 'ünde *E. coli*, 1 (%0.6) 'inde *K. pnemoniae*, 1 (%0.6) 'inde *P. mirabilis* üremesi oldu.

Tedavi başlanan hastaların 84 (%53.8) 'üne ampirik tedavi başlanırken, 62 (%39.7) hastaya idrar kültürü sonucuna göre tedavi başlandı, 10 (%6.4) hastada asemptomatik bakteriüri kabul edilip tedavisiz izlendi. Ampirik tedavi başlanan 84 hastanın 51 (%60.7) 'ine seftriakson, 9 (%10.6) 'sına siprofloksasin, 8 (%9.5) 'ine ertapenem, 5 (%6) 'ine meropenem, 4 (%4.8) 'üne imipenem, 3 (%3.6) 'üne levofloksasin, 2 (%2.4) 'sine piperasilin tazobaktam, 1 (%1.2) 'ine sefepim, 1 (%1.2) 'ine sefiksim başlandı.

Ampirik tedavi başlanan ve başlangıç tedavileri uygun olan 54 (%64.3) hastanın 49 (%58.3) 'unun tedavisi değişmeden devam edilirken, ampirik antibiyotik tedavileri

uygun olmayan 35 (%41.6) hastanın 30 (%35.7) 'unun tedavileri değiştirildi. Uygun olmayan ampirik antibiyotik başlanan 5 (%5.9) hastanın tedavisinde değişiklik yapılmadı. Uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi başlanan hastalarda mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.273$). Üriner sistem enfeksiyonlarında uygunsuz ampirik antibiyotik başlama ile antibiyotik ve toplam antibiyotik maliyetleri arasında istatistiksel anlam saptanırken ($p=0.003$, $p=0.002$), hastane maliyetine etkisi saptanmadı. Uygun ampirik tedavi başlanan grupta kullanılan toplam antibiyotik maliyeti, hastane maliyetinin %7 'si iken, uygun olmayan ampirik tedavi başlanan grupta % 15 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.001$). Antibiyotik dışı hastane maliyetinin, toplam hastane maliyetine oranı uygun ampirik tedavi başlananlarda % 92, uygun olmayan ampirik tedavi başlanan grupta ise %84'tü. Ampirik antibiyotik tedavisinin maliyete etkisi tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Ampirik tedavi uygunluğunun maliyete etkisi

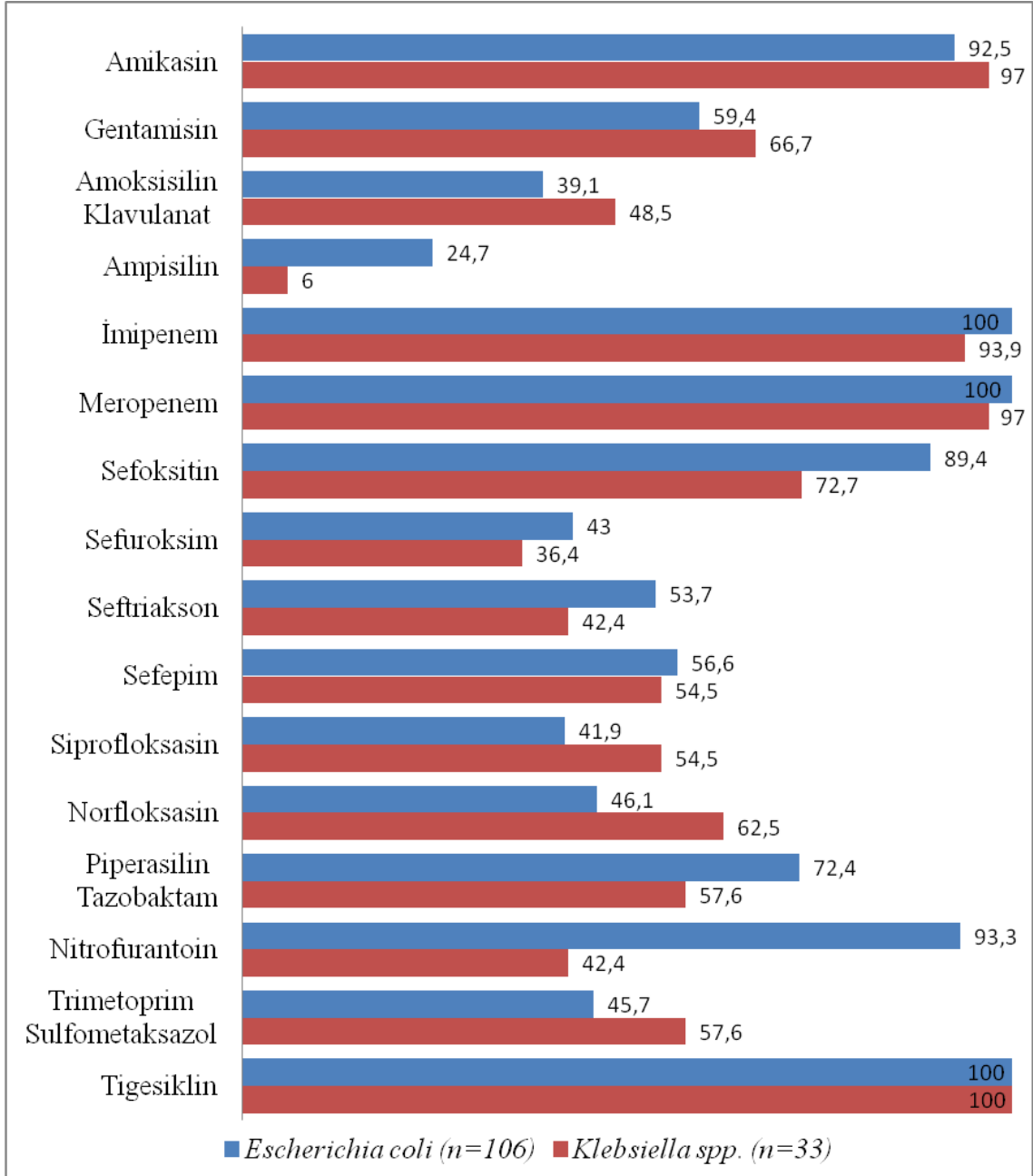
Ampirik Antibiyotik Tedavisi					
	Uygun tedavi (n=54)		Uygun olmayan tedavi (n=30)		p
	Ortanca	Minimum-maksimum	Ortanca	Minimum-maksimum	
Antibiyotik maliyeti (₺)*	140,1	3,50-6307,88	418,9	57.6-1555.2	0.001
Toplam antibiyotik maliyeti (₺)*	205.6	3,50-39055,64	596.6	57.6-2708.3	0.001
Hastane maliyeti (₺)*	2635,6	555,9-49874,3	3220,8	665,8-21930,8	0,312

*Antibiyotik maliyeti, Üriner sistem enfeksiyonu için kullanılan antibiyotik maliyeti; Toplam antibiyotik maliyeti, hastanın yatış sırasında herhangi nedenle kullanılan antibiyotiklerin toplam maliyeti; Hastane maliyeti, hastanın yatışı sırasında aldığı hizmet ve tedavilerin toplam maliyeti; p, P değeri

Yatış süresi uygun ampirik tedavi başlanan grupta 469,89 ($\pm 71,190$) saat, uygun olmayan ampirik tedavi başlanan grupta 495,10 ($\pm 78,69$) saat saptandı. Uygun ampirik tedavi başlanamaması ile yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.823$).

Tedavi süresi, uygun ampirik tedavi başlanan grupta 8,37 gün ($\pm 3,57$), uygun olmayan ampirik tedavi başlanan grupta 13,50 gün ($\pm 4,76$) saptandı. Uygun ampirik

tedavi başlanamaması ile tedavi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$).



Şekil 2: *E. coli* ve *Klebsiella spp.* duyarlılık oranları

Antibiyotik duyarlılıkları açısından *E. coli*'nin 98 (%92.5) 'i amikasin duyarlı, 106 (%100) 'sı imipenem ve meropenem duyarlı, *Klebsiella spp.* 'nin 32 (%97) 'si amikasin duyarlı, 31 (%93.9) 'i imipenem duyarlı, 32 (%97) 'si meropenem duyarlıydı. *E. coli* ve *Klebsiella spp.* için antibiyotik duyarlılıkları şekil 2'de verilmiştir.

Tablo 6: Toplum kökenli ve hastane kökenli komplike üriner sistem enfeksiyonlarında *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranları

	Hastane kaynaklı		Toplum kaynaklı		Toplam		<i>p</i>
	n=47	%	n=59	%	n=106	%	
Amikasin	43/47	91,5	55/59	93,2	98/106	92,5	0,530
Gentamisin	21/47	44,7	42/59	71,2	63/106	59,4	0,009
Amoksisilin klavulanik asit	11/46	23,9	30/58	51,7	41/104	39,4	0,014
Ampisilin	3/41	7,3	20/52	38,5	23/93	24,7	0,001
İmipenem	47/47	100	59/59	100	106/106	100	-
Sefazolin	9/46	19,6	32/55	58,2	41/101	40,6	0,001
Sefoksitin	38/46	82,6	55/58	94,8	93/104	89,4	0,071
Sefuroksim	11/45	24,4	32/55	58,2	43/100	43,0	0,003
Seftriakson	12/41	29,3	39/54	72,2	51/95	53,7	0,001
Sefotaksim	1/8	12,5	6/7	85,7	7/15	46,7	0,010
Sefepim	18/47	38,3	42/56	75,0	60/103	58,3	0,001
Siprofloksasin	12/40	30,0	24/46	52,2	36/86	41,9	0,038
Levofloksasin	5/13	38,5	10/18	55,6	15/31	48,4	0,437
Norfloksasin	15/45	33,3	32/57	56,1	47/102	46,1	0,047
Piperasilin- tazobaktam	28/46	60,9	48/59	81,4	76/105	72,4	0,061
Trimetoprim- sulfometaksazol	17/46	37,0	31/59	52,5	48/105	45,7	0,120
Nitrofurantoin	40/46	87,0	57/58	98,3	97/104	93,3	0,070
Tigesiklin	4/4	100	7/7	100	11/11	100	-

Toplum kaynaklı *E. coli*'de ÇİD oranı %57,6 gibi yüksek oranda saptandı. Hastane kaynaklı *E. coli*'de ise ÇİD oranı %85,1 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$). Hastane kaynaklı *E. coli* ile enfekte olmak ÇİD riskini 4.2 kat artırıyordu (%95 GA:1.61-10.91).

Çalışmaya alınan hastalarda ikinci en sık etken olan *Klebsiella spp.* idi. Toplum kaynaklı *Klebsiella spp.*'de ÇİD oranı % 36,8 bulundu. Hastane kaynaklı *Klebsiella spp.*'de ise ÇİD oranı % 92,9 bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). *Klebsiella spp.* izolatlarında toplum ve hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu arasındaki duyarlılık farkları tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Toplum kökenli ve hastane kökenli komplike üriner sistem enfeksiyonlarında *Klebsiella spp.* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranları

	Hastane kaynaklı		Toplum kaynaklı		Toplam		p
	n=14	%	n=19	%	n=33	%	
Amikasin	14/14	100	18/19	94,7	32/33	97,0	0,383
Gentamisin	3/14	21,4	13/19	68,4	16/33	48,5	0,007
Amoksisilin Klavulanik asit	11/46	23,9	30/58	51,7	41/104	39,4	0,014
Ampisilin	0/12	100	2/19	10,5	2/31	6,5	0,510
İmipenem	12/13	92,3	19/19	100	31/32	96,9	0,406
Sefazolin	1/12	7,7	13/19	68,4	14/32	43,8	0,001
Sefoksitin	7/14	50	17/19	89,5	24/33	72,7	0,002
Sefuroksim	3/14	21,4	9/15	60	12/29	41,4	0,060
Seftriakson	3/10	30	11/16	68,8	14/26	53,8	0,105
Sefotaksim	1/3	33,3	2/3	66,7	3/6	50	0,500
Sefepim	5/11	45,5	13/19	68,4	18/30	60	0,128
Siprofloksasin	6/13	46,2	12/15	80	18/28	64,3	0,071
Levofloksasin	1/1	100	4/6	66,7	5/7	71,4	0,792
Norfloksasin	5/13	38,5	15/19	78,9	20/32	62,5	0,030
Piperasilin- Tazobaktam	4/14	28,6	15/19	78,9	19/33	57,6	0,013
Trimetoprim- Sulfometaksazol	4/14	28,6	15/19	78,9	19/33	57,6	0,006
Nitrofurantoin	4/14	28,6	10/19	52,6	14/33	42,4	0,211
Tigesiklin	4/4	100	4/4	100	8/8	100	-

Hastaneye yatırılıp çalışmaya alınan 156 hastanın 23 'ü takipleri sırasında yattığı serviste öldü. Kaba mortalite oranı %14.7 idi. ÇİD ile mortalite-taburcu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak hastane kaynaklı ÜSE olan hastalarda mortalite ile taburculuk arasında anlamlı fark vardı ($p=0,039$) (OR:2.83 %95 GA:1.12-7.14). Aynı şekilde dahili ve cerrahi bölümlerde yatış ile mortalite arasındaki ilişki hesaplandığında dahili bölümde yatış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,021$) (OR:3.67 %95 GA:1.18-11.38) Cerrahi servislerde veya dahili servislerde yatış ile ÇİD arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,817$).

ÇİD'li üremesi olan 104 hastanın yaş ortalaması 61.3 (± 16.5), olmayan 52 hastanın yaş ortalaması 58.7 (± 19.6) bulundu. Yatış süresi ÇİD olan grupta 557.7 (± 511.3) saat, ÇİD olmayan grupta 417.5 (± 370.2) saattir. Yaş ve yatış süresi ile idrar kültürü izolatında ÇİD üreme olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.081$).

Çalışmaya alınan hastalarda idrar kültürü izolatında ÇİD olup tedavi alan 100 hastanın tedavi süresi ortalama 10,50 ($\pm 4,78$) gün, ÇİD olmayan 46 hastanın ise 8,63 ($\pm 3,56$) gün olarak saptandı ($p=0,019$).

Tek değişkenli analizde, steroid kullanmak ($p=0,011$), son bir yılda bir veya daha fazla ÜSE geçirmek (OR:2.96 %95 GA:1.31-6.59), son üç ayda antibiyotik kullanmış olmak (OR: 3,36 %95 GA:1.67-6.73) hastane kaynaklı enfeksiyon 3.89 kat (%95 GA:1.83-8.24) ÇİD riskini artırdığı saptandı. Son üç ayda 2. kuşak (OR: 9,273 %95 GA: 1,194-71,995) ve 3. kuşak (OR: 3,889 %95 GA: 1,099-13,759) sefalosporin, kinolon (OR: 3,644 %95 GA: 1,611-8,245) kullanımı ÇİD riskini artırıyordu. Çok değişkenli analize göre 2. Kuşak ($p=0,029$), kinolon ($p=0,002$) kullanımı ve hastane kaynaklı ÜSE ($p<0,001$), ÇİD gelişimi için bağımsız risk faktörüydü.

ÇİD olan ve olmayan mikroorganizmalarla enfekte hastalara ait özellikleri ve risk faktörleri tablo 8 'de verilmiştir.

Tablo 8: ÇİD olan ve olmayan mikroorganizmalarla enfekte hastalara ait özelliklerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması.

Risk faktörü	ÇİD (+)		ÇİD (-)		p	OR	%95 GA
	n= 104	%	n= 52	%			
Yaş	61,37		58,73		0,379		
Cinsiyet E/K:	47/57	45,2/54,8	16/36	30,8/69,2	0,084		
Komorbit durum	82	78,8	35	67,3	0,117	0,552	0,262- 1,165
Diabetes Mellitus	17	16,3	10	19,2	0,659	0,821	0,346-1,946
KRY	21	20,2	6	11,5	0,178	1,940	0,731-5,149
BPH	5	50,0	5	50,0	0,303	2,106	0,581-7,631
Kalp hastalığı	16	15,4	6	11,5	0,629	1,394	0,511-3,803
Nötropeni	6	5,8	1	1,9	0,179	3,122	0,366-6,642
İBDH	4	3,8	5	9,6	0,161	0,376	0,097-1,465
İmmun supresyon	14	13,5	3	5,8	0,180	2,541	0,696-9,272
Steroid	12	11,5	0	0	0,011	-	-
ÜSE hikayesi	43	41,3	10	19,2	0,006	2,961	1,340-6,539
Hastaneye yatış	41	39,4	13	25,0	0,074	1,95	0,931-4,095
Antibiyotik alma	74	71,2	12	42,3	0,001	3,364	1,679-6,738
Mekanik ventilasyon	3	2,9	2	3,8	0,749	0,743	0,120-4,588
Nörojen mesane	7	6,7	4	7,7	0,825	0,866	0,242-3,103
Ürolitiazis	6	5,8	5	9,6	0,508	0,576	0,167-1,982
Hidronefroz	8	7,7	3	5,8	0,753	1,361	0,346-5,361
Foley Sonda	57	54,8	29	55,8	0,909	1,040	0, 532-2,031
Prostatektomi	9	8,7	2	3,8	0,338	2,368	0,493-11,38

E/K, Erkek/Kadın; KRY, Kronik Renal Yetmezlik; BPH, Bening Prostat Hipertrofisi; İBDH, İskemik Beyin Damar Hastalığı; ÜSE, Üriner Sistem Enfeksiyonu; ÇİD, çoklu antimikrobiyal ilaç direnci; OR, Odds Oranı; GA, Güvenlik Aralığı; p, P değeri

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer komorbid faktörler; diabetes mellitus, sistoskopi yapılması, sonda takılması, BPH, ürolitiazis, prostat biyopsisi olmak, double J kateteri olmak, solid tümör, nötropeni, renal yetmezlik, hepatik disfonksiyon, serebrovasküler olay, karaciğer hastalığı, kalp hastalığı, immünsüpresif tedavi, solid organ transplantasyonu ve diğer antibiyotiklerin kullanımını ÇİD açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 9: Antibiyotik kullanımının ÇİD 'ye etkisi

Risk faktörü	ÇİD (+)		ÇİD (-)		p	OR	%95 GA
	n= 104	%	n= 52	%			
Penisilin	2	1,9	2	3,8	0,482	0,490	0,067-3,582
Penisilin + β -laktamaz inhi	8	7,7	5	9,6	0,683	0,783	0,243-2,525
2. kuşak SS	16	15,4	1	1,9	0,012	9,273	1,194-71,995
3. kuşak SS	20	19,2	3	5,8	0,025	3,889	1,099-13,759
Florokinolon	45	43,3	9	17,3	0,001	3,644	1,611-8,245
Trimetoprim-Sulfometaksazol	2	1,9	1	1,9	1	1	0,089-11,290
Piperasilin-Tazobaktam	7	6,7	1	1,9	0,270	3,680	0,441-30,740
Karbapenem	13	12,5	3	5,8	0,191	2,333	0,634-8,583
İdrar yolu Antiseptiği	14	13,5	4	7,7	0,288	1,867	0,582-5,985

SS, Sefalosporin; ÇİD, çoklu antimikrobiyal ilaç direnci; OR, Odds Oranı; GA, Güvenlik Aralığı; p, P değeri

ÇİD mikroorganizma üremesi ile maliyet ilişkisi incelendiğinde, ÜSE için kullanılan antibiyotik maliyeti, toplam antibiyotik maliyeti ve hastane maliyetinde istatistiksel olarak artış vardı. (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$). Ancak yatış süresiyle ÇİD arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.090$). ÇİD 'nin maliyet ve yatış süresine etkisi tablo 10 'da gösterilmiştir.

Tablo 10: ÇİD olan ve olmayan mikroorganizmalarla enfekte olmanın maliyete etkisi

	ÇİD (+) (n= 100)		ÇİD (-) (n= 46)		<i>p</i>
	Ortanca	Minimum-maksimum	Ortanca	Minimum-maksimum	
Antibiyotik maliyeti (₺)	409.87	3,50-6307,88	131.00	14,49-1769,64	0.001
Toplam antibiyotik maliyeti (₺)	596.60	3,50-39055,64	205.61	14,49-3445,17	0.001
Hastane maliyeti (₺)	3535,86	621,45-49874,39	2055,37	555,92-16646,46	0.001

Antibiyotik maliyeti, Üriner sistem enfeksiyonu için kullanılan antibiyotik maliyeti; Toplam antibiyotik maliyeti, hastanın yatış sırasında herhangi nedenle kullanılan antibiyotiklerin toplam maliyeti; Hastane maliyeti, hastanın yatışı sırasında aldığı hizmet ve tedavilerin toplam maliyeti; p, P değeri

Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı ÜSE arasında antibiyotik maliyet açısından incelendiğinde, hastane kaynaklı ÜSE olan hastaların maliyetleri ve yatış süreleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edildi. Enfeksiyonun hastane kaynaklı olması yatış süresini 2.03 kat artırıyordu ($p=0.001$).

Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı mikroorganizmaların maliyete etkisi tablo 11 'de verilmiştir.

Hastane kaynaklı enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların tedavi süreleri karşılaştırıldığında, hastane kaynaklı enfeksiyonu olan hastaların ortalama antibiyotik tedavi günü 11.18 (± 4.75), toplum kaynaklı enfeksiyonu olanların tedavi günü ortalama 8.86 (± 4.03) saptandı ($p=0.002$).

Hastane kaynaklı enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların mortalite oranları karşılaştırıldığında, hastane kaynaklı enfeksiyonu olmanın mortalite riskini 2.83 kat artırdığı bulundu (%95 GA:1.12-7.14) ($p=0.023$).

Tablo 11: Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı mikroorganizmaların maliyete etkisi

	Hastane kaynaklı (n= 66)		Toplum kaynaklı (n= 80)		p
	Ortanca	Minimum- maksimum	Ortanca	Minimum- maksimum	
Antibiyotik maliyeti (₺)	408,52	3,50-6307,88	151,23	14,49-1769,64	0.002
Toplam antibiyotik maliyeti (₺)	610,62	3,50-39055,64	217,03	14,49-3445,17	0.001
Hastane maliyeti (₺)	5048,90	834,15-49874,39	2373,86	555,92-25252,93	0.001

Antibiyotik maliyeti, Üriner sistem enfeksiyonu için kullanılan antibiyotik maliyeti; Toplam antibiyotik maliyeti, hastanın yatış sırasında herhangi nedenle kullanılan antibiyotiklerin toplam maliyeti; Hastane maliyeti, hastanın yatışı sırasında aldığı hizmet ve tedavilerin toplam maliyeti; p, P değeri

Cerrahi veya dahili servislerde yatış ile ÜSE arasında antibiyotik maliyeti arasında fark saptanmazken ($p=0,489$), hastaların hastanede yattıkları süre içerisinde herhangi bir nedenle aldıkları toplam antibiyotik maliyeti, toplam hastane maliyeti ve yatış süresi belirgin şekilde fazlaydı.

Cerrahi bölümde yatan hastaların ortalama tedavi süresi 9.71 (4,1) gün, dahili bölümlerde yatan hastaların ortalama tedavi süresi 10.04 ($\pm 5,01$) gündü ve tedavi süresi ile yatış süresi arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,665$). Dahili servislerde yatan 94 hastanın %80.9 'unda komorbid hastalık varken, cerrahi servislerde yatan 62 hastanın %66.1 'inde komorbid hastalık vardı. Dahili servislerde yatan hastalar, cerrahi servislerde yatan hastalara göre daha fazla komorbid duruma sahipti ($p=0,038$) (OR:2.16 %95 GA:1.03-4.51).

Tablo 12: Dahili ve cerrahi bölümlerde yatan hastalarda maliyet açısından karşılaştırılması

	Dahili Bölüm n= 86		Cerrahi Bölüm n= 60		p
	Ortanca	Minimum-maksimum	Ortanca	Minimum-maksimum	
Antibiyotik maliyeti (₺)	281,40	3,50-6307,88	222,51	24,35- 1605,94	0,489
Toplam antibiyotik maliyeti (₺)	555,32	3,50-39055,64	217,03	24,35- 1605,94	0.004
Hastane maliyeti (₺)	3588,22	555,92-49874,39	2690,1500	665,84-24756,84	0.007

Antibiyotik maliyeti, Üriner sistem enfeksiyonu için kullanılan antibiyotik maliyeti; Toplam antibiyotik maliyeti, hastanın yatış sırasında herhangi nedenle kullanılan antibiyotiklerin toplam maliyeti; Hastane maliyeti, hastanın yatışı sırasında aldığı hizmet ve tedavilerin toplam maliyeti; p, P değeri

Dahili servislerde yatan hastaların yatış süresi cerrahi bölümlerdeki hastalardan 1,63 kat fazlaydı (p=0.001).

Tekyönlü analizde yatış süresi üzerine etkili bulunan hastane kaynaklı enfeksiyon olması, dahili bölümlerde yatıyor olmak lineer lojistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak bulundu (sırasıyla p<0.001, p=0.024).

Tekyönlü analizde antibiyotik tedavi süresi üzerine etkili bulunan uygunsuz ampirik antibiyotik başlanması, ÇİD mikroorganizma ile enfekte olmak, hastane kaynaklı enfeksiyon olması, dahili bölümlerde yatıyor olmak lineer lojistik regresyon analizinde sadece uygunsuz ampirik antibiyotik başlanması bağımsız risk faktörü olarak bulundu (p<0.001).

5 TARTIŞMA

Enterobacteriaceae üyesi bakteriler, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli nedenlerinden biridir. β -laktamlar (geniş spektrumlu sefalosporinler ve karbapenemler) ve florokinolonlar bu mikroorganizmaları tedavi etmedeki başlıca tedavi seçenekleridir. Ancak son yıllarda bu ilaçlara karşı dirençli bakteriler daha sık bildirilmeye başlandı [52-55]. Çoklu antibiyotiğe dirençli Gram-negatif bakteriler dünya çapında hızla yayılmaktadır. Hastane kaynaklı olduğu kadar, toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da karşılaşılmakta ve önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmektedir [56-58].

Çalışmamızda ÇİD'li mikroorganizmayla enfekte olmak ÜSE için kullanılan antibiyotik maliyetini, toplam antibiyotik maliyetini, hastane maliyetlerini yaklaşık iki kat, tedavi sürelerinde yaklaşık 1.22 kat artışa neden olduğu saptandı. Tumbarello M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu bakteriyemilerde yatış süresi ve hastane maliyetlerini 1.5 kat arttırdığı [59], Lee S. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin neden olduğu ÜSE dışı enfeksiyonlarda 1.7 kat maliyet artışına sebep olduğu, yatış süresi ile mortaliteyi artırdığı belirlenmişti [60]. Schwaber M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GSBL üreten Enterobacteriaceae üyesi bakteri ile enfekte olmak hastane maliyetlerini yaklaşık 1.6 kat artırdığı saptanmıştı [61]. Bu çalışmada ÇİD'li mikroorganizmayla enfekte olmak hastane ve antibiyotik maliyetlerini yaklaşık 2 kat artırdığı tespit edildi. Ancak yatış süresi ile mortaliteye etkisiz bulunmamasının sebebi, diğer çalışmaların bakteriyemik hastalarda yapılması ve bu çalışmadaki hastaların bakteriyemi oranlarının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Toplum kaynaklı *E. coli*'de ÇİD %57.6, hastane kaynaklı *E. coli*'de ÇİD oranını %85,1 gibi yüksek oranlarda olduğunu saptandı. Türkiye'den 2008 de Yumuk Z. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada toplum kaynaklı ÜSE'de GSBL üreten *E. coli* oranı %21 [62], yine iki yıl sonra 2010'da Türkiye'de yapılmış çalışmalarda toplum kaynaklı ÜSE' de GSBL üreten *E. coli* oranı %36,7 ve %39,2 neredeyse iki kat artmış tespit edilmiştir [63, 64]. Ülkemizde yakın zamanda yapılan çok merkezli HITIT-2 sürveyans çalışmasında GSBL üretim oranları *E.coli* için %42, *K.pneumoniae* için %41.4 idi [65]. Türkiye'den 2008 de Akkoyun S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastane kaynaklı *E. coli*'de ise GSBL oranı %27 idi [15]. Hindistan'da yapılan çalışmada

toplum kaynaklı *E. coli*'de %53, hastane kaynaklı *E. coli*'de ise %85,3 olarak tespit edilmiştir [66]. Hastanemizde GSBL testlerinin rutin olarak yapılmadığından üreyen izolatları ESCMID'in 2012'de yaptığı tanıma göre ÇİD olan ve olmayan olarak tanımladığımızdan dolayı direnç oranlarımız yüksek çıkmış olsa bile, bu veriler geçen yıllar içerisinde ÇİD oranlarının arttığını göstermektedir.

Çalışmaya alınan hastaların %60'ı erkekti. Erkek hastalar kadınlara göre daha yaşlıydı. Ancak yaş veya cinsiyet ile ÇİD arasında istatistiksel ilişki yoktu. Tumbarello M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması ve cinsiyet, ÇİD açısından kıyaslandığında, bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bir farklılık saptanmamış ve ileri yaşın ÇİD gelişiminde bir risk faktörü olmadığı gösterilmişti [59]. Benzer şekilde Akkoyun S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜSE gelişen hastalarda GSBL üreten mikroorganizmayla enfekte olma olasılığı ile yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu [15]. Özellikle ileri yaş erkeklerde prostat hipertrofinin neden olduğu obstrüksiyon, prostatik sekresyonun bakterisidal etkisinin azalması, artan enstrümantasyonlar ÜSE 'de artışının olası nedenleri olabilir.

Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı izolatlar duyarlılık açısından incelendiğinde, *E. coli*'de imipenem (%100), amikasin (%93.2-%91.5), nitrofurantoin (%98.3-%87) en duyarlı antimikrobiklerken, ampisilin (%38.5-%7.3), siprofloksasin (%52.2-%30), amoksisilin klavulanik asitin (%51.7-%23.9) duyarlılıkları daha düşüktü. Özellikle piperasilin tazobaktamda toplum kaynaklı ÜSE'de %80 civarındaki duyarlılık, hastane kaynaklı ÜSE'de %30 civarındaydı. Türkiye'den Akkoyun S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *E. coli* izolatları imipenem ve nitrofurantoin %100 duyarlı, amikasin %97.7 duyarlı iken ampisiline %26.7 amoksisilin klavulanik asite %44.4 duyarlı saptanmıştır [15]. Meier S. ve arkadaşlarının çalışmasında toplum kaynaklı *E. coli*'de imipenem %97.3, amikasin %91.2, nitrofurantoin %74,6 ile en duyarlı antibiyotikler, ampisilin %1.3, siprofloksasin %15.2, amoksisilin klavulanik asit %30.4 en dirençli antibiyotikler, hastane kaynaklı *E. coli*'de imipenem %100, amikasin %97.3, nitrofurantoin %66.6 ile en duyarlı antibiyotikler, ampisilin %2.3, siprofloksasin %32.6, amoksisilin klavulanik asit %32.6 ile en dirençli antibiyotiklerdi [67]. Bu veriler ışığında toplum ve hastane kaynaklı ÜSE 'de kinolon duyarlılıkları belirgin olarak az olduğundan sepsis bulguları olan ciddi ÜSE 'de kinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

Bu çalışmada, son bir yılda ÜSE geçirme hikayesi, herhangi nedenden dolayı antibiyotik kullanma, 2. - 3. Kuşak sefalosporin ve florokinolon kullanmak, hastane kaynaklı enfeksiyon ÇİD riskini artıran faktörler olarak tespit edilmiştir. Özellikle 2. kuşak sefalosporin ve florokinolon kullanımı, hastane kaynaklı ÜSE bağımsız risk faktörüydü. Benzer şekilde Yılmaz E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜSE' de GSBL için bağımsız risk faktörleri ürolojik girişim, son 3 ayda sefalosporin kullanımı olarak tespit edilmişti [68]. Azap O. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜSE hikayesi, β-laktam antibiyotik kullanma, prostatik hastalık GSBL için bağımsız risk faktörüydü [64]. Freeman J. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise florokinolon kullanımı, 1. kuşak sefalosporin kullanımı ve bilinen GSBL kolonizasyonu bağımsız risk faktörü olarak belirlenmişti [69]. Meier S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tekrarlayan ÜSE, kadın cinsiyet, sefalosporin tedavisi almak, üriner sistemde yabancı cisim, malignite, hastaneye yatış hikayesi risk faktörü olarak saptanmıştı [67]. Ülkemizde 3. Kuşak sefalosporin kullanımı üçüncü günden sonra enfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı gerektirdiğinden dolayı bağımsız risk faktörü olarak saptanamamış olabilir.

Maliyet analizinde, hastane kaynaklı ÜSE 'nin, antibiyotik maliyetini 1.8 kat, hastane maliyetlerini 2 kat artırdığı, mortaliteyi 2.8 kat, tedavi süresini 2 gün, yatış süresini 15 gün artırdığını saptandı. Hastane kaynaklı ÜSE, özellikle hastane yatış süresi ve hastane maliyetini artıran bağımsız risk faktörüydü (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.019$). Benzer şekilde hastane kaynaklı enfeksiyonun, hastane maliyetlerini, mortaliteyi ve yatış süresini artırdığı çeşitli çalışmalarda tespit edilmişti. Burgman H. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastane kaynaklı enfeksiyon, hastaların mortalite riskinin %20, hastane kalış süresinin yaklaşık 12 gün, hastane maliyeti yaklaşık iki kat artırıyordu [70]. Cosgrove S. ve arkadaşlarının çalışmasında ise, GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de mortalite 1.9 kat, hastanede yatış süresinin 1.7 kat, hastane maliyetinin 1.7 kat artırıyordu [71]. Hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalar toplum kaynaklı enfeksiyona neden mikroorganizmalara göre daha dirençli olduğundan daha pahalı antibiyotikler kullanılmak zorunda kalındığından antibiyotik maliyetlerinin artışına neden olabilir. Ayrıca yatış süresi ve hastane kaynaklı enfeksiyon riski birbirini karşılıklı olarak etkilediğinden hastane kaynaklı enfeksiyonlarda yatış süresini artıran bağımsız risk faktörü olarak saptanmış olabilir.

Uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisinin ÜSE için kullanılan antibiyotik maliyetini, toplam antibiyotik maliyetlerini ve tedavi süresini artırdığını tespit edildi. Ayrıca ÇİD'li mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda uygun ampirik tedavi başlama oranları düşüktü (OR:0.24 %95 GA:0.07-0.79). Peralta G. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da ÇİD'li bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda, uygun antibiyotik başlanma oranları sıklıkla düşüktü (OR:0.53 %95 GA:0.48-0.67) ve mortaliteyle ilişkisi saptanmıştı [72]. Giske C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ÇİD'li mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda hastanede kalış süresinin ve hastane maliyetlerinin arttığı tespit edilmişti [73]. Bu çalışmada bakteriyemi oranları düşük, sadece ÜSE olan hastalar dahil edildiğinden ve uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisinde kullanılan antibiyotik maliyetinin toplam hastane maliyetine oranı daha düşük olduğu için mortalite, hastane maliyeti ve yatış süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olabilir.

Dahili ve cerrahi bölümlerde yatan hastalarda ÜSE nedeniyle kullanılan antibiyotik maliyeti ve tedavi süresi açısından anlamlı fark saptanmazken, dahili bölümlerde kullanılan antibiyotik maliyetleri, hastane maliyetleri, yatış süresi ve mortalite cerrahi bölümlere göre daha fazlaydı. Dahili bölümde yatış, hastane maliyeti ve yatış süresini arttıran bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. Yatış servisi ve ÇİD arasındaki ilişki araştırıldığında dahili bölümde ve ya cerrahi bölümde olma arasında anlamlı fark yoktu. Tombarello M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da dahili serviste ve ya cerrahi bölümde yatış ile GSBL arasında ilişki saptanmamıştır [59]. Dahili bölümlerde yatan hastaların kronik hastalıklarının ve komorbiditenin daha fazla olması ($p=0.038$), bu servislerde yatış süresinin uzun olmasına ve bundan dolayı maliyetin artmasına sebep olabilir.

6 SONUÇ

Çalışmamızda ÇİD ile hastanede yatış süresinin uzaması, hastane ve antibiyotik maliyetlerinde artış, tedavi sürelerinde artış tespit edildi. Bu artışlara uygunsuz antibiyotik başlanması, hastane kaynaklı enfeksiyonlar sebep oluyordu. Dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon gelişmesi duyarlı mikroorganizmalarla enfeksiyon gelişenlere göre maliyetleri ve tedavi süresini artırıyor. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar ise maliyet ve tedavi süresini artırdığı gibi, mortaliteyi ve hastanede yatış süresini de artırıyor. Bu yüzden hastane kaynaklı enfeksiyonların ortaya çıkmasını ve yayılımını önleyici tedbirler alınmalıdır.

Çalışmamızda hastane kaynaklı ÜSE' de olduğu kadar, toplum kaynaklı ÜSE' de de direnç oranlarının arttığını tespit edildi. İzolatlar, β -laktam antibiyotikler, kinolonlar, trimetoprim-sulfometaksazole yüksek direnç oranları gösteriyorken, karbapenemler ve amikasinde duyarlılıklar daha iyiydi. Bu yüzden özellikle karbapenemler hastane kaynaklı ÜSE'lerde olduğu kadar toplum kaynaklı ciddi ÜSE'lerde de ampirik tedavide yerini alacak gibi görünüyor. Ancak bu bileşiklerin kullanımı antibiyotik direncine neden olacağından, akılcı antibiyotik kullanımı seçici baskılamayı ve tüm antimikrobiyal ilaçlara dirençli izolatların ortaya çıkmasını önleyebilir.

Çalışmamızda özellikle 2. kuşak sefalosporinlerin ve florokinolon kullanımının ÇİD gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edildiğinden, ampirik tedavide kullanırken bu antibiyotiklere direnç oranlarının yüksek olduğunu, gereksiz kullanımıyla dirençli izolatların ortaya çıkmasına neden olabileceği öngörülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sobel JD, Kaye D: **Urinary Tract Infections**. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7. edn. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010: 957-985.
2. Bidet P, Bonacorsi S, Clermont O, De Montille C, Brahim N, Bingen E: **Multiple insertional events, restricted by the genetic background, have led to acquisition of pathogenicity island IJ96-like domains among Escherichia coli strains of different clinical origins**. *Infect Immun* 2005, **73**(7):4081-4087.
3. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B *et al*: **Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance**. *Clin Microbiol Infect* 2012, **18**(3):268-281.
4. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA, Healthcare Infection Control Practices Advisory C: **Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009**. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010, **31**(4):319-326.
5. Dutta P, Bhansali A, Singh SK, Gupta KL, Bhat MH, Masoodi SR, Kumar Y: **Presentation and outcome of emphysematous renal tract disease in patients with diabetes mellitus**. *Urol Int* 2007, **78**(1):13-22.
6. Munoz-Price LS, Jacoby GA: **Extended spectrum beta lactamases**. In: *UpToDate*. edn. Edited by Hooper DC. Waltham, MA: UpToDate; 2012.
7. Mamikoglu L, İnan D: **İdrar Yolu Enfeksiyonları**. In: *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Volume 1*, 3. edn. Edited by Wilke Topcu A, Soyletir G, Doganay M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 1487-1499.
8. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, Infectious Diseases Society of A, American Society of N, American Geriatric S: **Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults**. *Clin Infect Dis* 2005, **40**(5):643-654.
9. Nicolle LE, Long-Term-Care-Committee S: **Urinary tract infections in long-term-care facilities**. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001, **22**(3):167-175.
10. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ *et al*: **International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases**. *Clin Infect Dis* 2011, **52**(5):e103-120.
11. Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, Prins JM, Geerlings SE: **Development of quality indicators for the antibiotic treatment of**

- complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care.** *Clin Infect Dis* 2008, **46**(5):703-711.
12. Hooton TM: **Recurrent urinary tract infection in women.** In: *UpToDate*. edn. Edited by Calderwood SB, Bloom A. Waltham, MA: UpToDate; 2012.
 13. Nicolle LE: **Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis.** *Urol Clin North Am* 2008, **35**(1):1-12, v.
 14. Andreu A, Planells I, Grupo Cooperativo Espanol para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patogenos U: **[Etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of Escherichia coli: a national surveillance study].** *Med Clin (Barc)* 2008, **130**(13):481-486.
 15. Akkoyun S, Kuloglu F, Tokuc B: **[Nosokomiyal idrar yolu enfeksiyonlarında etyolojik ajanlar ve risk faktörleri].** *Mikrobiyol Bul* 2008, **42**(2):245-254.
 16. Raz R, Colodner R, Kunin CM: **Who are you--Staphylococcus saprophyticus?** *Clin Infect Dis* 2005, **40**(6):896-898.
 17. Plos K, Connell H, Jodal U, Marklund BI, Marild S, Wettergren B, Svanborg C: **Intestinal carriage of P fimbriated Escherichia coli and the susceptibility to urinary tract infection in young children.** *J Infect Dis* 1995, **171**(3):625-631.
 18. Johnson JR, Kuskowski MA, O'Bryan T T, Colodner R, Raz R: **Virulence genotype and phylogenetic origin in relation to antibiotic resistance profile among Escherichia coli urine sample isolates from Israeli women with acute uncomplicated cystitis.** *Antimicrob Agents Chemother* 2005, **49**(1):26-31.
 19. Stapleton A: **Novel mechanism of P-fimbriated Escherichia coli virulence in pyelonephritis.** *J Am Soc Nephrol* 2005, **16**(12):3458-3460.
 20. Nowicki B, Selvarangan R, Nowicki S: **Family of Escherichia coli Dr adhesins: decay-accelerating factor receptor recognition and invasiveness.** *J Infect Dis* 2001, **183** Suppl 1:S24-27.
 21. Otto G, Braconier J, Andreasson A, Svanborg C: **Interleukin-6 and disease severity in patients with bacteremic and nonbacteremic febrile urinary tract infection.** *J Infect Dis* 1999, **179**(1):172-179.
 22. Godaly G, Hang L, Frendeus B, Svanborg C: **Transepithelial neutrophil migration is CXCR1 dependent in vitro and is defective in IL-8 receptor knockout mice.** *Journal of Immunology* 2000, **165**(9):5287-5294.
 23. Scherberich JE, Hartinger A: **Impact of Toll-like receptor signalling on urinary tract infection.** *Int J Antimicrob Agents* 2008, **31** Suppl 1:S9-14.
 24. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE: **Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women.** *J Infect Dis* 2000, **182**(4):1177-1182.

25. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, Hoberman A, Wald ER: **Does this child have a urinary tract infection?** *JAMA* 2007, **298**(24):2895-2904.
26. Juthani-Mehta M: **Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in older adults.** *Clin Geriatr Med* 2007, **23**(3):585-594, vii.
27. Stamm WES, A.E.;; **Approach to the patient with urinary tract infection.** In: *Infectious Diseases*. Third edn. Edited by Gorbach SLB, J.G.;Blaclow, N.R. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004: 861-872.
28. Tambyah PA: **Catheter-associated urinary tract infections: diagnosis and prophylaxis.** *Int J Antimicrob Agents* 2004, **24** Suppl 1:S44-48.
29. Wilson ML, Gaido L: **Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients.** *Clin Infect Dis* 2004, **38**(8):1150-1158.
30. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE: **Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA).** *Clin Infect Dis* 1999, **29**(4):745-758.
31. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A, Maschio F, Pavanello L, Molinari PP, Scorrano D *et al*: **Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial.** *BMJ* 2007, **335**(7616):386.
32. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J: **Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection.** *Arch Dis Child* 2003, **88**(3):215-218.
33. Ipek IO, Bozaykut A, Arman DC, Sezer RG: **Antimicrobial resistance patterns of uropathogens among children in Istanbul, Turkey.** *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011, **42**(2):355-362.
34. Hooton TM: **The current management strategies for community-acquired urinary tract infection.** *Infect Dis Clin North Am* 2003, **17**(2):303-332.
35. Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, Azap OK, Arpin C, Pascual A, Livermore DM *et al*: **A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients.** *Clin Infect Dis* 2009, **49**(5):682-690.
36. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB: **A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis.** *Urology* 2008, **71**(1):17-22.

37. Nicolle L, Anderson PA, Conly J, Mainprize TC, Meuser J, Nickel JC, Senikas VM, Zhanel GG: **Uncomplicated urinary tract infection in women. Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment.** *Can Fam Physician* 2006, **52**:612-618.
38. Albert X, Huertas I, Pereiro, II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C: **Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women.** *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD001209.
39. Tenover FC: **Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria.** *Am J Infect Control* 2006, **34**(5 Suppl 1):S3-10; discussion S64-73.
40. Opal SMP-V, A.: **Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria.** In: *Principles and Practice of Infectious Diseases. Volume 1*, 7. edn. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010: 279-295.
41. Weldhagen GF: **Integrins and beta-lactamases--a novel perspective on resistance.** *Int J Antimicrob Agents* 2004, **23**(6):556-562.
42. Bush K, Jacoby GA: **Updated functional classification of beta-lactamases.** *Antimicrob Agents Chemother* 2010, **54**(3):969-976.
43. Pitout JD, Laupland KB: **Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern.** *Lancet Infect Dis* 2008, **8**(3):159-166.
44. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC: **Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae* (vol 45, pg 1151, 2001).** *Antimicrob Agents Chemother* 2008, **52**(2):809-809.
45. Gür D: **Bakterilerde Antibiyotiklere Karşı Direnç.** In: *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Volume 1*, 3. edn. Edited by Wilke Topcu A, Soyletir G, Doganay M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 243-256.
46. Kwon DH, Lu CD: **Polyamines induce resistance to cationic peptide, aminoglycoside, and quinolone antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1.** *Antimicrob Agents Chemother* 2006, **50**(5):1615-1622.
47. Peleg AY, Adams J, Paterson DL: **Tigecycline Efflux as a Mechanism for Nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*.** *Antimicrob Agents Chemother* 2007, **51**(6):2065-2069.
48. Cholley P, Gbaguidi-Haore H, Bertrand X, Thouverez M, Plesiat P, Hocquet D, Talon D: **Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a French university hospital.** *J Hosp Infect* 2010, **76**(4):316-319.

49. Pidcock LJ: **Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria.** *Clin Microbiol Rev* 2006, **19**(2):382-402.
50. Bennett PM: **Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria.** *Br J Pharmacol* 2008, **153** Suppl 1:S347-357.
51. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: **CDC definitions for nosocomial infections, 1988.** *Am J Infect Control* 1988, **16**(3):128-140.
52. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM: **Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe.** *Clin Microbiol Infect* 2008, **14** Suppl 1:144-153.
53. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, Ayala J, Coque TM, Kern-Zdanowicz I, Luzzaro F *et al*: **CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe.** *J Antimicrob Chemother* 2007, **59**(2):165-174.
54. Nijssen S, Florijn A, Bonten MJ, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC: **Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates.** *Int J Antimicrob Agents* 2004, **24**(6):585-591.
55. Bochicchio GV, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Rossi F, Snyder TA, McCarroll K, Satishchandran V, Dinubile MJ, Chow JW: **In vitro susceptibilities of Escherichia coli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide in 2002-2004: results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends).** *Surg Infect (Larchmt)* 2006, **7**(6):537-545.
56. Falagas ME, Karageorgopoulos DE: **Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms.** *J Hosp Infect* 2009, **73**(4):345-354.
57. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ: **Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline.** *J Antimicrob Chemother* 2007, **60**(5):1018-1029.
58. Minarini LA, Gales AC, Palazzo IC, Darini AL: **Prevalence of community-occurring extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Brazil.** *Curr Microbiol* 2007, **54**(5):335-341.
59. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Trecarichi EM, De Pascale G, Proli EM, Cauda R, Cicchetti A *et al*: **Costs of bloodstream infections caused by Escherichia coli and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy.** *Antimicrob Agents Chemother* 2010, **54**(10):4085-4091.
60. Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP: **Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and**

- Klebsiella species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study.** *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 2006, **27**(11):1226-1232.
61. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y: **Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae.** *Antimicrob Agents Chemother* 2006, **50**(4):1257-1262.
 62. 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 Antimicrob Chemother* 2008, **62**(2):284-288.
 63. Celik AD, Yulugkural Z, Kuloglu F, Eroglu C, Torol S, Vahaboglu H, Akata F: **CTX-M type extended spectrum beta-lactamases in Escherichia coli isolates from community acquired upper urinary tract infections at a university in the European part of Turkey.** *J Microbiol Immunol Infect* 2010, **43**(2):163-167.
 64. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan H, Timurkaynak F, Senger SS: **Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic Escherichia coli isolated from community-acquired urinary tract infections.** *Clin Microbiol Infect* 2010, **16**(2):147-151.
 65. Gur D, Hascelik G, Aydin N, Telli M, Gultekin M, Ogulnc D, Arikan OA, Uysal S, Yaman A, Kibar F *et al*: **Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007.** *J Chemother* 2009, **21**(4):383-389.
 66. Abhilash KP, Veeraraghavan B, Abraham OC: **Epidemiology and outcome of bacteremia caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli and Klebsiella spp. in a tertiary care teaching hospital in south India.** *J Assoc Physicians India* 2010, **58** Suppl:13-17.
 67. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B: **Extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy.** *Infection* 2011, **39**(4):333-340.
 68. Yilmaz E, Akalin H, Ozbey S, Kordan Y, Sinirtas M, Gurcuoglu E, Ozakin C, Heper Y, Mistik R, Helvaci S: **Risk factors in community-acquired/onset urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae.** *J Chemother* 2008, **20**(5):581-585.
 69. Freeman JT, Sexton DJ, Anderson DJ: **Emergence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in community hospitals throughout North Carolina: a harbinger of a wider problem in the United States?** *Clin.Infect.Dis.* 2009, **49**(2):e30-e32.

70. Burgmann H, Hiesmayr JM, Savey A, Bauer P, Metnitz B, Metnitz PG: **Impact of nosocomial infections on clinical outcome and resource consumption in critically ill patients.** *Intensive Care Med* 2010, **36**(9):1597-1601.
71. Cosgrove SE: **The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs.** *Clin Infect Dis* 2006, **42 Suppl 2**:S82-89.
72. Peralta G, Sanchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martinez-Martinez L, Roiz MP: **Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with Escherichia coli bacteraemia.** *J Antimicrob Chemother* 2007, **60**(4):855-863.
73. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, ReAct-Action on Antibiotic R: **Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli.** *Antimicrob Agents Chemother* 2008, **52**(3):813-821.