



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TOPLUM VE HASTANE KÖKENLİ GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU
BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN MİKROORGANİZMALARLA OLUŞAN
ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ VE
TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

Dr. Eda KARADOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Şua Sümer

KONYA-2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TOPLUM VE HASTANE KÖKENLİ GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU
BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN MİKROORGANİZMALARLA OLUŞAN
ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ VE
TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

Dr. Eda KARADOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Şua Sümer

KONYA-2015

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Eda Karadağın

Uzmanlık Dalı : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Sema Sumer

Tezin Adı : Toplum ve Hastane Kökenli Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten Mikroorganizmalarda Oluşan Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Tedavi Yaklaşımları

Araştırma Görevlisi Dr. ...Eda... Karadağın... hazırlamış olduğu tezini...25.05.2015 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ:

TEZ BAŞARILI (X)

TEZ BAŞARISIZ ()

Jüri
S.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi
Yrd. Doç. Dr. Sema SUMER
Enf. Hast. ve Kli. Mik. A.D.
Dip. No: 63352

Jüri
S.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi
Yrd. Doç. Dr. Sema SUMER
Enf. Hast. ve Kli. Mik. A.D.
Dip. No: 63352

Jüri
Yrd. Doç. Dr. Bülent KANDENİZ
S.Ü. Meram Tıp Fak. Hast.
Enfeksiyon Hast. A.B.D.
Dip. No: 63352

I. TEŞEKKÜRLER

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince gösterdiği ilgi, sabır ve yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Şua SÜMER'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen Prof. Dr. Onur URAL, Yrd. Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR ve Dr. Nebahat DİKİCİ hocalarıma, asistan arkadaşlarım Özge YİĞİT, Ayşe TORUN ve Nedim AKGÜN'e, enfeksiyon kontrol komitesindeki hemşire arkadaşlarım Perihan ABUKAN ve Aysun BESLEME'ye ve tez hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen eşim Şenol KARADOĞAN'a, her zaman yanımda olan, beni her konuda destekleyen sevgili aileme ve canım Deniz'ime sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

II. İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ.....	iii
TABLO DİZİNİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Risk Faktörleri.....	6
2.1.3. Etiyoloji.....	8
2.1.4. Patogenez.....	11
2.1.5. Klinik.....	17
2.1.6. Tanı.....	19
2.1.7. Tedavi.....	23
2.2. NOZOKOMİYAL ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI.....	30
2.2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	30
2.2.2. Etiyoloji.....	31
2.2.3. Patogenez.....	32
2.2.4. Klinik Bulgular.....	33
2.2.5. Tanı.....	33
2.2.6. Tedavi.....	36
2.3. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ VE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ.....	38
2.3.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	39
2.3.2. Sınıflandırma.....	41
2.3.3. Tanı Yöntemleri.....	45
2.3.4. Tedavi Seçenekleri.....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	56
5. BULGULAR.....	57
6. TARTIŞMA.....	67
7. KAYNAKLAR.....	72

8.ÖZET.....	77
SUMMARY	78
9.EKLER.....	79
10.ÖZGEÇMİŞ.....	81

IV. ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ

Şekil 2.1. Dünyada GSBL'nin dağılımı.....	40
-------------------------------------------	----

V. TABLO DİZİNİ

Tablo 5.1. Toplum ve hastane kökenli enfeksiyonlarda hastaların özelliklerinin, tedavi şekillerinin üreyen etkenlerin dağılımı	61
Tablo 5.2. Toplum kökenli ve hastane kökenli ÜSE'de verilen tedaviler ve tedavi yanıtları	64
Tablo 5.3. Etkenlere göre antibiyotik duyarlılığı.....	65
Tablo 5.4. Toplum kökenli ve hastane kökenli etkenlere göre antibiyotik duyarlılıkları	66

VI. SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu

CDC: Hastalık kontrol ve korunma merkezi

CLSI: Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü

CRP: C- reaktif protein

ESCMID: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon. Hastalıkları Derneği

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

IRT: İnhibitör dirençli TEM

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

MHA: Mueller Hinton agar

MIK: Minimal inhibitör konsantrasyon

NCCLS: Klinik Laboratuvar Ulusal Komitesi

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu

SVO: Serebrovasküler olay

THP: Tomm-Horsfall proteini

TMP-SMZ: Trimetoprim sülfometoksazol

ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) oldukça sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. ÜSE'ler tüm yaş gruplarında görülebilmekle beraber, bebekler, gebeler, yaşlılar, spinal kord hasarı ve/veya üriner kateteri olan hastalar, multiple sklerozu, immün yetmezliği olanlar, diyabetli hastalar ve altta yatan ürolojik anomalisi olan hastalar özel risk gruplarını teşkil etmektedir. Yaşamın ilk birkaç ayı dışında kadınlar erkeklere nazaran daha fazla ÜSE riskine sahiptir (1).

ÜSE nozokomiyal enfeksiyonların en sık nedenidir. Nozokomiyal ÜSE tüm hastane enfeksiyonlarının %40'ını oluşturur. Nozokomiyal ÜSE'nin %60-80'i üriner katetere bağlı gelişmektedir (2,3).

Hastane ve toplum kökenli ÜSE'de genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten mikroorganizmaların oranı giderek artmaktadır. Hastane kaynaklı olarak karşımıza çıkan bu etkenler, son zamanlarda toplum kökenli ÜSE'den de izole edilmeye başlanmıştır. Hem toplum, hem hastane kökenli etkenler, ÜSE'de sık kullanılan çoğu antimikrobiyale dirençli olup, tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. GSBL üreten mikroorganizmalar penisilinlere, sefalosporinlere, aztreonama dirençlidir. Ayrıca sıklıkla kinolonlar, aminoglikozidler ve trimetoprim sülfometoksazole (TMP-SMZ) dirençli olma eğilimindedir (4,5).

GSBL üreten mikroorganizmalar başlıca sepsis, ÜSE ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda GSBL üreten mikroorganizmalarla enfeksiyon geliştiğinde mortalite artmakta, hastanede kalış süresi uzamakta, tedavi giderleri artmakta, klinik ve mikrobiyolojik cevap da azalmaktadır. GSBL üreten suşlarla gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı yüksektir. Özellikle uygunsuz antibiyotik tedavisi, tedavi başarısızlığına ve mortalitede artışa neden olmaktadır (6).

Bu çalışmada GSBL üreten mikroorganizmaların oluşturduğu toplum ve hastane kökenli ÜSE'de risk faktörleri, ayaktan ve yatan hastalarda farklı tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu alışma sonuçları ışığında GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan SE risk faktörleri saptanarak koruyucu önlemler belirlenebilecektir. Hastanemizde bu enfeksiyonlara yol açan mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları belirlenecek ve GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan SE için risk faktörleri taşıyan hastaların ampirik tedavisinde bu bilgilerden yararlanılabilecektir. Farklı tedavi yaklaşımları irdelenerek tedavisi zor olan bu enfeksiyonlar için uygunsuz antibiyotik kullanımının önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

ÜSE görülme sıklığı açısından toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Her yıl ayaktan kliniğe başvuran milyonlarca hasta ÜSE tanısı almakta, yaklaşık yüz bin hasta renal enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatmaktadır. Nozokomiyal ÜSE hastanede yatış süresi, maliyet ve mortaliteyi artırmaktadır (7,3).

Son yıllarda tarihsel olarak geniş duyarlılığı ile bilinen *Escherichia coli* dahil birçok üropatojenin yıllar içerisinde artan direnç oranları tespit edilmiştir. Özellikle nozokomiyal ÜSE etkeni olarak izole edilen suşlarda rastlanan çoklu ilaç dirençleri, tedavi başarısızlığının altta yatan en önemli nedenidir ve bu dirençli suşlar artık toplum kaynaklı ÜSE'lerden de bildirilmeye başlanmıştır (8).

Beta-laktamaz sentezi enterik gram negatif bakteriler için en önemli antibiyotik direnç mekanizmasıdır. Beta-laktamazlar, başlangıçta penisilin ve birinci kuşak sefalosporinleri hidrolize edebilen enzimler iken sonraları bu enzimleri kodlayan genlerde ortaya çıkan mutasyonlar sonucu GSBL adı verilen, üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize edebilen yeni beta-laktamazlar tanımlanmıştır (9).

2.1. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Üriner sistem; böbrek, üreterler, mesane ve üretrayı kapsayan, erkeklerde prostatın da bu oluşuma eklendiği kompleks multiorgan bir sistemdir (10). Üriner sistemin herhangi bir yerinde mikrobiyal patojenlerin varlığı sonucu gelişen hastalık tablosu ÜSE olarak tanımlanmaktadır (1). Tüm yaş gruplarında, her iki cinsten, gerek hastane ortamında gerekse hastane dışında gelişebilen, hekimlerin en sık karşılaştıkları enfeksiyonlardır (11). Asemptomatik bakteriüriden, sepsisle seyreden akut piyelonefrite kadar değişebilen çok farklı klinik tablolar görülebilir (12).

2.1.1. Epidemiyoloji

Semptomsuz bir hastada art arda alınan iki temiz orta akım idrarın kültüründe mililitrede $\geq 10^5$ kob bakteri üremesi asemptomatik bakteriüri olarak tanımlanır. Asemptomatik bakteriüri semptomatik ÜSE'den daha sık görülmektedir. Prevalansı yaş, cinsiyet, cinsel aktivite ve genitoüriner anomali varlığına göre değişmektedir. Toplumda asemptomatik bakteriüri prevalansı %3.5'tir ve yaşla birlikte artmaktadır. Genç, gebe olmayan kadınlarda asemptomatik bakteriüri prevalansı %1-3'tür. Gebe olan kadınlarda asemptomatik bakteriüri prevalansı %2-7'dir ve bu gebelerin %25-30'unda semptomatik ÜSE gelişmektedir. Tedavi edilmemiş asemptomatik bakteriüri gebelerde prematüre doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek için risk artışı olduğu bildirilmektedir (13,12,14,1,15,16).

Bakteriürinin kadınlarda erkeklerden 30 kez daha fazla görüldüğü genç erişkinlerin aksine 65 yaş üstünde bu oran belirgin olarak azalır. Altmış beş yaş üzerindeki kadınların %20'sinde, erkeklerin %10'unda asemptomatik bakteriüri görülmektedir (12).

Kalıcı foley kateteri olan hastalar, diyabetik kadın hastalar, spinal kord injurisi olan hastalar ve yaşlı hastalarda asemptomatik bakteriüri prevalansı yüksektir (14).

Semptomatik ÜSE özellikle cinsel aktif kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Kadınların %40-50'si yaşamları boyunca en az 1 kez semptomatik ÜSE geçirir (17). ÜSE geçiren kadınların %20'sinde altı ay içinde yeniden ÜSE gelişmektedir (1). ÜSE insidansı 18-24 yaş arasında kadınlarda en yüksektir ve bu yaşlarda kadınlar her yıl yaklaşık 1-5 enfeksiyon geçirirler (18).

Erkeklerde 15-50 yaş arasında ÜSE nadirdir. Bakteriüri prevalansı geç yaşlara kadar %0.1' den azdır. Bu yaş grubunda erkeklerde ÜSE riskini artıran faktörler arasında üriner sistem anomalisi, sünnet olmayışı, eşcinsellik vardır. Yaş ilerledikçe prostat hipertrofisi ve prostat salgısının azalması ile paralel olarak bakteriüri prevalansı artar ve %4-10'a ulaşır (19).

Genç yaşlarda kadınlarda erkeklere göre bakteriüri riski 30 kez fazlayken, 65 yaşından sonra bu oran dramatik olarak değişmekte, kadın/erkek oranı giderek azalmaktadır. Yaşlı kadın ve erkeklerde spontan kür ve tekrarlama riski yüksektir. Asemptomatik bakteriüri, semptomatik ÜSE'ye göre daha sık görülmektedir (11,12). Olguların çoğunda spontan kür olsa da üreyi parçalayan proteus gibi bakterilerle gelişen enfeksiyon sonrası kalıcı böbrek hasarı ve taş oluşumu gibi belirgin sekel kalabilmektedir (17).

ÜSE gebe ve gebe olmayan kadınlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Gebelik esnasında anemiden sonra en sık rastlanan medikal problem olarak karşımıza çıkar. Tüm gebeliklerin % 17-20'sinde görülür (17,20).

Gebelikte ÜSE'nin erken tanısı ve zamanında tedavisi, antenatal bakımın önemli bir unsurudur. Uygun tedavi yapılmadığında preterm eylem, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, düşük doğum ağırlığı, puerperal ateş, neonatal enfeksiyon gibi obstetrik komplikasyonlara yol açabilir (20). Ayrıca gebelik sırasında gelişen ÜSE'nin yenidoğanda gelişme geriliği ve mental retardasyona neden olduğu ileri sürülmektedir (21). Gebelikte ÜSE fetal mortalite, çocuk hastalarda bozulmuş böbrek fonksiyonları ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur (17).

Semptomatik ÜSE, gebe kadınların %1-2'sinde, asemptomatik ÜSE ise %2-7'sinde görülmektedir. Gebelerde asemptomatik bakteriürinin semptomatik forma geçişi gebe olmayanlara göre 3-4 kat daha fazladır. Asemptomatik bakteriüri kadınlarda yaklaşık üçte birinde sistit, tedavi edilmezse %30-50'sinde pyelonefrit gelişeceği bildirilmiştir. Bu oranlar üçüncü trimesterde daha da artabilir (16,20).

Diyabetik kadınlarda diyabeti olmayanlara göre asemptomatik bakteriüri prevalansı yüksektir (12). Diyabetli kadınlarda 2-4 kat daha fazla artmış bakteriüri riski vardır (1). Ancak diyabetik kadınlarda bakteriürisi olan ve bakteriürisi olmayanlar arasında semptomatik ÜSE gelişimi açısından fark bulunmamıştır (22,14).

Hastane içinde üriner kateterler sıklıkla kullanılmaktadır. Kateter ilişkili ÜSE hastane ve bakımevlerinde bir milyondan fazla vaka ile en sık nozokomiyal

enfeksiyon nedenidir. Nozokomiyal ÜSE'nin yaklaşık %60-80'i katetere bağlı olarak gelişmektedir (17,3).

Tek kateterizasyonda enfeksiyon gelişme riski %1-5'dir. Hastanede yatan hastalarda, yaşlılarda, yatağa bağımlılarda, diyabet gibi altta yatan hastalığı olan olgularda enfeksiyon riski artmıştır. Hastaya kateter takıldığında günlük bakteriüri gelişme olasılığı %1-10'dur. Birinci haftanın sonunda hastaların %10-40'ından fazlasında bakteriüri gelişir (3).

Böbrek transplantlı hastaların en az %50'sinde erken postoperatif dönemde ÜSE gelişmektedir ve bu hastalarda bakteriyemi insidansı yaklaşık %40'tır (12).

2.1.2. Risk faktörleri

Herkes ÜSE'ye duyarlı olmasına rağmen bazı özel hasta popülasyonlarında ÜSE riski artmaktadır. Bunlar; gebe kadınlar, infantlar, yaşlı hastalar, spinal kord yaralanması olan hastalar, diyabetik hastalar, multiple sklerozu olan hastalar, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastaları, altta yatan ürolojik anomalisi olan hastalardır. Ayrıca genetik faktörler, biyolojik faktörler ve davranışsal faktörler de ÜSE'ye duyarlılığı artırır. Genetik faktörler arasında ABO kan grubu antijenlerinin salgılanmaması bulunur. Biyolojik faktörler arasında konjenital üriner anomali, üriner obstrüksiyon, daha önceki ÜSE öyküsü bulunur. Değiştirilebilir davranışsal faktörler arasında ise kontrasepsiyon için diyafram, kondom ve/veya spermisid kullanımı, cinsel ilişki sıklığı bulunur. Östrojen eksikliği ÜSE riskini artıran bir faktör olarak bulunmuştur ve postmenopozal kadınlarda intravajinal östrojen kremlerinin kullanılmasının tekrarlayan ÜSE riskini azalttığı gösterilmiştir (17).

Gebelik esnasında üriner sistemin anatomik yapısında ve renal fonksiyonlarda önemli fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Gebelikteki hormonal değişiklikler mesane tonusunun ve üreterlerde peristaltizmin azalmasına yol açar, renal pelvis ve üreterlerde dilatasyon gelişir. Özellikle uterusun dekstrorotasyonu ve dilate olmuş uterin venlerin etkisi ile sağ tarafta daha belirgin olarak göze çarpan bu değişiklikler üriner staza ve bununla ilişkili olarak ciddi üst ÜSE'ye predispozisyon oluşturur.

Aseptomatik bakteriürlü gebelerin %25'inde akut piyelonefrit geliştiği gösterilmiştir. Özellikle son trimesterde artmış vezikoureteral reflü de enfeksiyona meyil yaratan diğer bir önemli faktördür. Uterusun üretere basısının da katkısı ile gelişen hidronefroz, idrar stazı ve bakteriüri ile sonuçlanır. Gebe kadınlar yaygın üriner sistem patojenleriyle tekrarlayan ÜSE geçirirler (20,23).

Üriner sistemde obstrüksiyon ÜSE'ye yol açan önemli nedenlerden biridir ve üropatojenlerin büyümesi için uygun çevresel ortamı sağlamaktadır. Üriner sistemde taş bulunması ÜSE için en önemli risk faktörlerinden biridir (23).

Kadınlarda ÜSE riskini artıran faktörler arasında daha önce ÜSE geçirme öyküsü, sık cinsel temas, cinsel temas sonrası işeme yapılmaması, kontrasepsiyon amacıyla diyafram ve spermid kullanımı vardır (12). Diyafram ve spermidler vajinal florada değişikliğe neden olmaktadır, diyafram aynı zamanda obstrüksiyona da neden olmaktadır (1).

Daha önce ÜSE öyküsü olan hastalarda ÜSE riskinin arttığı gösterilmiştir (24). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda kadınlarda tekrarlayan ÜSE sıklığı %24-44 arasında bulunmuştur (17). Premenapozal kadınlarda cinsel aktivite sıklığı, yeni partner, spermid kullanımı, ilk ÜSE'nin 15 yaş ve altında gelişmesi ve annede ÜSE öyküsü tekrarlayan ÜSE ile ilişkili bulunmuştur (24). Postmenopozal kadınlarda östrojenin azalmasıyla laktobasillerin azalması, vajinal pH'nın artması, pelvik prolapsus ve rezidüel idrar miktarının artması tekrarlayan ÜSE için risk faktörleri olarak gösterilmiştir (25).

Yaşlılarda ÜSE'nin sık görülmesinin nedeni erkeklerde prostat nedenli obstrüktif üropati, prostatik sekresyonların bakterisidal etkisinin kaybı, kadınlarda prolapsusa bağlı mesanenin tam boşaltılamaması, demanslı kadınlarda fekal inkontinans nedeniyle perinenin mikroorganizmalarla kontaminasyonu ve her iki cinste de nöromüsküler hastalıklar, artmış üriner kateter kullanımınıdır. ÜSE geçirme öyküsü, kognitif bozukluk ve üriner inkontinans yaşlılarda ÜSE için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (12,26).

Diyabet, konak immün sisteminde çeşitli anormalliklere neden olarak ÜSE de dahil enfeksiyonlara karşı yüksek risk oluşturur. Bu anormallikler diyabetik hastalarda migrasyon, intraselüler öldürme, fagositoz, polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisinde bozulmayı ve mesanenin yetersiz boşalması gibi nöropatik komplikasyonları içerir. Ayrıca idrarda yüksek glukoz konsantrasyonlarının, mikroorganizmalar için kültür ortamı oluşturması da diyabetik hastalarda ÜSE riskini artırır (27).

Hastanede yatan hastalarda bakteriüri prevalansı daha yüksektir, bunun nedeni üriner enstrümantasyonun sıklığı olabilir. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda ve orak hücreli anemisi olan gebelerde bakteriüri prevalansı daha yüksektir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte ve CD4 sayısı $<200/\text{mm}^3$ olan erkek hastalarda ÜSE sıklığının arttığı ve daha ağır seyrettiği saptanmıştır. (12).

Son yıllarda GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE sıklığı artmaktadır. Bu enfeksiyonlarda etkilenen grubun daha çok altta yatan risk faktörleri olan hastalar olduğu görülmüştür. Bu risk faktörleri; 65 yaş üstünde olmak, kadın olmak, eşlik eden üriner sistem anormalliği varlığı, immünsupresif tedavi alıyor olmak, eşlik eden komorbidite varlığı ve çokluğu, son 3 ay içerisinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmış olmak, hastanede yatış hikayesi bulunması, bakımevinde yaşama hikayesi olması, ayaktan tedavi programında olmak, cerrahi operasyon ya da ayaktan ürolojik girişim hikayesi olarak tespit edilmiştir (28,29,30).

2.1.3. Etiyoloji

ÜSE'lerin %95'ten fazlasında etken tek bir bakteridir. İlk kez geçirilen ÜSE'de izole edilen etken ile tekrarlayan ataklarda izole edilen etkenler birbirinden farklıdır. *E.coli* akut enfeksiyonda en sık etken olan mikroorganizmadır. Özellikle O1, O2, O4, O6, O7, O75, O150 ve O18ab serogruplar enfeksiyonların büyük bir bölümünden sorumludur (12).

ÜSE etiyojisi yaş, diyabet, spinal kord yaralanması veya üriner kateterizasyon gibi altta yatan faktörlerden etkilenmektedir. Sağlıklı insanlarda nadiren hastalık etkeni olan mikroorganizmalar anatomik, metabolik veya

immünolojik hastalığı olan hastalarda hastalık etkeni olabilmektedir. En sık etken *E.coli* olmakla birlikte yaşlı hastalarda gram pozitif mikroorganizmalar (%10-20) ve polimikrobiyal enfeksiyonlar görülebilmektedir. Diyabetik hastalarda *E.coli* yanında *Klebsiella spp*, grup B streptokoklar, *Enterococcus spp* sık görülmektedir. *Klebsiella spp* ve grup B streptokoklar diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre 2-3 kez daha fazla görülmektedir. Spinal kord yaralanması olan hastalarda *E.coli* yanında *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus mirabilis* sık görülmektedir (31).

Koagülaz negatif stafilokoklar, özellikle *Staphylococcus saprophyticus* genç ve orta yaştaki kadınlarda enfeksiyona neden olmakta ve akut sistit ataklarının % 5-15'inden sorumlu tutulmaktadır (11, 7). Enterokoklar prostat bezi ile ilgili anomalileri olan yaşlı erkek hastalarda sıklıkla etkindir. *Staphylococcus aureus* ise böbreğe hematojen yolla ulaşmakta ve intrarenal, perirenal abselere yol açmaktadır (32).

Tekrarlayan ÜSE'lerde *Proteus spp*, *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* gibi enterik bakteriler, enterokok ve stafilokokların görülme sıklığı artmaktadır. Yapısal anomalilerin varlığında idrarda birden fazla mikroorganizma bulunma olasılığı artmaktadır. Bu hastalarda kateterizasyon ve tekrarlayan antibiyotik uygulamaları sık olduğu için antibiyotiklere dirençli izolatlar görülebilmektedir (12,11). Fakat son yıllarda komplike olmayan toplum kaynaklı ÜSE'den izole edilen bakterilerde de direnç gelişiminde artma olduğu bildirilmektedir (7).

Toplum kökenli ve hastane kökenli ÜSE'nin etiyolojik ajanları birbirinden farklılık göstermektedir. *E.coli* sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda etken olarak görülürken, hastane kökenli enfeksiyonlarda *E.coli* yanında *Proteus spp*, *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp* ve *Staphylococcus spp* etken olabilmektedir (7,11).

Hastane kaynaklı ÜSE'nin %80'i kateterle ilişkilidir. Kateterin kalma süresine bağlı olarak etken değişmektedir. Kısa süreli kateter takılan hastalarda *E.coli* dışında en sık izole edilen bakteriler *P.aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *P.mirabilis*, *S.aureus* ve enterokok türleridir (12).

Normal yetişkinlerde temiz alınan idrar kültüründe *Candida spp.* %1'in altındayken hastanelerde, özellikle üriner kateteri olan hastalarda bu oran %5-10'a çıkmaktadır. *Candida albicans*, *Candida glabrata* gibi maya türleri etken olarak izole edilmektedir (33).

Kısa süreli kateterizasyonda çoğunlukla bakteriüri etkeni tek bir mikroorganizmadır, ancak %15 polimikrobiyal olabilir. Uzun süreli kateterizasyonda, ilk bakteriüride etken mikroorganizmalar kısa süreli kateterizasyonla aynıdır. Fakat bu mikroorganizmalardan bazıları kateterize üriner sistemde haftalarca veya aylarca persistan kalabilir. *E.coli* ve *Providencia stuartii* persistan özellikte iki bakteridir. *P.stuartii* kateterize üriner sistem dışında nadiren ÜSE'ye neden olur. Uzun süreli kateter kullanımına bağlı ÜSE'de 6-8 farklı cinste bakteri etken olabilir (12).

E.coli, *P.aeruginosa*, *P.mirabilis* gibi sık rastlanan türler dışında *P.stuartii*, *Morganella morganii* gibi türler de miks enfeksiyon etkeni olarak izole edilebilmektedir (12).

Corynebacterium urealyticum nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinden biri olup özellikle ürolojik manipülasyon ve antibakteriyel tedavi sonrasında enfeksiyona neden olmaktadır (7). Gram pozitif, üreyi parçalayan ve yavaş üreyen bu basil, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, özellikle böbrek nakli alıcılarında etken olmakta ve pek çok antibiyotiğe dirençli olduğu saptanmaktadır (11).

Anaerobik bakteriler nadiren ÜSE'ye neden olmaktadır. *Gardnerella vaginalis* gibi bazı mikroaerofilik bakteriler idrardan izole edilse de bu bakterilerin etken olup olmadıkları konusu tartışmalıdır. Aynı şekilde *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* de üriner enfeksiyon etkeni olarak henüz kanıtlanmamıştır (7,12).

Viral etkenlerden adenovirüsler (özellikle tip 11), özellikle erkek çocuklarda ve allojenik kemik iliği alıcılarında hemorajik sistite neden olmaktadır (11).

Komplike olgularda izole edilen *E.coli* suşları komplike olmayan enfeksiyonlardan izole edilen *E.coli* suşlarına göre daha az virülandır, bu durum bu tür hastalarda çok daha az patojen olan ajanların konak savunma mekanizmasında bozukluk nedeniyle çok daha invaziv olabildiklerini göstermektedir. *P.mirabilis*, *P.stuartii*, *M.morgagnii* gibi üreaz üreten mikroorganizmalar komplike enfeksiyonlar dışında neredeyse hiç izole edilmezler (12).

2.1.4. Patogenez

ÜSE'ler, bakterilerin virulans faktörleri ile konağın genetik, biyolojik ve davranışsal özelliklerinin etkileşiminin bir sonucudur (7). Bakteriler üriner sisteme asendan, hematogen ya da lenfatik yolla ulaşır. ÜSE'nin %99'u asendan yolla meydana gelmektedir (34).

Asendan yol: Üriner sistemde bakterilerin kolonize olduğu tek yer üretradır. Üreterovezikal bileşkenin proksimalinde idrar steril olup, bakteriler asendan yolla üretra, mesane, üreter ve pelvis renalis yolu ile renal parankime kadar ulaşırlar. ÜSE insidansının yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermesi asendan yolun anatomik ve fizyolojik özelliklerinin farklılığı ile ilişkilidir. Kadınlarda ÜSE'ye erkeklerden daha fazla rastlanmasının nedenleri arasında kadınlarda üretranın erkeklere göre kısa, nemli olması, vulvar ve perianal bölgeye yakın olması bulunmaktadır. Bu durum kontaminasyon riskini beraberinde getirmektedir. Kadınlarda ÜSE'ye neden olan mikroorganizmaların vajina ağzı ve periüretral alanda enfeksiyon öncesinde kolonize olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda cinsel aktivite sırasında oluşan üretral masaj bakterilerin mesaneye ulaşmasına neden olmaktadır. Kondom kullanımı travmatik etkiyi artırmaktadır. Kontraseptif jel içeren diyafram kullanan kadınlarda enfeksiyona eğilim artmaktadır. Spermisidler vajinada üropatojenlerin kolonizasyonunu artırmaktadır. Ayrıca postmenapozal dönemde kadınlarda östrojen eksikliğinin tekrarlayan ÜSE için risk faktörü oluşturduğu saptanmıştır. Östrojen eksikliğine bağlı olarak vajinal flora değişmekte, koruyucu özellikteki laktobasillerin yerini koliform bakteriler ve diğer üropatojenler almaktadır (7,11).

Hematogen yol: Enfeksiyon etkenlerinin kan yoluyla böbrek parankimine ulaşmasını tanımlamaktadır. *S.aureus* bakteriyemi ve/veya endokarditinde hastalarda

sıklıkla böbreklerde apse oluşmaktadır. Deneysel olarak bazı bakteri ve *Candida spp*'nin intravenöz verilmesi sonucunda piyelonefrit oluşmuştur. Bununla birlikte en sık ÜSE etkeni olan enterik bakterilerin intravenöz verilmesi ile deneysel piyelonefrit oluşturmanın zor olduğu üretral tıkanma gibi ek manipülasyon gerektiği bildirilmiştir. Bu nedenle insanda hematogen yolla piyelonefrit oluşmasında gram negatif basillerin rolü düşüktür (12).

Lenfatik yol: Piyelonefrit patogeneğinde böbrek lenfatiklerinin rolü açık değildir. Hayvanlarda ureter ve böbrekler arasında lenfatik bağlantıların olduğu ve mesanede artan basıncın böbreklere doğru lenfatik akıma neden olabileceği gösterilmiştir (7).

ÜSE patogeneğinde etkene ve konağa ait faktörler rol oynamaktadır.

1.Etkene ait faktörler

ÜSE'ye birçok farklı mikroorganizma neden olabilse de en sık etken *E.coli*'dir. Üriner sisteme kolonize olma, invaze olma ve hastalık oluşturma yeteneğini sağlayan virülans faktörlerine sahip *E.coli*'nin belirli türleri fekal floradan seçilmektedir. 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 serotiplerin ürovirülansa ve birden fazla kromozomal virülans faktöre sahip olduğu gösterilmiştir (7).

Tanımlanmış virülans faktörleri arasında vajinal ve üroepitelyal hücrelere artmış adherens, serumun bakterisidal aktivitesine direnç, kapsülde yüksek miktarda K antijeni (K1, K5 ve K12) bulunması, aerobaktin varlığı, sitotoksik nekrotizan faktör tip 1 ve hemolizin üretimi bulunmaktadır (12).

Adezyon bakterinin üriner sisteme kolonizasyonunda ve enfeksiyon oluşturmada en önemli özelliktir. *E.coli*'nin sahip olduğu adezyon özellikleri kolonda kolonize olma, üriner sisteme ulaşma ve burada kolonize olma yeteneği olan türlerin seçilmesini sağlamaktadır. ÜSE'den sorumlu olan *E.coli*'nin adezinleri pili veya fimbria olarak adlandırılan filamentöz yüzey organelleri ve dış membranda bulunan nonfilamentöz proteinlerdir (7,11).

Adezyondan sorumlu olan majör yapı fimbriyalardır. İnsan eritrositlerinde ve üroepitelyal hücrelerinde bulunan P kan grubu antijen kompleksinin bir bileşeni olan reseptöre bağlanan fimbrialar P fimbria olarak adlandırılmaktadır. Tip 1 fimbrianın terminal adeziv kısmı FimH, patojenin mesane epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan üroplakin komplekslerindeki mannoza bağlanmasını sağlar. P fimbria ise inflamatuvar kaskadın başlamasını sağlar. Tip 1 fimbria ve P fimbria dışında S-tip fimbria, G fimbria ve M, X adezinler de bulunmaktadır (7,35,36).

ÜSE'den sorumlu olan *E.coli*' suşlarında Dr adezin ailesine ait olan ve bakterinin hücre yüzeyinde lineer fibriller halinde bulunan DraD proteinlerinin üroepitelyal hücrelerde biyofilm oluşumundan sorumlu olduğu belirlenmiştir (7).

Ürovirülans faktörlerinde çeşitliliği sağlayan genler, üropatojenlerde bulunur ve patojenite adaları adı verilen geniş, multigenik kromozomal segmentlerle bağlantılıdır. Normal fekal florada bulunan koliformlarda bu genler yoktur. Bazı suşlar birden fazla patojenite adası içerebilmektedir. Piyelonefrit, sistit, kateter ilişkili bakteriüri etkeni olan *E.coli* suşları ile fekal izolatlar karşılaştırıldığında ÜSE etkeni olan suşların patojenite adasının daha uzun bir diziyeye sahip olduğu gösterilmiştir. Patojenite adasında P fimbria, hemolizin ve demir alımı ile ilgili genler bulunabilmektedir (12).

Hemolizinler sitotoksik etkili polipeptitler olup eritrositlerin lizisine neden olurlar. Piyelonefrit etkeni *E.coli*'de alfa hemolizin renal tübüler hücrelerde hasara neden olur, bakterinin üriner sistemde persistan olarak kalmasından sorumludur. Prostatitli hastalarda alfa hemolizin ve nekrotizan faktör 1 taşıyan suşların sistitli ve akut piyelonefritli hastalara göre daha sık belirlendiği ve prostatitten izole edilen *E.coli* suşlarının daha virülant olduğu belirlenmiştir (12).

Son yıllarda tanımlanan proteolitik toksin Sat, sat geni tarafından kodlanmakta ve ekstraselüler polisakkarit yapısında önemli bir virülans faktörü olarak düşünülmektedir. Bu durum konak hücreyi hasara uğratan proteinlerin salınımını sağlayan ototransporter sistem olarak tanımlanmıştır (7).

E.coli'deki diğer virülans genleri üropatojenik spesifik protein kodlayan *usp* ve katekol siderofor reseptör homologunu kodlayan *iroN*'dir. Bakteri tarafından sentezlenen guanin, arjinin ve glutamin idrardaki optimal üreme için gereklidir (12).

Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki *E.coli*'nin mesane epiteline invazyonu sonrası biyofilm benzeri intraselüler bakteri toplulukları oluşmaktadır ve kronik intraselüler persistans gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda bakterinin K polisakkarit kapsülünün intraselüler bakteri toplulukları oluşmasında rolü olduğu ve K kapsülü olmadan bakterinin hücre içinde proliferasyonun bozulduğu tespit edilmiştir (37).

Hareketli bakteriler idrar akımına karşı asendan olarak ilerleyebilir. Birçok üropatojen flagellası aracılığıyla ve tip 4 pilus aracılığıyla hareket eder. Gram negatif endotoksinin peristaltizmi azalttığı belirlenmiştir. Endotoksin aynı zamanda parankimal inflamatuvar yanıtı da uyarmaktadır. Kapsül oluşumu renal parankimde bakteriyi fagositozdan korumaktadır. *P.mirabilis* üreaz pozitif bir enterik bakteri olup özellikle fonksiyonel ve anatomik üriner sistem anomalisi olan hastalarda enfeksiyona neden olur. Üreaz enzimi idrardaki üreyi parçalayarak amonyum oluşumuna, idrar pH'sının artmasına ve özellikle mesane, böbrek taşlarının oluşumuna neden olur. *S.saprophyticus* üroepitelyal hücrelere çok daha iyi yapıştığından *S.aureus* ve *S.epidermidis*'e göre ÜSE'ye daha sık neden olur (7).

2.Konağa ait faktörler

Mukozal yüzeyler konak ve bakteri arasındaki ilk karşılaşma bölgeleridir. Dış ortamdaki mikroorganizmalar ile steril iç ortamı birbirinden ayırır ve mikroorganizmalara karşı ilk savunma sistemi olarak rol oynar. Epitelyal hücreler mikrobiyal invazyonu takiben konağın mukozal inflamatuvar yanıtının başlamasında ve düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Mikroorganizmalara karşı mukozal cevabın oluşmasında etkin rol oynayan epitelyum hücrelerinin sitokin ve kemokin gibi maddeleri oluşturabilme kapasitesine sahip oldukları son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Mukozal yüzeylerden salınan sitokinler bir yandan akut enfeksiyon sırasında görülen lokal ve sistemik etkilerin oluşumuna neden olurken diğer yandan kemokin üretimi inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar. Epitelyal hücrelerin önemli bir koruyucu özelliği de salgıladıkları antimikrobiyal

peptitler aracılığıyla patojenleri yok edebilme yeteneğidir. Epitelyal hücrelerin salgıladıkları peptitler immün sistemin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Epitelyal mukoza cinsel ilişki sırasında travma ile olumsuz etkilenebilir (38,39,35).

Üretral mukoza dışındaki normal üriner sistem, bakteri kolonizasyonuna dirençlidir. Patojen veya nonpatojen mikroorganizmalar mesaneye ulaşmadan konak tarafından uzaklaştırılır (7).

İdrar iyi bir kültür ortamı olarak tanımlanmasına rağmen antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Yüksek üre konsantrasyonu ve osmolalite, düşük pH birçok mikroorganizmanın üremesine engel olur. İdrar osmolalitesi 800 mOsmol/kg üzerinde ve pH 5-7'den düşük veya yüksek iken mikroorganizmaların üremesi sınırlanır. Gebelerde idrarın pH ve osmolalitesi bakteriyel üreme için daha uygun bir ortam haline gelmektedir. İdrarda glukoz varlığı bakteriler için besiyeri ortamı sağlayabilir (7,35).

Distal üretra ve periüretral bölgenin *S.epidermidis*, laktobasiller, *Corynebacterium spp*, *Streptococcus spp* ve *Bacteroides spp* gibi anaerop ve mikroaerofilik bakteriler tarafından kolonizasyonu normal konak savunmasının majör komponentlerinden biridir. Bu kommensal floranın antibiyotik tedavisi veya kontrasepsiyon amacıyla kullanılan spermisid kremlerle bozulması virülan *E.coli*'nin adhere olmasına izin verir (7,35).

Mesanenin hızlı akıma neden olan mekanizması, fiziksel bariyerlerden birini oluşturmaktadır. Değişik konak faktörleri, örneğin mesaneye sonda uygulanması üropatojenlerin üroepitele yapışmasını kolaylaştırır. Kadınlarda üretra, periüretral alan ve vajene enterik bakterilerin kolonizasyonu ÜSE patogeneğinde klinik öneme sahiptir. Düşük vajen pH düzeyleri kolonizasyonu azaltan en önemli faktördür. *P.mirabilis* ve *P.aeruginosa*'nın vajinal sıvının inhibitör etkisine *E.coli*'den daha duyarlı oldukları belirlenmiştir. Erkeklerde prostat salgısının antibakteriyel etkisi vardır (7).

İnflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasında birçok molekül rol oynamaktadır. Toll like reseptör 2,4 ve 11'in ÜSE ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Tomm-Horsfall

proteini (THP) idrarda böbrek kaynaklı en fazla bulunan proteindir, mannoz duyarlı *E.coli* türlerine bağlanarak üropitele adezyonu engeller. Böylece bakteri üriner sistemde kolonize olamaz. Ancak üriner kateter varlığı THP'nin işlevini tersine çevirebilir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki THP üropatojenlere bağlandığı gibi üriner kateter yüzeyine de bağlanmaktadır ve üropatojenlerin katetere bağlanmasını ve biyofilm oluşmasını kolaylaştırmaktadır. THP granülosit, monosit ve dendritik hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak doğal bağışıklığın endojen tetikleyicisi olarak görev yapar (7,40).

ÜSE'de hücrel immüitenin rolü olduğunu gösteren kanıt yoktur. Konağın humoral immüitesi ile ilgili çalışmalarda mekanizma çok iyi anlaşılamamıştır (7). O ve K serotiplerine karşı antikor oluşmaktadır, akut piyelonefritte O antijenine karşı antikor saptanmıştır (35).

Üriner sistemin çeşitli anomalileri enfeksiyona doğal direnci bozmaktadır. İdrar akımını kesintiye uğratan anomaliler en önemlilerindendir. Böbrek dışı tıkanmaya üreter veya üretranın valv, stenoz, band gibi doğumsal anomalileri, taş, üretere dıştan bası yapan çeşitli nedenler ve benign prostat neden olabilmektedir. 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 engelleyip staza neden olmaktadır, bu durum da enfeksiyona yatkınlığı artırmaktadır (7).

Veziköüreteral reflü ve ÜSE arasında ilişki bulunmaktadır. Reflü işeme sonrası mesanede enfekte idrarın rezidüel kalmasına yol açar. Bu durum özellikle küçük çocuklarda üst ÜSE oluşmasında ve takiben renal skar gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Mekanik sebeplerle (mesane boynu tıkanıklığı, üretral valv, üretral darlık, prostat hipertrofisi) veya nörojenik sebeplerle (poliomiyelit, tabes dorsalis, diyabetik nöropati, kord yaralanmaları) mesanesinin boşalmasında sorun olan hastalar sık ÜSE gelişimine eğilimlidirler (11).

2.1.5. Klinik

ÜSE akut komplike olmayan basit sistit, akut komplike olmayan piyelonefrit, komplike ÜSE, asemptomatik bakteriüri ve tekrarlayan ÜSE olmak üzere beş ayrı klinik kategoride incelenmektedir (11).

Akut komplike olmayan basit sistit: Bakterinin üretra ve mesane mukozasını hasarlamasına bağlı gelişir. En sık görülen klinik formdur. Cerrahi veya enstrümantasyon öyküsü, fonksiyonel veya anatomik anomali öyküsü yoktur. En sık kadınlarda görülür. En sık etken %70-95 ile *E.coli* ve %5-20 ile *S.saphrophyticus*'tur. Ani başlayan dizüri, sık idrara çıkma, aniden idrara sıkışma, inkontinans, suprapubik veya pelvik ağrı ile karakterizedir. Makroskopik hematüri %30 oranında görülür (41). Sistit sistemik bir enfeksiyon değildir, hastaların ateşi yoktur, C- reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızında artış beklenmez (35).

Akut komplike olmayan piyelonefrit: Özellikle renal pelvis ve parankim olmak üzere üst üriner sistemin enfeksiyonudur. Normal üriner sistem anatomisine ve renal fonksiyona sahip immün sistemi normal bir hastada görülen piyelonefrit akut komplike olmayan piyelonefrit olarak adlandırılmaktadır. Vakaların %80' inde etken *E.coli*'dir. Tipik olarak genç, sağlıklı kadınlarda ortaya çıkar. Akut piyelonefrit sistemik bir hastalıktır bu yüzden hastalarda ateş, ESR ve CRP yüksekliği bulunmaktadır. Yan ağrısı, karın ağrısı veya kasık ağrısı, bulantı, kusma ve/veya kostovertebral açı hassasiyeti klinik belirtiler arasındadır. Hastaneye başvuran hastaların %15-20'sinde kan kültürü pozitifdir (42, 35, 43).

Komplike ÜSE: Nörolojik ve yapısal olarak anormal olan üriner sistemde meydana gelen enfeksiyonlardır. Genel olarak erkeklerde, çocuklarda ve gebelerde görülen ÜSE komplike kabul edilir. Böbreğin kistik hastalıkları, anatomik anomaliler, obstrüksiyon, nörojenik mesane, yabancı cisim, diyabetes mellitus, renal transplantasyon, taş, prostatit veya rezidüel idrar kalması durumunda gelişen enfeksiyonlar komplike ÜSE olarak kabul edilir (42).

Komplike enfeksiyonlarda ürener sistemdeki bozukluk nedeniyle bakterinin persistansı gerçekleşmektedir. Ayrıca yabancı cisim içeren ürener sistemde biyofilm tabakası içinde bakteri persistansı olabilir (42).

Aseptomatik bakteriüri: Lokal veya sistemik genitoüriner semptomlar olmadan idrardan anlamlı oranda bakterinin izole edilmesi olarak tanımlanır (17). Sık olarak görülmekle birlikte genellikle iyi seyirlidir. Çoğunlukla kadınlarda ve yaşlılarda görülmektedir. Gençlerde cinsel aktivite ile ilişkili olarak bakteriüri prevelansı artmaktadır (15).

Diyabetik kadın hastalarda diyabet kontrolünden çok hastalık süresi ve uzun dönem komplikasyonların varlığı ile ilişkili olarak aseptomatik bakteriüri görülme sıklığı artmaktadır (15).

Sağlıklı genç erkeklerde nadir görülürken prostat hipertrofisi, obstrüktif üropati nedeniyle akım bozukluğu gelişmesine bağlı olarak ileri yaşta risk artmaktadır (15).

Gebelerde aseptomatik bakteriüri sonrası piyelonefrit gelişme riski gebe olmayanlara göre 20-30 kat artmıştır. Ayrıca gebelikte erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğumuna neden olabilmektedir (15).

İlaçların potansiyel yan etkileri, gereksiz maliyete neden olması ve direnci tetiklemesi nedeniyle aseptomatik bakteriürininin tedavi edilmesi gerekmez. Ancak gebelerde, çocuklarda, diyabetik hastalarda, ürener sisteme invaziv işlem uygulanacak hastalarda ve renal transplant yapılacak hastalarda aseptomatik bakteriüri tedavi edilmelidir (12).

Tekrarlayan ÜSE: Altı ay içinde iki kez veya bir yılda 3 kez ÜSE gelişmesi tekrarlayan ÜSE'yi göstermektedir (25). Tekrarlayan ÜSE relaps veya reinfeksiyon şeklinde görülür. Relaps enfeksiyonun aynı mikroorganizma ile tedavi bitiminden sonraki 1-2 hafta içinde tekrarlamasıyla oluşur. Mikroorganizma genellikle antibiyotiklere dirençlidir. Relaps enfeksiyonun eradikasyonundaki başarısızlığı gösterir. Bu durum çoğu kez renal skarlar, taşlar, kistik hastalıklar ve prostatitle

ilişkilidir ve çoğu kez kronik interstisyel hastalığı olan veya immün kompromize olan hastalarda görülür. Reinfeksiyon enfeksiyonun farklı mikroorganizmaya bağlı olarak, ilk 6 ay içinde tekrarlamasıdır (34). Mikroorganizma genellikle antibiyotiklere duyarlıdır. Tekrarlayan ÜSE'lerin %80'i reinfeksiyona bağlıdır. Relapsın aksine reinfeksiyon tedavi başarısızlığına bağlı gelişmez, üriner sistemin yeniden invazyonuna bağlı gelişir (44).

Ürosepsis: ÜSE'ye bağlı gelişen sepsis durumudur. Toplum kökenli sepsislerde en sık kaynak üriner sistemdir. ÜSE klinik bulgularına ek olarak aşağıdakilerin iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.

1. Vücut ısısının 38°C'nin üzerinde veya 36°C'nin altında olması
2. Kalp hızının 90/dk'dan yüksek olması
3. Solunum sayısı 20/dk üzerinde veya PaCO₂ 'nin 32 mmHg'den düşük olması
4. Beyaz küre sayısının 12 000/mm³' den fazla veya 4 000/ mm³' den düşük olması veya band formunun % 10'un üzerinde olması (45).

2.1.6. Tanı

ÜSE'nin laboratuvar tanısında ilk adım idrarın mikroskopik olarak incelenmesidir. 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 arasında incelenmesidir. Her sahada en az 1 lökosit görülmesi piyüriyi göstermektedir. Daha az güvenilir olan diğer bir yöntem temiz alınmış orta akım idrar örneğinin dakikada 2000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra sedimentin incelenmesidir, her sahada 5-10 lökosit bulunması piyüriyi gösterir. İdrarın hacmi, santrifüj hızı, süresi gibi etkenlerden dolayı bu yöntemin standardizasyonu güçtür (11).

ÜSE'de piyüri görülmekle birlikte piyürinin sadece inflamasyonu gösterdiği ve her zaman enfeksiyon anlamına gelmediği akılda tutulmalıdır. Prostatit, üriner sistemde neoplazi, taş, kateterizasyon, renal tüberküloz, çocuklarda ateş,

antimikrobiyal kemoterapi steril piyüriye sebep olabilir. Diğer yandan piyüri olmaması enfeksiyonu ekarte ettirmez, hastanın nötropenisi olabilir ve enfeksiyona yeterli cevap veremeyebilir (7).

Lökosit esteraz testi piyüriyi gösteren hızlı bir tarama testidir. Lökosit esteraz polimorfonüveli lökositler tarafından oluşturulur. Her mikroskop alanında 10 veya daha fazla lökosit olması durumunda testin duyarlılığı %88, özgüllüğü %94 olarak belirlenmiştir (7).

Mikroskopik veya gros hematüri genellikle ÜSE'de görülür. Fakat taş, tümör, vaskülit, glomerülonefrit ve renal tüberkülozda da eritrositlerin görülebileceği unutulmamalıdır (7).

Proteinüri ÜSE'de sıklıkla görülmektedir. ÜSE olan hastaların idrarı ile günde 2 gramdan daha az protein çıkmaktadır. Bu kayıp günde 3 gramdan fazla ise glomerüler hastalıklar düşünülmelidir (7).

ÜSE tanısı için santrifüj yapılmış veya gram boyama yöntemi ile boyanmış idrar örneğinde çok az sayıdaki bakteriyi belirlemek mümkündür. Santrifüj edilmemiş orta akım idrar örneği gram boyama yöntemi ile boyanıp immersiyon objektifi ile incelendiğinde her sahada bir bakterinin görülmesi idrarın mililitresinde 10^5 kob/ml veya daha fazla bakteri bulunduğunu göstermektedir. Bu titre anlamlı bakteriüri olarak tanımlanır. Santrifüj edilmiş ve boyanmış idrar örneğinde birkaç mikroskop sahasında bakterinin görülmemesi mililitredeki bakteri sayısının $<10^4$ kob/ml olduğunu göstermektedir (7).

Nitrit testi birçok üropatojen tarafından nitrattan oluşturulan nitritin idrarda saptanmasına dayanır. Nitrat redüktaz enzimi nitratı nitrite indirger ve koliformlarda bulunur. Fakat *S.saprophyticus* ve enterokoklarda bulunmaz. Bu test en iyi sabah idrarında sonuç verir. Lökosit esteraz testi ile birlikte duyarlılığının %70-100'e kadar yükseldiği gösterilmiştir (46).

İdrarda bakterinin saptanmasında birçok hızlı test bulunmaktadır. Bakteriüriyi belirleyen yarı otomatize, bilgisayar destekli, çeşitli, hızlı metotlar bulunmaktadır.

Hızlı testler idrardaki bakteriyi boyayarak, biyoluminesans veya enzimatik olarak belirleme esasına dayanmaktadır (11).

İdrar kültürü; ÜSE’de etkeni saptamaya yönelik kesin tanı testidir. Üretral mukoza hariç normal üriner sistemde bakteri bulunmamaktadır. Üretra distali ve periüretral bölge sıklıkla kontamine edilir. Orta akım idrarındaki bakteri sayısı ÜSE’yi kontaminasyondan ayıran bir kriterdir. ÜSE olan hastanın mesanedeki idrarının her mililitresinde en az 10^5 kob/ml bakteri bulunur. Fakat semptomatik alt ÜSE olan kadınların 1/3’ünde mililitredeki bakteri sayısı 10^5 kob/ml’den azdır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti sistit tanısı için mililitrede 10^3 kob/ml, piyelonefrit için 10^4 kob/ml sınırını önermektedir. Son rehberlerde basit sistit için 10^2 kob/ml yeterli görülmektedir (11).

Uygun olarak alınan idrar örneğinin kantitatif ekimi için steril kalibre özeler kullanılır. Platin öze ile 0.01 ve 0.001 ml alınıp, çizgi ekimi ile agar yüzeyine yayılan idrar kültürü 37°C ’de 24 saat aerob şartlarda inkübe edilir. Organizmaların toplam sayısı 10^2 ya da 10^3 ile çarpılıp mililitredeki bakteri sayısı hesaplanır (7).

Farklı besiyerlerinin kullanılması farklı organizmaların ayırt edilmesine ve tanının daha hızlı koyulmasına yardımcı olur. McConkey ve koyun kanlı agar sıklıkla kullanılan besiyerleridir (7).

Standart miktardaki idrarın pipet yardımı ile ekilmesi, filtre kağıdına emdirilip besiyerine koyulması veya lam üzerine hazırlanmış olan agarın idrara daldırılarak ekilmesi gibi farklı inokülasyon metotları da bulunmaktadır (7).

Kültürün yapılabilmesi için orta akım idrarı, kateterizasyonla veya suprapubik aspirasyonla idrarın alınması gerekmektedir. Rutin idrar kültürü için orta akım idrarı en sık kullanılan yöntemdir (7).

Özellikle kadınlarda kontaminasyon riskinin fazla olması nedeniyle idrar örneğinin uygun alınması oldukça önemlidir. Su ve sabunla önden arkaya doğru temizlik yapılarak örnek alınmalıdır. İdrar örneği alındıktan sonra hemen ekim

yapılmalıdır, hemen ekim yapılamayacaksa numune 24 saate kadar 4°C'de bekletilebilmektedir (7).

Bilinç değişikliği, nörolojik veya ürolojik sebeplerden dolayı koopere olamayan hastalarda sonda ile örnek alınabilir. Rutin tekniklerle tanı koyulmasının zor olduğu, enfeksiyon, kontaminasyon ayrımının yapılamadığı durumlarda suprapubik aspirasyonla örnek alınabilir (22).

Yalancı pozitif kültürler, kontaminasyona veya idrarın ekilmeden önce bekletilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Yalancı negatif sonuçlar ise antimikrobiyal kullanımı, idrar toplanması için yapılan temizlikte sabunun uzaklaştırılmaması, enfeksiyonun alt kısmında total tıkanma, nazlı mikroorganizmalarla enfeksiyon, renal tüberküloz ve diürez nedeniyle görülebilir (7).

Bakteri sayısı ile ilgili kriterler enterik bakterilere uygulanır. Gram pozitif organizmalar, mantar ve nazlı bakteriler 10^5 kob/ml ve üzerine çıkamazlar, 10^4 - 10^5 kob/ml düzeyinde olabilirler (7).

Asemptomatik kişilerde idrar kültürü alınması sadece gebe kadınlar ve ürolojik müdahale öncesi önerilmektedir. Birden fazla etkenin izolasyonu kontaminasyon göstergesidir. Fakat %5 oranında miks enfeksiyon görülebilir (12).

Akut başlangıçlı sık idrara çıkma, dizüri şikayetleri olan çoğu kadında idrarın mililitresinde 10^5 kob/ml ya da daha fazla bakteri bulunur. Olguların yaklaşık yarısında ise $<10^5$ kob/ml bakteri vardır. Bu durum üretral sendrom olarak tanımlanır. Bu akut dizürik kadınların suprapubik mesane aspiratlarında mililitrede $<10^2$ kob/ml enterik bakteri bulunur ve enfeksiyon alt üriner sisteme sınırlıdır. Üretral sendromlu kadınların diğer yarısı iki grupta toplanır. Birinci grupta piyüri ile seyreden *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalum* enfeksiyonları yer alır. İkinci grupta yer alan hastalarda piyüri yoktur ve bütün kültürler negatiftir. *Ureoplasma urealyticum* gibi bir etken veya travmatik, fizyolojik, allerjik gibi nonenfeksiyöz etkenler sebep olabilir (11).

Üriner enfeksiyon tanısı genellikle klinik semptom ve bulgular ile laboratuvar tetkiklerinin birlikte yorumlanmasıyla konulur (47). Çocuklarda, tekrarlayan ÜSE olan kadınlarda, tek bir antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen erkek hastalarda ve piyelonefritli tüm hastalarda gelişen ÜSE için ileri araştırmalar yapılmalıdır (35).

Direkt grafiler ve ultrasonografi genellikle ilk başvuru yöntemleridir. Gerekli olgularda pelvikalisijel sistemi incelemek ve böbreklerin süzme fonksiyonlarını değerlendirmek için intravenöz piyelografi yapılabilir. Eğer altta yatan sebep olarak vezikoüreteral reflü hastalığı düşünülüyorsa voiding sistoüretrografi istenebilir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme de ileri inceleme yöntemi olarak kullanılır (47).

2.1.7. Tedavi

Antimikrobiyal ajanlar 1940'lı yıllarda sülfonamidlerin kullanıma girmesinden beri ÜSE tedavisinde kullanılmaktadır. Uygun antimikrobiyal tedavi için hastanın durumunun (semptomatik veya asemptomatik), üriner sistemin durumunun (komplike veya komplike olmayan), enfeksiyon paterninin (izole veya rekürren) enfeksiyon sahasının (sistit veya piyelonefrit), tedavi süresinin, antimikrobiyal ajanın etki spektrumunun, direnç paterninin, yan etkilerin ve farmokinetik özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir. ÜSE tedavisinde kullanılacak antimikrobiyal ajanların primer olarak üriner yolla atılması ve üriner ilaç seviyelerinin yüksek olması gerekmektedir (48).

ÜSE'nin tedavisinde önemli yer tutan antimikrobiyal ilaçlar yanında yeri henüz tartışmalı konular mevcuttur. Bu nonspesifik tedaviler arasında hidrasyon ve üriner antiseptikler bulunmaktadır (49).

Tedavinin temelini antimikrobiyal ilaçlar oluşturur. Bakteriürinin düzelmesi antimikrobiyal ilacın idrarda ulaştığı konsantrasyonla ilgilidir. İlacın kan düzeyi önemli görülmemesine rağmen eğer hastanın bakteriyemi veya renal parankimal enfeksiyonu varsa önem taşımaktadır (11).

Antimikrobiyal tedavi sonucu kür, persistans, relaps ve reinfeksiyon olmak üzere dört çeşit yanıt izlenir. Mikroorganizma duyarlıysa tedavinin başlangıcından 48 saat sonra bakteri sayısı azalmalıdır. Eğer bu sürede azalma saptanmadıysa tedavinin başarısız olduğunun göstergesidir. Bakteriyolojik kür; tedavi ve izlem süresi boyunca idrar kültüründe üreme saptanmamasıdır. Bakteriyolojik persistans; tedavinin 48. saatinde bakteriürinin devam etmesidir. Tedaviye uyumsuzluk, yetersiz doz, yetersiz emilim, renal yetmezlik nedeniyle antimikrobiyal ilacın düşük idrar konsantrasyonu, antimikrobiyal ajana direnç, renal parankim, taş veya prostatta bakterinin persistansı bakteriyolojik persistansa neden olabilir. Bakteriyolojik relaps, tedavinin kesilmesinden 1-2 hafta sonra aynı etken ile yeniden ÜSE gelişmesidir. Tedaviden sonra 1 hafta içinde görülen relapsa etkenin üriner sistemden eradike edilememesi, 2 hafta sonra görülen relapsa etkenin periüretal bölge, vajina, barsaklarda kalması neden olmaktadır. Reinfeksiyon, tedaviden sonra farklı bir bakteri türüyle enfeksiyon gelişmesidir. Aynı türün farklı serotipleri ile gelişebilir (11).

Akut komplike olmayan sistit tedavisi: Akut basit sistitli kadınlara idrar kültürü yapılmadan, kısa süreli ampirik antibiyotik tedavisi verilmesi önerilmektedir (50).

Üç günlük tedavi süresinin tek veya yedi günlük tedavi rejimlerinden daha etkili olduğu bildirilmektedir. Bu tedavi süresi ile %85-90 kür sağlamaktadır (51). Bu tedavi rejiminin avantajları düşük maliyet, yüksek hasta uyumu ve yan etki azlığıdır (11).

Önerilen oral antibiyotik rejimleri TMP/SMZ 2x160/800 mg, siprofloksasin 2x500 mg, ofloksasin 2x200 mg, norfloksasin 2x400 mg ve diğer kinolonlardır. Artan direnç oranları nedeniyle TMP-SMZ kullanımını azalmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada *E.coli* suşlarının neredeyse yarısının ampisilin, amoksisilin klavulanik asit ve TMP-SMZ'ye dirençli olduğu tespit edilmiştir. Beta-laktam antibiyotiklerle yapılan üç günlük tedavi rejimlerinin etkinliği azdır. Amoksisilin klavulanik asit basit sistit tedavisinde kullanılacaksa yedi gün kullanılmalıdır. Birçok çalışma tek doz 3 gr fosfomisin trometamolün etkinliğinin oldukça yüksek, bu antibiyotiğe karşı

direnç oranlarının çok düşük olduğunu göstermiştir. Nitrofurantoin 100 mg 5 günlük tedavi TMP-SMZ ile 3 günlük tedaviye eşdeğer etkiye sahiptir (11,52).

Sistitli kadın hastanın diyabeti varsa, semptomları yedi günden uzun süredir devam ediyorsa, yakın zamanda geçirilmiş ÜSE öyküsü varsa, diyafram kullanıyorsa veya 65 yaş üzerinde ise yedi günlük tedavi rejimi önerilmektedir (11).

Akut komplike olmayan piyelonefrit tedavisi: Bulantı ve kusması olan, hipotansiyon, genel durum bozukluğu, sepsis, gebelik, yaşlılık gibi faktörlere sahip olan hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Tedavi süresi 14 güne tamamlanmalıdır (11).

Ampirik tedavide parenteral kullanılacak antibiyotikler üçüncü kuşak sefalosporinler (seftriakson 2x1 gr, sefotaksim 2x1 gr), beta-laktam beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar (ampisilin sülbaktam 4x1,5-3 gr, piperasilin tazobaktam 3x4,5 gr) ve kinolonlar (siprofloksasin 2x200-400 mg, ofloksasin 2x200-400 mg) olarak sayılabilir. Kültür sonucuna göre ampirik tedavi modifiye edilmelidir. Hastaneye yatırılan ve ateşi düşen hastalardan oral tedaviyi tolere edebilecek olanlarda ateşsiz 48 saat izlendikten sonra oral tedaviye geçilebilir (11).

Oral kullanılacak antibiyotikler TMP/SMZ 2x160/800 mg, siprofloksasin 2x500 mg, ofloksasin 2x400 mg, norfloksasin 2x400 mg, amoksisilin klavulanik asit 2x1000 mg, sefiksim 1x400mg'dır. Siprofloksasin, levofloksasin gibi kinolon grubu antibiyotikler ilk tercih olabilir. Eğer gram boyamada gram pozitif kok görülür ve *Enterococcus spp* veya *S.saprophyticus*'dan şüphe edilirse kültür sonucu beklenmeden tedaviye amoksisilin eklenmelidir. Ampisilin direnç oranları nedeniyle tedavide yer almamalıdır. Oral sefalosporinlerden sefpodoksim ve sefiksim kullanılabilmeyle birlikte, sefiksimin *S.saprophyticus*'a etkinliği düşüktür (11,52).

Tedavi sırasında ve tedavi bitiminde kontrol idrar kültürleri alınarak tedavinin etkinliği değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında veya sonunda semptomların veya idrarda üremenin devam etmesi tedavi başarısızlığını gösterir (11).

Antibiyotik tedavisine rağmen semptomları düzelmeyen hastalar görüntüleme yöntemleri ve ek laboratuvar tetkikleriyle kronik piyelonefrit açısından incelenmelidir. Tedaviye yanıtı geç olan hastalarda tedavi süresi 21 güne kadar uzatılabilmektedir (52).

Komplike ÜSE ve erkekte ÜSE tedavisi: Komplike ÜSE tedavisinde en az 14-21 günlük tedavi verilmelidir. Bulantı, kusmanın eşlik etmediği hafif olgularda 10-14 günlük oral florokinolon tedavisi yeterli olabilmektedir. Antimikrobiyal tedavi ile birlikte enfeksiyona neden olan altta yatan komplike edici durumun düzeltilmesi relaps ve rekürrensleri önleme açısından mutlaka gerekmektedir (42).

Asemptomatik bakteriüri tedavisi: Asemptomatik bakteriüri hastaların büyük çoğunluğunu kadınlar ve çocuklar oluşturmaktadır. Gebeler asemptomatik bakteriüri açısından taranmalı ve tedavi edilmelidir. Tarama testi için önerilen zaman ve yöntem gebeliğin 12-16. haftalarında alınan idrar kültürüdür. Asemptomatik bakteriüri tedavisi ürolojik girişim planlanan hastalara ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalara da önerilmektedir. Özellikle mukozal kanamaya yol açan girişimler sonrası bakteriyemi ve sepsis riski artmaktadır. Bu nedenle mukozal kanama ihtimali olan ürolojik girişimler öncesi idrar kültürü alınması ve asemptomatik bakteriüri hastalara girişimden kısa bir süre önce antimikrobiyal tedavi verilmesi önerilmektedir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda ilk 3 ayda görülen enfeksiyonlar sıklıkla asemptomatiktir, ilk 1 yıl içinde enfeksiyon sıklığı giderek azalır ve normal popülasyonla aynı düzeye iner. Birçok çalışma böbrek transplant hastalarında gelişen ÜSE’de tedavi verilmesini önermektedir (11, 13).

Tekrarlayan ÜSE tedavisi: Tekrarlayan ÜSE tedavisi enfeksiyonun relaps veya reinfeksiyon olmasına göre değişiklik gösterir. Kısa süreli veya 7-10 günlük tedavi sonrası relaps gelişen hastalarda tedavi 14 güne tamamlanmalıdır. Yapısal anomalisi olmayan ve 2 haftalık tedavi sonrası relaps görülen hastalara yeniden 2 hafta tedavi verilmelidir. Yine relaps görülürse 4-6 haftalık tedavi düşünülmelidir. Erkeklerde kronik bakteriyel prostatit dışlanmalıdır. Taş veya tıkanmaya yönelik cerrahi tedavi uygulanmalıdır (11).

Tekrarlayan ÜSE vakalarında ilk olarak anatomik yapı kontrol edilmelidir. Eğer veziköüretal reflü, ureterovezikal bileşke darlığı, prostatik obstrüksiyon,

çocuklarda fimozis ve parafimozis gibi cerrahi ile düzeltilebilecek bir predispozan faktör varsa bu durum öncelikli olarak düzeltilmelidir. Ayrıca diğer predispozan faktörler de göz önünde bulundurulmalı, bunlara yönelik alınacak tedbirlerle enfeksiyon oluşması engellenmeye çalışılmalıdır. Örneğin tekrarlayan ÜSE'ye rastlanılan kadınlarda diyafram kullanımı veya spermisid içeren kontrasepsiyon yöntemleri yerine alternatif kontraseptif yöntemler önerilmelidir. Yaşlı hastalarda bölgesel hijyene önem verilmelidir (53).

Şikayetleri devam eden, ilerleyici renal hasar riski olan bazı hastalarda ve çocuklarda 4 haftalık veya daha uzun süreli süpresyon tedavisi uygulanabilir. Süpresyon tedavisinde amoksisilin, TMP-SMZ, nitrofurantoin ve siprofloksasin ilk 1 hafta mutad dozlarda, daha sonra yarı dozda olmak üzere kullanılabilir. Süpresyon tedavisi kesildikten sonra yine relaps görülürse yeniden aynı veya farklı bir antibiyotikle daha uzun süreli tedavi planlanmalıdır. Tedavi sırasında hasta aylık kültürlerle izlenmelidir. Süpresyon tedavisi sırasında bakteriüri devam ederse antibiyotik direnci düşünülerek tedavi değiştirilmelidir (11).

Sık reinfeksiyonu olan kadınlarda enfeksiyonun cinsel temasla ilişkisi olup olmadığı değerlendirilmelidir. Cinsel temasla ilişkiliyse cinsel temas sonrası miksiyon reinfeksiyonun önlenmesinde yardımcıdır. Ayrıca cinsel temas sonrası tek doz TMP-SMZ, nitrofurantoin veya siprofloksasin tablet enfeksiyonun önlenmesinde faydalıdır (11).

Cinsel temasla ilgisi olmayan reinfeksiyonlarda uzun süreli profilaksi planlanmalıdır. Mevcut atak için uygun tedavi verildikten sonra TMP-SMZ 40/200 mg 1x1 veya nitrofurantoin 50 mg yeterlidir. Hasta aylık idrar kültürleri ile takip edilir. Profilaksi sırasında bakteriüri devam ediyorsa veya rekürrens gelişirse antimikrobiyal ilaç değiştirilmelidir. Profilaksiye bakteriüri periyodik kültürlerde tamamen kayboluncaya kadar devam edilmelidir (11).

ÜSE'lerin tedavisinde fazla miktarda su içilmesi uzun bir süredir savunulmaktadır. Teorik olarak hidrasyon bakterilerin dilüsyonuna ve sık idrara çıkılmasıyla enfekte idrarın mesaneden uzaklaşmasına neden olur. Fazla su içilmesiyle idrardaki bakteri sayısında azalma olduğu gösterilmiş, ancak su alımı

azaldığında (örneğin gece uykusu sırasında) tekrar aynı seviyeye döndüğü saptanmıştır. Hidrasyonun artmış sıvı alımı nedeniyle vezikoureteral reflüye yol açması, idrar çıkışının artmasıyla idrarda antimikrobiyal ajanların konsantrasyonlarında azalmaya neden olması, böylece antibakteriyel etkinliğin azalması gibi dezavantajları da vardır (12).

Hidrasyonun uygun antimikrobiyal tedavinin sonuçlarına katkıda bulunduğuna ilişkin kanıt yoktur ve sürekli hidrasyon olası görülmediğinden bu yaklaşım pek etkili görülmemektedir (12).

Üriner antiseptikler idrarda konsantre olan ancak serumda yeterli düzeye ulaşamayan ajanlardır. Bu nedenle sadece alt ÜSE'nin tedavisinde etkili olmaktadır. Nitrofurantoin, metenamin, fosfomisin trometamin ve yaban mersini suyu önemli üriner antiseptiklerdir (49).

Nitrofurantoin üriner antiseptikler içerisinde en sık kullanılan ajandır. DNA ve RNA sentezinde yer alan bakteriyel enzimleri, karbonhidrat metabolizması ile diğer enzim proteinlerini inhibe ederek etki göstermektedir. En sık komplike olmayan sistit tedavisinde kullanılmaktadır. Tekrarlayan ataklarda profilaktik olarak kullanımı da yaygındır. Günde 2 kez 100 mg, 3-7 gün tedavi yeterli olmaktadır (49).

Metenamin uygun pH düzeyinde formaldehide dönüşerek protein denatürasyonu yoluyla etkili olan antiseptik bir ajandır. İdrar asidifikasyonu ile birlikte özellikle kateteri olmayan hastalarda ÜSE'nin kronik süpresif tedavisinde kullanılmaktadır. Günde 2 kez 1 gram dozunda kullanılmaktadır (49).

Fosfomisin trometamin bakteri hücre duvar sentezini inhibe ederek etki gösteren bir ajandır. Oral alımı takiben hızlı bir şekilde absorbe olmaktadır ve değişmeden idrarla atılmaktadır. Duyarlı *E.coli* ve *E.faecalis* suşlarıyla gelişen ÜSE'de tek doz, 3 gr kullanılmaktadır. Son yıllarda giderek artan antibiyotik direnci nedeniyle fosfomisin iyi bir alternatif olduğu bildirilmektedir. Çoğul ilaç direnci olan *P.aeruginosa'* nın yol açtığı enfeksiyonlarda sefepim, aztreonam veya meropenem ile kombinasyonlarının oldukça etkili olduğu bildirilmektedir (49).

Yaban mersini suyu özellikle ÜSE profilaksisinde kullanılmaktadır (49). Kadınlarda tekrarlayan ÜSE'yi önlediği savunulmaktadır. (54) Üropatojenlerin üroepitel hücrelere adheransını azaltmakta ve günlük 300 ml ile bakteriüri ve piyüriyi anlamlı biçimde azaltmaktadır (48). Bu konuda yapılan çalışma sonuçları birbirinden farklılık göstermektedir. Randomize, kör bir çalışmada 45 yaş üstü, yılda 2 ve daha fazla ÜSE geçiren kadın hastalarda yaban mersini kapsüllerinin ÜSE rekürrensini önlemede TM-SMZ kadar etkili olduğu gösterilmiştir (55). Ancak yılda 1 den fazla ÜSE geçiren sağlıklı üniversiteli kadınlarda yapılan başka bir çalışmada günde iki kez 8 oz yaban mersini suyu ile sonraki 6 ay içindeki ÜSE insidansında plasebo su içenlere göre anlamlı azalma olmamıştır (18).

2.2. NOZOKOMİYAL ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Nozokomiyal enfeksiyonlar hastanede kalış süresini uzatan ve ek tedavi maliyetlerini artıran morbidite ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlardır (56). Ülkemizde her yıl binlerce kişide nozokomiyal ÜSE görülmektedir ve bu hastalarda görülen enfeksiyonların önemli bir kısmı kateter ile ilişkilidir (57).

2.2.1 Epidemiyoloji ve Risk faktörleri

Nozokomiyal ÜSE tüm hastane enfeksiyonlarının %40'ını oluşturur. Nozokomiyal ÜSE'nin %60-80'i üriner katetere bağlı gelişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) nozokomiyal ÜSE'nin %97.3'ü üriner kateter ile ilişkili bulunmuştur (3, 58). Kateter dışındaki ek faktörler ise diyabet, kadın cinsiyet ve ileri yaştır (59).

Hastanede yatan hastaların yaklaşık %15-25'ine çeşitli nedenlerle kateter uygulanmaktadır. Başlıca kateter uygulama endikasyonları cerrahi uygulama, idrar miktarının ölçümü, idrar retansiyonu ve üriner inkontinanstır (32). Ancak yapılan çalışmalarda üriner kateterlerin gereksiz kullanıldığı, hekimin farkında olmadan kullanılmaya devam edildiği, üriner katetere ihtiyaç bittiğinde hızla kaldırılmadığı gösterilmiştir ve kateter kullanımının azaltılması ile kateter ilişkili ÜSE sıklığının azaltılabileceği belirtilmiştir (60).

Kateterler tek, aralıklı, kısa veya uzun süreli kullanılabilir. Tek kateterizasyonda enfeksiyon gelişme riski %1-5'tir. Hastanede yatan hastalarda, yaşlılarda, yatağa bağımlı hastalarda, diyabet gibi altta yatan hastalığı olanlarda bu oran %20'ye çıkabilmektedir. Aralıklı kateterizasyon spinal kord hasarı olan olgularda uzun süreli kateterizasyon yerine uygulanır. Kısa süreli kateterizasyon 7 güne kadar uygulanan üriner kateterizasyondur. Miksiyon yapamayan, bilinci kapalı hastalara veya idrar çıkış miktarının izlemi amacıyla uygulanabilir. Hastaya kateter takıldığında günlük bakteriüri gelişme olasılığı %1-10'dur. Birinci haftanın sonunda hastaların %10-40'ından fazlasında bakteriüri gelişmektedir. Orta süreli kateterizasyon 7-30 gün arasında kullanılan üriner kateterizasyondur. Genelde yaşlı

ve ortopedik hastalarda postoperatif dönemde uygulanır. Uzun süreli kateterizasyon 30 günden daha uzun süreli üriner kateterizasyondur. Bu olgularda bakteriüri kaçınılmazdır. Uzun süreli kateterizasyon atonik mesane, cerrahi girişim olanağı olmayan ve obstrüksiyona neden olan prostat hipertrofisi ve mesane kanseri olgularında kullanılır (3).

Kateter süresi enfeksiyon gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Kateter ilişkili nozokomiyal ÜSE önlenmesinde en önemli adım gereksiz üriner kateter kullanımının azaltılması ve kateterizasyon süresinin kısaltılmasıdır (61). Ülkemizde yapılan bir çalışmada iki hafta üriner kateterizasyon sonrası %30, altı haftalık kateterizasyon sonrası %100 ÜSE tespit edilmiştir (59).

Bakteriüriye sekonder kan dolaşım enfeksiyonu nadirdir. Ancak artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Sepsis çoğunlukla kalıcı transüretal kateterin obstrüksiyonu sonucu görülür (62).

2.2.2. Etiyoloji

Nozokomiyal ÜSE'ye neden olan mikroorganizmalar hastanın fekal florasından veya hastane florasından kaynaklanmaktadır. Büyük bir çoğunluğu hastanın kendi fekal florasına aittir. Etken patojen üretradan kadınlarda %67, erkeklerde %29 oranında izole edilmiştir (60,63).

Kısa süreli kateterizasyonda en sık etken *E.coli*'dir. Uzun süreli kateterizasyonda etken %95 oranında polimikrobiyaldir. En sık görülen etkenler arasında *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *P.mirabilis* bulunmaktadır. Daha az sıklıkla *P.stuartii*, *M.morgagnii* gibi etkenler görülmektedir. Nozokomiyal ÜSE'nin %10-15'i *Candida spp* tarafından oluşturulmaktadır. *C.albicans* ve *C.glabrata* en sık izole edilen türlerdir (63).

Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon. Hastalıkları Derneği (ESCMID) çalışma grubu tarafından yapılan bir çalışmada nozokomiyal ÜSE'de sık saptanan etkenler; *E.coli* (%35.6), *Enterococcus spp* (%15.8), *Candida spp* (%9.4),

K.pneumoniae (%8.3), *P.mirabilis* (%7.9) ve *P.aeruginosa* (%6.9) olarak tespit edilmiştir (64).

2.2.3. Patogenez

Nozokomiyal ÜSE için en önemli hazırlayıcı faktör üriner kateter kullanılmasıdır. Kateter ilişkili ÜSE'ye neden olan mikroorganizmalar sıklıkla hastanın barsak florasından kaynaklanır. Bununla birlikte bu bakteriler çevreden kontaminasyon yoluyla da gelebilir (63,65).

Kateter ilişkili ÜSE'de virülans faktörleri diğer komplike ÜSE'lerdeki kadar yaygın görülmez. Kateterizasyon virülan olmayan mikroorganizmaların da tutunmasını sağlar (63).

Kateterin takılması sırasında üretradaki bakteri mesaneye taşınabilir. Kateter ile drenaj sistemindeki birleşme yerinden veya idrar torbasının boşaltma musluğundan bakteri girebilir, lümen içinden mesaneye ulaşabilir. Kateterin dış yüzeyi ile üretral mukoza arasındaki boşluk bakterinin mesaneye girmesi için uygun bir ortam oluşturur. Bu yol kadınlarda en sık görülen bakteri giriş yoludur. Kateter üriner epitelyum ve glikozaminoglikan tabakaya mekanik olarak hasar verebilir ve yabancı cisim olarak konak savunmasını bozabilir. Kateter ile mesanedeki idrar tama yakın boşaltılamaz ve rezidüel idrar ÜSE'ye neden olabilir (65).

P.aeruginosa gibi mikroorganizmalar kateter yüzeyine tutunarak biyofilm yapımını başlatabirler (3). Biyofilm oluşumu bakteri tarafından glikokaliks üretimini kapsayan bir süreçtir. Biyofilm tabakasının bakteri, bakteriyel glikokaliks, THP ve tuzlardan oluştuğu bildirilmiştir. Eğer biyofilm içindeki bakteri üreaz yapıyorsa biyofilm hızla magnezyum amonyum sülfat veya benzer minerallerle kabuklanır. İdrar torbasında, kateterde ve üroepitelde biyofilm varlığı gösterilmiştir (65). Yedi günden daha kısa süreli kateterizasyonda biyofilm tabakasının az oranda görüldüğü, iki hafta veya daha uzun süreli kateterlerin büyük bir kısmında biyofilm oluştuğu gösterilmiştir. Bu nedenle kateterle ilişkili enfeksiyonların tedavisinde daha başarılı olunması için iki haftadan daha uzun süre kalmış olan kateterlerin çekilmesi önerilmektedir (63,60).

Antibiyotik ve antiseptiklerin biyofilm içindeki bakteriye ulaşması güçtür. Biyofilm içindeki mikroorganizmaların sayısının azaltılması için antimikrobiyal konsantrasyonun 50-500 kat artırılması gereklidir (63).

2.2.4. Klinik Bulgular

Kateter ilişkili bakteriürinin %90'dan fazlası asemptomatiktir. Ancak bakteri virülen ise, mukoza hasarlanmışsa veya kateterde idrar akımı azalmışsa bakteri mesane epiteline tutunup semptomatik sistite neden olmaktadır. Eğer kateter üretra veya mesaneye ciddi bir hasar verirse veya kateter tıkanırsa bakteri kan dolaşımına geçmekte ve sepsise neden olabilmektedir (66,65).

Kateter ile ilişkili semptomatik ÜSE'lerin lokal semptom ve bulguları; suprapubik ağrı, mesane spazmı, hematüri, üretrada ağrı ve akıntıyı içermektedir. Sistemik semptomlar ise ateş, üşüme, titreme ve karın ağrısıdır (65).

2.2.5. Tanı

Tanı için semptomlar, klinik bulgular, idrarın mikrobiyolojik incelenmesi, kan kültürü, biyokimyasal incelemeler ve radyolojik araştırmalar yapılmalıdır. Hastalık kontrol ve korunma merkezi (CDC) nozokomiyal ÜSE'leri semptomatik ve asemptomatik bakteriyemik ÜSE olarak ikiye ayırmaktadır.

CDC'nin belirlediği kriterlere göre semptomatik ve asemptomatik ÜSE kriterleri;

Semptomatik ÜSE

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır.

Kriter 1a: Kateterin takıldığı gün birinci gün kabul edilerek, iki günden daha uzun süredir kalıcı üriner kateteri olan ve üriner enfeksiyon tanısı konulduğunda kateteri takılı olan hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), suprapubik duyarlılık ve kostovertebral açıda ağrı veya duyarlılık belirti veya bulgularından en az birisinin var olması ve idrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın $\geq 10^5$ kob/ml üremesi ya da

İki günden daha uzun süre kalıcı üriner kateter takılmış ve üriner enfeksiyon tanısı konulduğu gün ya da 1 gün önce kateteri çıkarılmış olan hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), suprapubik duyarlılık ve kostovertebral açıda ağrı veya duyarlılık, acil idrar yapma ihtiyacı, sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma belirti ve bulgularından en az birisinin var olması ve idrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın $\geq 10^5$ kob/ml üremesidir.

Kriterlerin tüm bileşenlerinin saptandığı zaman dilimi bir takvim gününden uzun olmamalıdır.

Kriter 1b: İki günden uzun süredir ve ÜSE tanısı konulduğu gün ya da 1 gün önce kalıcı üriner kateteri olmayan hastada 65 yaş ve altındaki hastalar için ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), suprapubik duyarlılık ve kostovertebral açıda ağrı veya duyarlılık, acil idrar yapma ihtiyacı, sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma belirti ve bulgularından en az birisinin var olması ve idrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın $\geq 10^5$ kob/ml üremesidir.

Kriter 2a: Kateterin takıldığı gün birinci gün kabul edilerek 2 günden daha uzun süredir kalıcı üriner kateteri olan ve ÜSE tanısı konulduğunda kateteri takılı olan hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), suprapubik duyarlılık ve kostovertebral açıda ağrı veya duyarlılık, belirti ve bulgularından en az birisinin var olması ve idrarda lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği, piyüri (santrifüj edilmemiş idrarda ≥ 10 lökosit/ mm^3 ya da santrifüj edilmiş idrarda büyük büyütme ile >5 lökosit /alan), santrifüj edilmemiş idrarın gram boyama ile incelenmesinde mikroorganizmaların görülmesi bulgularından en az biri ve idrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın $\geq 10^3$ - $<10^5$ kob/ml üremesi ya da

İki günden daha uzun süre kalıcı kateter takılmış ve ÜSE tanısı konulduğu gün ya da 1 gün önce kateteri çıkarılmış olan hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), suprapubik duyarlılık ve kostovertebral açıda ağrı veya duyarlılık, acil idrar yapma ihtiyacı, sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma belirti ve bulgularından en az birisinin var olması ve idrarda lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği, piyüri (santrifüj edilmemiş idrarda ≥ 10 lökosit/ mm^3 ya da santrifüj edilmiş idrarda büyük büyütme ile >5 lökosit /alan), santrifüj edilmemiş idrarın gram boyama ile incelenmesinde mikroorganizmaların

görülmesi bulgularından en az biri ve idrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın $\geq 10^3$ - $<10^5$ kob/ml üremesidir.

Kriter 2b: İki günden daha uzun süredir ve ÜSE tanısı konulduğu gün ya da 1 gün önce kalıcı üriner kateteri olmayan hastada 65 yaş ve altındaki hastalar için ateş ($>38^\circ\text{C}$), suprapubik duyarlılık ve kostovertebral açıda ağrı veya duyarlılık, acil idrar yapma ihtiyacı, sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma belirti ve bulgularından en az birisinin var olması ve idrarda lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği, piyüri (santrifüj edilmemiş idrarda ≥ 10 lökosit/ mm^3 ya da santrifüj edilmiş idrarda büyük büyütme ile >5 lökosit /alan), santrifüj edilmemiş idrarın gram boyama ile incelenmesinde mikroorganizmaların görülmesi bulgularından en az biri ve idrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın $\geq 10^3$ - $<10^5$ kob/ml üremesidir.

Kriter 3: Kalıcı üriner kateteri olan ya da olmayan 1 yaş ve altındaki hastada ateş ($>38^\circ\text{C}$), hipotermi ($<36^\circ\text{C}$), apne, bradikardi, idrar yaparken yanma, letarji, kusma belirti ve bulgularından en az birisinin var olması ve idrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın $\geq 10^5$ kob/ml üremesidir.

Kriter 4: Kalıcı üriner kateteri olan ya da olmayan 1 yaş altındaki hastada hastada ateş ($>38^\circ\text{C}$), hipotermi ($<36^\circ\text{C}$), apne, bradikardi, idrar yaparken yanma, letarji, kusma belirti ve bulgularından en az birisinin var olması ve idrarda lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği, piyüri (santrifüj edilmemiş idrarda ≥ 10 lökosit/ mm^3 ya da santrifüj edilmiş idrarda büyük büyütme ile >5 lökosit /alan), santrifüj edilmemiş idrarın gram boyama ile incelenmesinde mikroorganizmaların görülmesi bulgularından en az biri ve idrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın $\geq 10^3$ - $<10^5$ kob/ml üremesidir.

Asemptomatik bakteremik ÜSE: Kalıcı üriner kateteri olan ya da olmayan hastada; hasta hangi yaşta olursa olsun ateş ($>38^\circ\text{C}$), suprapubik duyarlılık ve kostovertebral açıda ağrı veya duyarlılık, acil idrar yapma ihtiyacı, sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma ya da 1 yaş altındaki hastada ateş ($>38^\circ\text{C}$), hipotermi ($<36^\circ\text{C}$), apne, bradikardi, idrar yaparken yanma, letarji, kusma belirti ve bulgularından hiç birinin var olmaması ve idrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın $\geq 10^5$ kob/ml üremesi ve idrar kültüründe üreyen patojen mikroorganizmalardan en az

birinin kan kültüründe de üremesi ya da patojen cilt flora üyesi ise farklı zamanlarda alınmış en az 2 kan kültüründe üremesidir.

Kriterin tüm bileşenlerinin saptandığı zaman dilimi bir takvim gününden uzun olmamalıdır.

Gram negatif basiller, *Staphylococcus spp.*, maya mantarları, beta hemolitik *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *G.vajinalis*, *Aerococcus urinae* ve *Corynebacterium* (üreez pozitif) üropatojen mikroorganizmalardır (67).

2.2.6. Tedavi

Bakteri veya mantarlar tarafından oluşturulan semptomatik ÜSE mutlaka tedavi edilmelidir. Asemptomatik bakteriüri tedavisinin yeni ortaya çıkan bakteriüri, bakteri sayısı ve febril atak üzerine etkisi gösterilememiştir ve tedavi ile antibiyotiğe dirençli izolatların arttığı tespit edilmiştir. Kateterli olgularda asemptomatik bakteriüri için tedavi verilmemelidir. Ancak immün yetmezlikli hastalar, gebeler, cerrahi girişim uygulanacak hastalar, protez uygulanan hastalar, bakteriyemi ve mortalite oranlarının yüksek olduğu *S.marcescens* ile gelişen asemptomatik bakteriüri olguları tedavi edilmelidir (63).

Semptomatik nozokomiyal ÜSE tedavisinde kullanılabilen çok fazla sayıda antimikrobiyal ajan vardır. Tedavi için ideal olanı etken mikroorganizmayı saptamak ve bu mikroorganizmaya karşı antimikrobiallerin etkinliğini belirlemektir (63). Tedavi başlanmadan önce mutlaka kan ve idrar kültürleri alınmalıdır. Ampirik tedavide o ünite de en sık görülen etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları göz önünde bulundurulmalı ve tedavi gram negatif mikroorganizmaları etki spektrumuna almalıdır (65,3). Tedavide parenteral kullanılabilen antimikrobialler; üçüncü kuşak sefalosporinler (seftriakson, sefotaksim, seftazidim gibi), betalaktamaz inhibitörlü betalaktamlar (piperasilin tazobaktam, ampisilin sülbaktam gibi), kinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin gibi), karbapenemler (imipenem, meropenem, ertapenem gibi) ve aminoglikozidlerdir (3).

Her hastane ve ünite hastane enfeksiyonlarının sürveyansını yaparak etken mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemelidir. Sürveyans sonuçları ampirik tedavide yol göstericidir. Ampirik başlanan tedavi kültür sonuçlarına göre uygun şekilde modifiye edilmelidir. Tedavi süresi 7-10 gündür. Tedavi başladıktan sonra olası biyofilm oluşumunun önlenmesi için kateter çıkarılıp yenisi takılabilir (3).

Hastanede yatan hastalarda, diyabet, antibiyotik kullanımı, üriner kateter, ileri yaş, kadın cinsiyet, immünsüpresif tedavi, intravenöz kateter varlığı, idrar çıkışının azalması, radyoterapi ve genitoüriner tüberküloz gibi risk faktörlerinin varlığında kandidüri gelişebilir (68). Kandidüri genellikle asemptomatik olmakla birlikte renal pelvis veya mesanede mantar topu, renal veya perirenal apse oluşumu veya sistemik kandidiyazise neden olabilmektedir (63). Asemptomatik kandidürde en yaygın yaklaşım risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Kateter ilişkili kandidürde kateter değişimi ile yaklaşık %20, kateterin çıkarılması ile yaklaşık %40 oranında kandidürinin kaybolduğu gösterilmiştir (65).

Semptomatik kandidürinin tedavi edilmesi gereklidir. Kandida sistiti için 7-14 gün süreyle 200 mg/gün flukonazol önerilmektedir. İnvaziv fungal sistitin eradikasyonunda 5 gün süreyle amfoterisin B ile mesane irrigasyonu veya yıkanması etkili bulunmuştur. Amfoterisin B 0.3 mg/kg iv ile de başarılı olarak tedavi edilebileceği bildirilmiştir (63).

Kandida piyelonefriti ve renal kandidiyazda cerrahi drenaj ile birlikte 6mg/kg/gün iv flukonazol veya 0.6 mg/kg/gün iv amfoterisin B önerilmektedir (63).

2.3. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ VE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ

Beta-laktam ajanlar, kimyasal yapılarında ortak bir beta-laktam halkası taşıyan ve hücre duvar sentezini inhibe ederek antibakteriyel etki gösteren geniş bir antibiyotik grubudur. Beta-laktam halkasına bağlı yan zincirler ve diğer halkalara göre penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta-laktamaz inhibitörleri olmak üzere 5 temel sınıfa ayrılırlar (69).

Beta-laktam antibiyotikler geniş spektrumlu, bakterisidal etkili olmaları, yan etkilerinin az olması, tüm yaş gruplarında uygulanabilir olmaları, vücut sıvılarına iyi dağılım göstermeleri nedeniyle klinisyenler tarafından oldukça sık kullanılan antibiyotiklerdir. Ancak bu ilaçların klinikteki kullanımını arttıkça beta-laktamazlara bağlı direnç de artmaya başlamıştır (70,9).

Beta-laktam ajanlara direnç ilacın hedefine etkin konsantrasyonda ulaşmasının engellenmesi, hedef penisilin bağlayıcı protein moleküllerinin değişmesi, ilacı inaktive eden beta-laktamazların üretimi ile olabilmektedir. En sık ve en önemli direnç mekanizması beta-laktam halkasını hidrolize ederek bu grup antibiyotikleri inaktive edebilen beta-laktamaz enzimi üretimidir. Beta-laktamazlar her bakteride görülebilmekle birlikte aslında gram negatif bakteriler arasında önem kazanmaktadır. Esas olarak periplazmik aralıkta bulunur. Sayıları yüzlerle ifade edilebilen türde beta-laktamaz tanımlanmış ve çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Bu tür direncin daha ileri noktası bakterilerin GSBL enzimi üreterek beta-laktam antibiyotiklerin büyük çoğunluğuna direnç geliştirmeleridir (69,71).

Gram negatif bakterilerde günümüzde klinik olarak ciddi sorun oluşturabilecek üç tür beta-laktamaz önemlidir. Bunlar; GSBL (Ambler sınıf A ve D), kromozomal indüklenen enzimler (Ambler sınıf C) ve karbapenemazlardır (71).

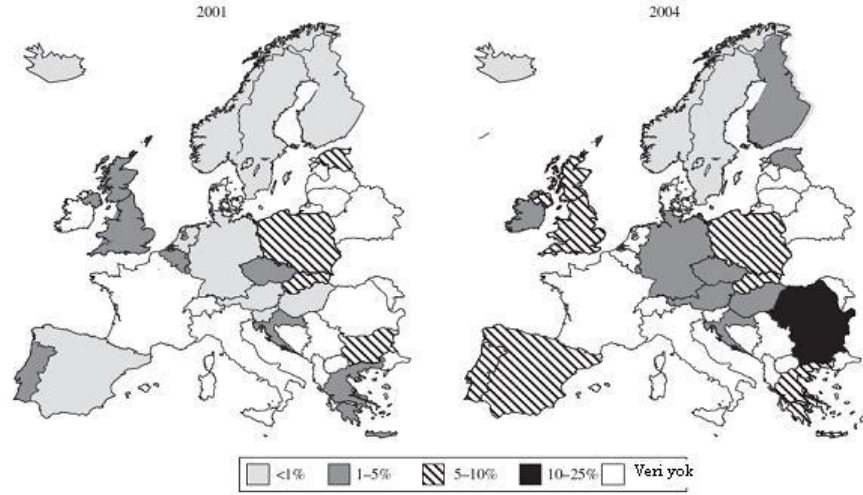
Beta-laktam antibiyotiklerin tüm dünyada yaygın bir biçimde kullanılmaya başlanmasıyla birçok beta-laktamaz ortaya çıkmıştır. GSBL'ler bu enzimlerin önemli bir kısmını oluşturur. GSBL enzimleri gram negatif basiller tarafından oluşturulan ve oksimino grup içeren antibiyotikleri hidrolize edebilen beta-laktamazdır (28).

2.3.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Bakterilerin beta-laktam antibiyotikleri parçalayacak enzimleri penisilin geliştirilmeden önce bile vardı. İlk beta-laktamaz 1940 yılında bir *E.coli* izolatından tanımlanmıştır. Gram negatif bakterilerde ilk plazmid aracılı beta-laktamaz TEM-1 1965 yılında tanımlanmıştır, TEM hastanın ismi olan Temoniera'dan gelmektedir. Aynı zamanda başka bir plazid aracılı beta-laktamaz olan SHV-1 *K.pneumoniae* ve *E.coli*'de saptanmıştır. Seftriakson, sefotaksim veya seftazidim, monobaktam gibi oksiminosefalosporiler 1981 yılında kullanıma girmiş olup, TEM-1 ve SHV-2 beta-laktamazlara karşı oldukça etkili olduklarından bu antibiyotikler çok yaygın kullanılmıştır. Ancak bu geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere direnç hızlı gelişmiş (2 yıl sonra) ve bu enzimler GSBL olarak adlandırılmışlardır (72,73).

GSBL'ler ülkemizde ve tüm dünyada yaygın olarak bulunur. Günümüzde 200'den fazla GSBL tanımlanmıştır (9). Karbapenem ve sefamisinler haricindeki tüm beta-laktam antibiyotikleri inaktive eden, fakat beta-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe olan beta-laktamazlardır. Bir bakteride GSBL saptandığında tüm sefalosporinler (sefamisinler hariç), penisilinler (piperasilin tazobaktam hariç) ve aztreonam için dirençli kabul edilmektedir (74). Sefamisinlere etkili olmamaları GSBL'leri Amp-C tipi beta laktamazlardan ayıran önemli karakteristik özellikleridir (75).

İlk GSBL 1983 yılında Almanya'da bir YBÜ'de izole edilmiştir. Sefotaksim ve seftazidime dirençli suşların görülmesiyle tanımlanmıştır. Klasik SHV-1'de basit aminoasit değişikliği ile oluşan bu tür direnç genine SHV-2 denilmiştir. Ardından 1987 yılında Fransa'da farklı hastanelerde *K.pneumoniae* izolatlarından TEM-3 beta-laktamaz üretimi ve GSBL'nin klinikte yol açtığı sorunlar ilk kez bu ülkeden bildirilmiştir (76,77). Almanya, Arjantin, Fransa ve İtalya'da CTX-M olarak adlandırılan yeni bir GSBL ailesi tanımlanmıştır. Bu ailedeki enzimlerin çoğu özellikle sefotaksime ve daha nadir seftazidime dirençli bulunmuştur. Ülkemizde 1991 yılında Ankara'da ve sonrasında Fransa'da oksasilinazlar bulunmuştur. Bu enzimler OXA tipi beta laktamazlar olarak adlandırılmıştır ve artık tüm dünyada yaygındır. Özellikle *P.aeruginosa*'da ve daha nadiren *A.baumannii* ve *Enterobacteriaceae spp*'de görülmektedir (76).



Şekil 2.1. Dünyada GSBL'nin dağılımı (Kaynak 32'den alınmıştır)

Çoğu GSBL enterik gram negatif bakterilerin klasik plazmid kökenli beta-laktamazları TEM-1, TEM-2, ve SHV-1'den köken alır (78). TEM ve SHV kökenli olmayan CTX-M, OXA-1, PER-1, PER-2 gibi yeni plazmid kaynaklı GSBL'ler sefamisinler de dahil olmak üzere tüm sefalosporinlere karşı etkilidir (9).

GSBL özellikle *Enterobacteriaceae* ailesinden *K.pneumoniae*'da en sık gözlenmekle birlikte *E.coli* ve *Salmonella spp*'de de sıklığı artmaktadır (75). Klebsiella türleri arasında *Klebsiella oxytoca* suşlarında GSBL pozitiflik ve antibiyotiklere direnç oranı daha yüksek saptanmıştır (79). GSBL üreten *Klebsiella spp* genelde hastane kökenli enfeksiyonlardan izole edilirken *E.coli* daha sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlardan izole edilmektedir (80). *Enterobacteriaceae* ailesi dışında GSBL üreten mikroorganizmaların sıklığı daha az olup bunların içinde en sık *P.aeruginosa*'da gözlenmektedir (75).

Predominant tipler coğrafi olarak değişiklik gösterir. SHV-2 ve 5 Almanya'da, SHV-3, 4 ve TEM-3 Fransa'da, SHV-5 ise Yunanistan'da en yaygın olan GSBL enzimleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde TEM-10, TEM-12 ve TEM-26 en fazla izole edilen GSBL enzimleridir. Ülkemiz de dahil olmak üzere en yaygın olan GSBL tipi SHV-2' dir. Bu farklılıklardan dolayı enzim tiplerinin belirlenmesi epidemiyolojik olarak önem taşımaktadır (75,81).

Ülkemizdeki hastanelerin çoğunda GSBL sentezleyen *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatları ciddi birer enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'de PER-1 sentezi hastalarda klinik başarıyı olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan çok merkezli çalışmalarda *Acinetobacter spp*'lerin yarıya yakını PER-1 taşımaktadır, *P.aeruginosa*'da bu oran %10 civarındadır. Genel olarak dünyanın birçok yerinde *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının GSBL üretme oranı %10-40 arasında değişmektedir. Türkiye'de GSBL üretimi %11-86.6 arasında değişmektedir (75).

GSBL üreten suşlar sıklıkla hastane izolatlarında görülmesine rağmen, toplum kökenli suşlara da yayılmakta ve giderek artan oranlarda bildirilmektedir (82).

GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda belirlenmiş en sık risk faktörleri; uzun süreli hastanede kalma, daha öncesinde hastanede veya YBÜ'de yatma ve uzun süreli üçüncü kuşak sefalosporin kullanımınıdır. Transplantasyon hastaları, onkoloji hastaları, yanıklı olgular ve yenidoğanlar GSBL için risk altındadır. Sık tanımlanan diğer risk faktörleri ise santral venöz, arteriyel ve safra drenaj kateter kullanımı ile idrar sondası, entübasyon ve mekanik ventilasyondur (32).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada son 6 ay içinde hastanede yatış, cerrahi geçirme ve antibiyotik kullanım öyküsü GSBL için anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur (83).

2.3.2. Sınıflandırma

Beta-laktamaz üretimi kromozomal veya plazmid aracılı olabilir. Plazmid aracılı direnç çoğunlukla bir organizmadan diğerine genetik bilginin taşınması ile oluşur. Bu taşınabilir plazmidler diğer antimikrobiyal ajanlara karşı da direnç genlerini kodlayabilmektedir. GSBL üreten mikroorganizmalarda çoklu ilaç direnci daha yaygındır (73). GSBL üreten suşlar aynı zamanda TMP-SMZ, siprofloksasin, gentamisin ve nitrofurantoin gibi beta-laktam dışı antibiyotiklere de sıklıkla dirençlidir (82).

Beta-laktamazların sınıflandırılmasında en sık Ambler moleküler sınıflandırması ile Bush-Jacoby-Medeiros fonksiyonel sınıflandırması kullanılmaktadır. Ambler sınıflandırmasında beta-laktamazlar dört sınıfa ayrılır. A, C ve D sınıfı beta-laktamazlar serin beta-laktamazlar, B sınıfı beta-laktamazlar ise metallo beta-laktamazlar olarak isimlendirilirler. Bush, Jacoby ve Medeiros tarafından yapılan sınıflandırmada ise beta-laktamazlar biyokimyasal özelliklerine ve substrat profillerine göre dört gruba ayrılır. Bu sınıflama mikrobiyologlar için daha önemlidir (84).

GSBL'ler, Ambler moleküler sınıf A'da yer alan grup 2be, grup 2e ve sınıf D (grup 2d) beta-laktamazlardan oluşur. Bu enzimlerin etki spektrumlarının oksimino-beta-laktamları da kapsamı nedeniyle GSBL olarak adlandırılmışlardır (9).

Sınıf A. Penisilinleri hidrolize eden beta-laktamazlar.

Sınıf B. Karbapenemazlardan oluşan metallo-beta-laktamazlar.

Sınıf C. Sefalosporinazlardan oluşan, kromozomal AmpC geni tarafından kodlanması nedeniyle AmpC enzimler olarak da adlandırılan beta-laktamazlar.

Sınıf D. Oksasilinazlar (28).

SHV ve TEM türevi enzimler grup A'da yer almaktadır. OXA türevi olan GSBL'ler ise grup D'de yer alan oksasilinazlardır (9).

TEM grubu GSBL: Plazmid kökenli bilinen en eski enzim olan TEM-1, ampisilin, penisilin ve birinci kuşak sefalosporin direncine neden olur. TEM-1, gram negatif bakterilerde en sık kodlanan enzimdir ve ampisiline dirençli *E.coli*'lerin %90'ında dirençten bu enzim sorumludur. TEM-1'in yapısında bir aminoasit değişikliğine neden olan mutasyon sonucu TEM-2, bu enzimin yapısında 2 aminoasit değişikliği ile de TEM-3 ortaya çıkmıştır. TEM-1 ve TEM-2 sıklıkla transpozonlar tarafından kodlanan dar spektrumlu enzimler olup, penisilin ve birinci kuşak sefalosporinleri hidroliz edebilirler. TEM-1, TEM-2 ve TEM-13 GSBL değildir.(84) TEM-3 1989'da bildirilmiştir ve ilk GSBL fenotipi gösteren TEM tipi beta-laktamazdır (78). İlk TEM varyantının bildirimden günümüze kadar, mutasyonlar sonucu gelişen aminoasit değişikliklerinin kombinasyonları sonucu 150'den fazla bu enzimin yeni türü tanımlanmıştır. Birçoğu GSBL aktivitesine sahip iken, bazı varyantlar inhibitör dirençli beta-laktamaz özelliğindedir (9).

İnhibitör dirençli TEM (IRT) türündeki enzimler, geniş spektrumlu sefalosporinleri inhibe etmediklerinden gerçek anlamda GSBL olarak kabul edilmezler. Günümüzde sayısı 20'den fazla bulunan IRT türü enzimler klasik GSBL'lerin aksine beta-laktamaz inhibitörlerinin etkilerine (özellikle sulbaktam ve klavulanik asit) karşı dirençlidir. Ancak tazobaktam bu enzimleri inhibe edebilmektedir (9).

TEM kökenli GSBL'ler en sık *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da tanımlanmış olmakla birlikte *Salmonella spp*, *P.mirabilis*, *M.morgagnii* ve *P.aeruginosa* türlerinde de bulunabilmektedir (9).

SHV grubu GSBL: Klinik izolatlarda SHV grubu GSBL'ler diğer GSBL'lere göre daha sık görülmektedir (84). SHV-1 enzimi en sık *K.pneumoniae*'de bulunur ve bu bakterideki plazmid aracılı ampisilin direncinin yaklaşık %20'sinden sorumludur (78). Bu enzimin üretimi ile ampisilin, tikarsilin ve piperasiline karşı direnç oluşmaktadır. SHV türü enzimlerin ilk türeği 1983 yılında bulunmuş ve SHV-2 olarak tanımlanmıştır. TEM grubu GSBL'lere kıyasla SHV-1'den köken alan enzim sayısı ve aminoasit değişikliği olan pozisyonlar daha azdır (9). SHV türlerinin çoğunda karakteristik değişiklik 238. pozisyonda glisin yerine serinin gelmesidir (85). Ayrıca 240. pozisyona glutamat yerine lizinin gelmesi özellikle SHV-5 ile ilişkilidir (78).

SHV grubu enzimler *K. pneumoniae*'den başka *Citrobacter diversus*, *E.coli* ve *P.aeruginosa*'da bildirilmiştir (9). Bugüne kadar tanımlanan SHV türevleri içinde yalnız SHV-10 IRT, diğerleri ise GSBL özelliklerine sahiptir (86).

CTX-M grubu GSBL: CTX-M tipi enzimler, seftazidim ve aztreonama kıyasla sefotaksimi daha etkin biçimde hidrolize eden enzimlerdir. Sefalotine penisilinden, sefotaksime de seftazidimden daha yüksek düzeyde direnç kodlarlar. Ayrıca, diğer GSBL'lerden farklı olarak CTX-M grubu enzimler, klavulanik asit veya sulbaktama oranla tazobaktam ile daha iyi inhibe olurlar (69,86).

CTX-M tipi beta-laktamaz ilk olarak 1989 yılında Almanya'da *E.coli* suşunda saptanmıştır (9). Bu tip enzimler, Güney Amerika, Yakındoğu, Uzakdoğu ve Avrupa

ülkelerinde *S.typhimurium*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Vibrio cholerae* izolatlarında da gösterilmiştir (69).

Günümüzde yaklaşık 80'den fazla CTX-M enzimi bildirilmiştir. CTX-M enziminin kaynağı TEM ve SHV enzimlerine göre farklıdır. SHV ve TEM tip GSBL'ler öncül enzimlerden aminoasit değişiklikleriyle oluşurken, CTX-M tip GSBL'ler konjugatif plazmid ya da transpozon aracılığı ile başka bakteriden horizontal gen transferiyle oluşurlar. CTX-M enzimlerini üreten mikroorganizmaların çoğunlukla hastane enfeksiyonlarından izole edilmelerine karşın SHV ve TEM enzimlerinden farklı olarak *V.cholerae*, tifo dışı *Salmonella spp* ve *Shigella spp* gibi toplum kaynaklı enfeksiyon etkenlerinde de bildirilmektedir. CTX-M grubu enzimlerin sayısı hızla artmaktadır (9).

OXA grubu GSBL: Bush grup 2d'de oksasilini hızla hidrolize edebilen OXA grubu enzimler yer almaktadır. Günümüzde sayıları 31'e ulaşan OXA tipi enzimlerden özellikle 2 alt sınıf güncel önem taşımaktadır. Bunlardan birincisi özellikle ülkemiz kökenli *P.aeruginosa* suşlarında görülen genişlemiş spektrumlu türevler, ikincisi de karbapenemleri hidrolize eden enzimlerdir (69).

Genelde OXA enzimlerinin tümüne ait ortak özellik ampisilin, sefalotin, oksasilin ve kloksasiline direnç kodlamasıdır. OXA grubu GSBL'ler klavulanik asitle inhibe olmazlar ya da çok düşük düzeyde inhibe olurlar. Ancak OXA-18 bu kuralın dışında kalarak klavulanik asitle inhibe olma özelliği taşımaktadır (86).

OXA tip beta-laktamazlar oksasilini hidrolize etme yeteneklerinden dolayı bu ismi almışlardır. En sık *P.aeruginosa*'da bulunmakla birlikte diğer gram negatif bakterilerde de saptanmaktadır. En yaygın olanı OXA-1 beta-laktamazdır ve *E.coli* suşlarının %1-10'unda bulunmaktadır. Bu enzimlerin OXA-1 den OXA-10'a kadar olanları dar spektrumlu olup substrat olarak oksasilin ve kloksasilini tercih ederler (9).

TEM ve SHV'de olduğu gibi aminoasit dizilerindeki nokta mutasyonları sonucu oksimino-sefalosporinleri hidrolize edebilen geniş spektrumlu enzimler olarak gelişmişlerdir. OXA-11, 14, 15 ve 16 seftazidim direncine yol açarken, OXA-

17 sefotaksim direnci oluşturmaktadır. OXA-31 ise sefepime direnç oluştururken seftazidime duyarlıdır. OXA-24 ayrıca karbapenemaz aktivitesi göstermektedir. Ancak bu enzim bir GSBL türü olarak sınıflandırılmamaktadır. Bu enzimlerin önemi, klavulanik asit ve sulbaktama dirençli olmaları ve hemen daima hastane enfeksiyonlarından soyutlanan kökenlerden saptanmalarıdır (9).

PER grubu GSBL: PER-1 Türkiye’de önce *P.aeruginosa* suşlarında, sonra da *A.baumannii* ve *S.typhimurium* suşlarında saptanmıştır. PER-1 Türkiye’de yaygın görünürken, PER-2 *S typhimurium*’da, Arjantin kaynaklı bir suşta saptanmıştır (86).

PER enzimleri ile TEM ve SHV tipi GSBL’ler DNA baz dizileri bakımından %25-27 oranında homoloji gösterirler. PER-1 enzimi penisilin ve sefasporinleri hidrolize eder ve klavulanik asit ile inhibe olur (9).

VEB grubu GSBL: VEB-1 enzimi PER-1 ve PER-2 enzimleriyle %38 oranında homoloji gösterir. Seftazidim, sefotaksim ve aztreonama yüksek düzeyde direnç gösterir, klavulanik asit ile inhibe olur. VEB-1 ilk olarak Vietnam’da bir *E.coli* suşunda saptanmıştır (9).

GES grubu GSBL: GES-1 ilk olarak Fransa’da *K.pneumoniae* suşunda saptanmıştır (9).

Diğer GSBL’ler: Geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize etme yeteneğine sahip BES-1, TLA-1, TOHO-1-2, BES, SFO, TLA ve IBC gibi GSBL’ler bildirilmiştir (9).

2.3.3. Tanı Yöntemleri

GSBL prevalansında artış, klinik izolatlarda yaygın olmaları, plazmid aracılığı ile kolay yayılmaları, salgın, sağaltım başarısızlığı, mortalitenin artması gibi ciddi klinik problemlere neden olmaları, rutin duyarlılık testleri ile tanımlanmalarının güç olması nedeniyle GSBL’lerin özel yöntemler ile doğru saptanmaları gerekmektedir (79).

GSBL üreten bakteriler rutin duyarlılık deneylerinde sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonama direnç görülmesi ile belirlenir. Ancak GSBL üretimi normal duyarlılık testleri ile saptanamayabilir, bu nedenle etkilenen antibiyotiklere azalmış duyarlılık GSBL göstergesi olarak kabul edilir (79,69).

“National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)” kriterlerine göre GSBL oluşturduğu doğrulanan bir mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık test sonucuna bakılmaksızın bütün geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere dirençli rapor edilmesi önerilmektedir. GSBL üreten suşlar bazı geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere duyarlı gibi gözükseler de inokulum etkisi görülür. Yani bakteri sayısının arttığı durumlarda direnç düzeylerinde de artma gözlenmektedir (87).

GSBL tarama testleri

Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI), sıvı mikrodilüsyon testi ile sefotaksim, seftazidim, seftriakson, aztreonamın minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerleri ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$, sefpodoksimin MIK değeri ise ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptandığında ya da disk difüzyon testinde seftazidimin inhibisyon zon çapının ≤ 22 mm, sefpodoksim zon çapının ≤ 17 mm, aztreonam ve sefotaksim zon çaplarının ≤ 27 mm, seftriakson zon çapının ≤ 25 mm olduğu durumlarda GSBL varlığı için doğrulama testi yapılmasını önermektedir (9).

Disk-difüzyon tarama testi: CLSI, GSBL üreten *Klebsiella spp*, *E.coli*, *P.mirabilis* taraması amacıyla disk difüzyon testini önermektedir. GSBL varlığının saptanmasında test edilecek bakteri 0.5 McFarland standardına göre hazırlanır. Bakteri süspansiyonundan Mueller Hinton Agar (MHA) besiyerine sürüntü ekimi yapılır ve sefpodoksim (30 μg), seftazidim (30 μg), sefotaksim (30 μg), seftriakson (30 μg) veya aztreonam (30 μg) diskleri yerleştirilir Antibiyotik zon çapları. 35°C’de 18-24 saat inkübasyondan sonra ölçülür. *K.pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *E.coli* için seftazidim ≤ 22 mm, seftriakson ≤ 25 mm, sefotaksim ≤ 27 mm, sefpodoksim ≤ 17 mm, aztreonam ≤ 27 mm olması; *P.mirabilis* için ise sefpodoksim ≤ 22 mm, seftazidim ≤ 22 mm, sefotaksim ≤ 27 mm olması durumunda GSBL tarama testi pozitif kabul edilerek doğrulama testi uygulanır (84,80, 88).

GSBL doğrulama testleri: Klavulanik asidin GSBL enzimlerinin aktvitesini inhibe etmesi temeline dayanır. Bu amaçla çift disk sinerji testi, kombine (modifiye) disk sinerji testi, E-test yöntemi, mikrodilüsyon yöntemi veya üç boyutlu test uygulanabilir ya da otomatize sistemler kullanılır (80).

Çift disk sinerji testi: “Kirby-Bauer” disk difüzyon test yöntemi GSBL’yi belirleyen en önemli testlerden biridir. En sık uygulananı da çift disk difüzyon testidir. Bu testte 0.5 McFarland standardına uygun olarak hazırlanan bakteri MHA plağı yüzeyine yayılmakta, amoksisilin klavulanat (20/10 µg) içeren bir antibiyogram diski plağın merkezine yerleştirilmekte ve sefotaksim (30 µg), seftazidim (30 µg), aztreonam (30 µg) ve imipenem (10 µg) diskleri amoksisilin klavulanat diskinin 25 mm uzağına (merkezden merkeze) yerleştirilerek plak 35°C’de 18-24 saat inkübe edilmektedir. Amoksisilin klavulanat diskindeki klavulanatın sinerjisi ile oluşan oksimino beta-laktamın inhibisyon zonunda genişleme, pozitif sonuç kabul edilmektedir. Bu test GSBL’yi araştırmak için uygun bir test olmakla birlikte test duyarlılığının diskler arasındaki mesafenin 20 mm’ye indirilmesi ile artacağı gösterilmiştir. Çok geniş zon çapları oluştuğunda diskler arası uzaklık 30 mm’ye çıkarılabilmektedir (80, 87).

Kombine (modifiye) disk sinerji testi: CLSI’nın fenotipik doğrulama testi olarak önerdiği kombine disk sinerji yönteminde ise yine MHA besiyerine 0.5 McFarland standardına göre hazırlanan bakteri süspansiyonundan sürüntü ekimi yapılır. Ekim yapılan plaklara seftazidim (30 µg), sefotaksim (30 µg), seftazidim-klavulanik asit (30/10 µg) ve sefotaksim-klavulanik asit (30/10 µg) diskleri yerleştirilir. 35°C’de 18-24 saat inkübasyondan sonra, sefotaksim ve seftazidim diski klavulanik asit ile test edildiğinde etrafında gözlenen zon çapının, tek başına test edildiğinde gözlenen zon çapına göre ≥ 5 mm artış göstermesi durumunda GSBL pozitif kabul edilir (80).

E-test yöntemi: Bu yöntemde ticari olarak hazırlanmış şeritler kullanılmaktadır. Şeridin bir tarafında üçüncü kuşak sefalosporinlerden birisi, diğer tarafında üçüncü kuşak sefalosporinle birlikte klavulanik asit emdirilmiş olarak bulunmaktadır. 0.5 McFarland standardına uygun hazırlanan bakteri süspansiyonları MHA besiyerine eküvyonla ekilir. Ekim yapılan plaklara e-test şeritleri yerleştirilir,

35°C’de 18-24 saat inkübasyondan sonra MİK değerlendirilir. Klavulanik asitle kombinasyon olan tarafta ölçülen MİK değeri klavulanik asitsiz taraftakinden 8 kat veya daha fazla küçükse GSBL pozitif, aksi ise GSBL negatif olarak kabul edilir. Bazı durumlarda klavulanik asitin diğer tarafa da difüze olması nedeniyle şeridin ortasında bir “fantom zon” görülebilmektedir. Bu zonun görülmesi de GSBL göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu testin GSBL araştırmak için çift disk yönteminden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (80,87).

Mikrodilüsyon yöntemi: Üçüncü kuşak sefalosporinlerin MİK değerleri, hem tek başına hem de klavulanik asit varlığında saptanır. Klavulanik asit varlığında MİK değerlerinde $\geq 3 \log_2$ (8 kat) azalma GSBL göstergesi olarak kabul edilir (80).

Üç boyutlu test: Disk difüzyon esaslı bir testtir. Test edilecek mikroorganizma agar yüzeyine yayıldıktan sonra agarda bir yarık açılır. Yarığın içi test edilecek mikroorganizmanın üretildiği sıvı besiyeri (yaklaşık 10^9 - 10^{10} bakteri süspansiyonu) ile doldurulur. Antibiyotik diskleri bu yarıktan 30 mm uzak olacak şekilde dizilir. Sefotaksim, seftazidim, aztreonam, seftriakson diskleri kullanılabilir. Ertesi gün inhibisyon zonuyla kesişen yarıklardaki suşlardan 3 mm’ye eşit ve 3 mm’den fazla distorsiyona neden olanlar “üç boyutlu test pozitif” olarak kabul edilir. Çok duyarlı, ancak emek isteyen, teknik olarak zor bir yöntemdir (9,80).

Boronik asit yöntemi: Bu yöntemde boronik asidin AmpC beta-laktamaz aktivitesini inhibe etme özelliğinden yararlanılır. Boronik asit yönteminin *K.pneumoniae* karbapenemaz üreten suşlarının belirlenmesinde oldukça başarılı olduğu bildirilmiştir. Fakat ticari hazır elde edilebilir olmaması ve sonuçların açıklanması için bir güne daha ihtiyaç duyulması nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır (9).

Otomatize sistemler :“BD Phoenix” otomatize sistemleri, MicroScan, Vitek GSBL kard testleri otomatize sistemlere örnek olarak verilebilir. (80).

Moleküler yöntemler: Spesifik GSBL tipini belirlemek için moleküler yöntemlere gerek vardır (9). GSBL saptanmasında kullanılan moleküler yöntemler DNA problemleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), oligotiplendirme, PCR-

Restriction Fragment Length Polymorphism analizi, PCR-Single Strand Conformation Polymorphism analizi, ligaz zincir reaksiyonu ve nükleotid analizidir. Nükleotid dizi analizi yoğun emek gerektirir ve teknik olarak zordur, fakat altın standarttır. Tüm türevleri saptayabilmektedir (80).

Doğrulama testleri GSBL üreten suşların AmpC tipi beta-laktamaz üreten suşlardan ayırımında önemlidir. AmpC tipi beta-laktamazlar beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler ve 3. kuşak sefalosporinlerin yanı sıra sefoksitin direncine de yol açarlar (69).

2.3.4. Tedavi Seçenekleri

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında *Enterobacteriaceae spp.*'nin izole edilmesi en az 3 nedenden dolayı büyük önem taşımaktadır. Birincisi GSBL üreten mikroorganizmanın horizontal bulaş riski nedeniyle temas önlemleri alınmalıdır. İkincisi GSBL üreten mikroorganizmalar ile oluşan ciddi enfeksiyonlarda sefalosporinler kullanılmamalıdır, tedavi başarısızlığına neden olur. Üçüncüsü bu tür enfeksiyonlarda karbapenemin kullanılmasının mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (89).

GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda en iyi aktivite gösteren antimikrobialer karbapenemler ve sefamisinlerdir. GSBL kodlayan genler sıklıkla aminoglikozidler, TMP-SMZ ve kinolonlara karşı da direnç genleri kodlamaktadır. Beta-laktam beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar genellikle GSBL üreten mikroorganizmalara karşı etkilidir, ancak bu antibiyotiklere karşı direnç oranları giderek artan sıklıkla bildirilmektedir (89).

Üçüncü kuşak sefalosporinler: GSBL üreten mikroorganizmalara karşı üçüncü kuşak sefalosporinler etkili değildir. Antibiyotik duyarlılık testlerinde mikroorganizma inokulumunun 10^5 kob/ml'den 10^7 kob/ml'ye arttırılması ile birçok sefalosporinin MİK değerlerinde belirgin artış görülmektedir. GSBL üreten mikroorganizmalar antibiyotik duyarlılık testinde sefalosporinlere duyarlı olsa bile, tedavide kullanılmamalıdır (90).

Dördüncü kuşak sefalosporinler: Sefepim özellikle SHV türü birçok GSBL'ye invitro etkilidir. Bununla birlikte bakteri inokulumunun arttırılması ile

sefepim duyarlılığında azalma görülebilir. GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda, sefepim kullanımı sonucu tedavi başarısızlığı veya GSBL üreten suşların seleksiyonu görülebilir. Sefepim GSBL üreten mikroorganizmalara karşı tedavide ilk seçenek olarak kullanılmamalıdır, eğer kullanılacaksa yüksek dozda ve tercihen aminoglikozidle kombine kullanılması önerilmektedir (90,89).

Sefamisinler: Diğer sefalosporinlere göre GSBL'lerden daha az etkilenirler. TEM, SHV ve CTX-M tipi beta-laktamaz yapan birçok Enterobacteriaceae üyesi GSBL yapmasına karşın in vitro sefamisinlere duyarlıdır. Bununla birlikte ciddi enfeksiyonlarda sefamisinlerin kullanımıyla ilgili yeterli klinik çalışma yoktur. Tedavi sırasında porin mutasyonuna bağlı hızla direnç gelişmesi nedeniyle tedavi başarısızlığı görülebilir. GSBL ile birlikte AmpC tipi beta-laktamazları taşıyan mikroorganizmalar sefamisinlere dirençlidir. Sefamisinlerle ilgili klinik deneyimler yayınlanana kadar bu ilaçlar GSBL üreten mikroorganizmalara karşı tedavide ikinci seçenek ilaçlar olarak kalmalıdır. Genel olarak sefotetan sefoksitine göre daha düşük MIK'e sahiptir ve tercihen sefotetan kullanılmalıdır (90,89).

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri: GSBL'ler genellikle, klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam ile inhibe olurlar. Bu üç beta-laktamaz inhibitörü içinde GSBL'ye en etkilisi tazobaktamdır. Tazobaktam CTX-M türü GSBL'leri klavulanik aside göre 10 kat daha fazla inhibe eder. Ancak enterik bakterilerde artan piperasilin tazobaktam direnci de önemlidir.

Mikroorganizmalarda yüksek oranda beta-laktamaz yapımı, inhibitör dirençli beta-laktamaz veya porin defekti olması gibi durumlarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri etkisiz kalabilirler. AmpC indüklenebilir beta-laktamazlara, beta-laktamaz inhibitörleri etkili değildir. Klavulanik asit beta-laktamaz indüksiyonuna neden olabilir. Piperasilin ve sefoperazon, sefazolin, sefoksitin, seftazidim, sefotaksim ve seftriaksona göre daha az indüksiyon potansiyeline sahiptir (90). GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen ciddi enfeksiyonlarda kullanımları ile ilgili yeterli çalışma yoktur (89). Ciddi sistemik enfeksiyonlarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinin aminoglikozidler ile birlikte kullanılması tedavi başarısını arttırabilir (91,90,89).

Aminoglikozidler: GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Genellikle beta-laktam antibiyotiklerle kombine olarak kullanılmaktadır. GSBL taşıyan plazmidler aminoglikozid direnç genlerini de taşıyabildiğinden ÜSE dışında tek başına kullanılmamalıdır (90).

Kinolonlar: GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde eğer etken duyarlı ise kullanılmaktadır. İn vitro duyarlı bulunması halinde GSBL üreten mikroorganizmaların etken olduğu ÜSE tedavisinde kullanılabilir Normalde artan kinolon direncinin yanısıra GSBL üreten suşlarda %10-40 arasında değişen kinolon direnci olması kinolonların kullanımını kısıtlamaktadır (91).

Özellikle ayaktan tedavi edilen hastalarda kinolon kullanımının arttığı ve gram-negatif enterik basillerde önceden kinolon kullanımının hem kinolon direnci hem de GSBL için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ayrıca GSBL ile kinolon direnci, bakteriler arasında aynı plazmid üzerinden aktarılabilir. Bu nedenlerle GSBL üreten suşlar sıklıkla kinolonlara da dirençlidir (82).

Karbapenemler: Meropenem, imipenem, ertapenem ve doripenem GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenektir. Yapılan çalışmalarda karbapenemler arasında GSBL üreten kökenler için in vivo ve in vitro etkinlik farkı olmadığı gösterilmiştir. İmipenem ile yapılan yayın daha fazladır, ancak meropenem için MİK değerleri imipenemden biraz daha düşüktür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sulbaktamlı kombinasyonların MİK değerlerinde birkaç dilüsyon azalma yaptığı görülmektedir (89,91).

Nitrofurantoin: Artan direnç oranları bu eski antimikrobiyalin yeniden kullanımını gündeme getirmiştir. Nitrofurantoin idrar yolları için spesifik bir antibakteriyeldir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada GSBL üreten *E.coli* kökenlerinin etken olduğu ÜSE’de nitrofurantoin alan 54 hastada klinik başarı %66.6 bulunmuştur. GSBL üreten *E.coli*’nin etken olduğu ÜSE’de nitrofurantoin kullanımı etkinlik ve maliyet açısından uygun bulunmuştur (91).

Fosfomisin: Etkisini bakteri hücre duvar sentezinin ilk basamağında rol alan pirüvil transferazı inhibe ederek ve bakterinin üriner sistem epiteline tutunmasını

önleyerek yapmaktadır. Eski bir antibiyotik olmasına rağmen 2004 yılından beri ülkemizde kullanılan bu antibiyotik için oldukça düşük direnç oranları bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada GSBL üreten mikroorganizmalarda fosfomisin direnci %3.5 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada fosfomisin ile tedavi edilen ÜSE'li hastaların %94.3'ünde mikrobiyolojik, %78.5'inde klinik başarı sağlanmıştır (91).

Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada fosfomisinin, gebelerde ve çocuklarda güvenli olması, çapraz direnç göstermemesi, iyi emniyet profiline sahip olarak toksik etki yapmaması, yan etkilerinin az olması, farmakokinetik özellikleri ve üroepitele adezyonu engelleme özellikleri, tatmin edici bir maliyet-fayda oranının bulunması, tek doz kullanımı, idrarda yüksek konsantrasyonlara erişebilmesi ve ürolojik girişimlerde ayrıca profilaktik olarak da kullanılabilmesinden dolayı, toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilebilecek bir antibiyotik olduğu vurgulanmıştır (92).

Kliniklerde GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan salgınların önlenmesi için enfekte veya kolonize olan hastalara bakım veren kişilerin eldiven ve önlük giymeleri, hastalar arasında eldiven değiştirmeleri, el dezenfeksiyonu kurallarına uymaları, sürekli eğitim sağlanması, temas izolasyon önlemlerinin alınması, YBÜ'lerde periyodik olarak gayta ve idrar örnekleri alınarak GSBL üreten mikroorganizmalar açısından kültürünün yapılması, ampirik tedavilerde sefalosporinlere alternatif antimikrobiyallerin tercih edilmesi, GSBL üreten mikroorganizmalar ile enfekte hastaların transferinde transfer edilen yerin bilgilendirilmesi önerilmektedir (87).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1 Ocak 2012 -31 Aralık 2013 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Poliklinik ve Klinikleri'nde GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE nedeniyle takip edilen 200 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesine (2000) uygun şekilde yapıldı ve çalışmanın etik kurul onayı (2013/248) alındı. Çalışmada kliniğimiz tarafından hazırlanan GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE hastalarını takip için kullanılan hasta formları kullanıldı.

Hasta formlarından; hastaların yaşları, cinsiyetleri, takip edildikleri klinik veya poliklinikler, ÜSE tanı kategorileri, altta yatan hastalıkları, antibiyotik kullanım öyküsü, hastanede yatış öyküsü, YBÜ'de yatış öyküsü, enfeksiyonun hastane kökenli olup olmadığı, üriner sistem enfeksiyonuna yatkınlık yaratacak ek faktörlerin (böbrek taşı, idrar sondası ve yakın dönemde ürolojik girişim veya cerrahi geçirmiş olmak gibi) varlığı, üreyen mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılıkları, tedaviye yanıt olup olmadığı, tedavi sonrası idrar kültür sonuçları ve rutin laboratuvar değerleri ile ilgili bilgiler edinildi.

ÜSE, 5 kategori (basit sistit, akut komplike olmayan piyelonefrit, komplike ÜSE, tekrarlayan ÜSE ve asemptomatik bakteriüri) altında incelendi. Ayrıca hastanede yatarak izlenen hastaların kan kültür sonuçları incelenerek ürosepsis gelişen hastalar da değerlendirmeye alındı.

Cerrahi veya enstrümantasyon öyküsünün bulunmadığı, fonksiyonel veya anatomik üriner sistem anomalisi olmayan ve altta yatan komplike edici hastalığı bulunmayan kadın hastalarda görülen ÜSE akut komplike olmayan basit sistit olarak değerlendirildi.

Normal üriner sistem anatomisine ve renal fonksiyona sahip immün sistemi normal bir hastada görülen ateş, CRP yüksekliği, yan ağrısı, karın ağrısı veya kasık ağrısı, bulantı, kusma ve/veya kostovertebral açığı hassasiyeti semptom ve bulguları ile seyreden piyelonefrit olguları akut komplike olmayan piyelonefrit olarak tanımlandı.

Nörolojik ve/veya yapısal olarak anormal olan üriner sistemde veya altta yatan komplike edici hastalığı olan kişilerde görülebilen ateş, CRP yüksekliği, yan ağrısı, karın ağrısı veya kasık ağrısı, bulantı, kusma ve/veya kostovertebral açığı hassasiyeti semptom ve bulguları ile seyreden piyelonefrit olguları ve erkek hastalarda gelişen ÜSE komplike ÜSE olarak değerlendirildi.

Asemptomatik kadınlarda orta akım idrar örneklerinde aynı bakterinin iki kez $\geq 10^5$ kob/ml saptanması, asemptomatik erkeklerde ise temiz alınmış orta akım idrarında bir kez $\geq 10^5$ kob/ml organizma varlığı asemptomatik bakteriüri olarak tanımlandı. Kateterize asemptomatik erkek veya kadın hastada üriner kateterizasyonla alınan idrar örneğinde bir bakteri türünün kantitatif olarak $\geq 10^2$ kob/ml tespit edilmesi kateterize hastalarda asemptomatik bakteriüri olarak tanımlandı.

Altı ay içinde iki kez veya bir yılda üç kez ÜSE gelişmesi tekrarlayan ÜSE olarak değerlendirildi.

ÜSE klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) kriterlerinden 2 veya daha fazlasının bulunması ve idrarda üreyen etkenin 1 set veya daha fazla kan kültüründe üremesi ürosepsis olarak tanımlandı.

Hastalarda nozokomiyal enfeksiyon varlığı CDC kriterlerine göre belirlendi.

Hastaların idrar kültürlerinde üreyen GSBL üreten mikroorganizmaların antibiyogramı hasta dosyalarından incelenerek duyarlı, dirençli veya orta duyarlı olduğu antibiyotikler kaydedildi.

Tedavinin 3. gününde ve tedavi bitiminden 1 hafta sonra hastalardan gönderilen kontrol idrar kültür sonuçları incelendi. Hastaların kullandıkları antimikrobiyal ilaç ve tedaviye yanıtları değerlendirildi. Hastalardan tedavinin 3. gününde gönderilmiş olan idrar kültüründe üremenin devam ettiğinin tespit edilmesi tedaviye yanıtızlık olarak değerlendirildi.

Hastaların son 1 ay içinde antibiyotik kullanımının olup olmadığı incelendi, antibiyotik kullanımı varsa kullanılan antibiyotiklerle ilgili veriler alındı. Hastaların son 6 ay içinde hastaneye yatış öyküsü varlığı ve son 1 yıl içinde geçirilen ürolojik cerrahi veya girişim öyküsü değerlendirildi.

4. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Veriler bilgisayar ortamında PASW (SPSS 18.0) istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Veriler, sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değer olarak, kategorik değişkenlerde ise yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız iki ve ikiden fazla gruptaki kategorik değişkenlerin dağılımı arasındaki farkın incelenmesinde ki-kare testi kullanıldı. Tüm hipotez testlerinde iki yönlü anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

GSBL üreten mikroorganizma ile oluşan 200 ÜSE'nin 108'inin (%54) toplum kökenli, 92'sinin (%46) hastane kökenli olduğu tespit edildi. Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 64'ünün kadın (%59.26), 44'ünün erkek (%40.74) olduğu saptandı. Hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 45'inin kadın (%48.91), 47'sinin erkek (%51.09) olduğu tespit edildi. Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın yaş ortalaması 58.29 ± 16.31 , hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın yaş ortalaması 58.21 ± 16.24 olarak bulundu. Enfeksiyon kökenine göre cinsiyet gruplarının ve yaş ortalamasının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.156$ ve $p>0.05$).

Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 78'inde (%72.22) komplike ÜSE tespit edilirken, hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 82'sinde (%89.13) komplike ÜSE tespit edildi. Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 12'sinde (%11.12) akut komplike olmayan piyelonefrit saptanırken, hastane kökenli enfeksiyonu olan hastalarda akut komplike olmayan piyelonefrit saptanmadı. Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 10'unda (%9.26) basit sistit tespit edilirken, hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 1'inde (%1.09) basit sistit saptandı. Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 4'ünde (%3.70) tekrarlayan ÜSE tespit edilirken, hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 1'inde (%1.09) tekrarlayan ÜSE görüldüğü saptandı. Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 4'ünde (%3.70) ürosepsis görüldüğü tespit edilirken, hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 7'sinde (%7.60) ürosepsis varlığı saptandı. Toplum kökenli enfeksiyonu olan hastalarda asemptomatik bakteriüri görülmezken, hastane kökenli

enfeksiyonu olan 92 hastanın 1'inde (%1.09) asemptomatik bakteriüri görüldüğü izlendi. Komplike ÜSE olan hastalarda tespit edilen 79 ÜSE atağının 41'inin (%51.9) toplum kökenli, 38'inin (%48.1) hastane kökenli olduğu saptandı. Toplum ve hastane kökenli ÜSE'lerin kategorileri karşılaştırıldığında sadece komplike olan ve olmayan piyelonefrit ile basit sistit arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla 0.004, 0.001 ve 0.012).

Toplum kökenli enfeksiyonu olan hastalar altta yatan hastalık durumuna göre incelendiğinde 108 hastanın 96'sının (%88.89), hastane kökenli enfeksiyonu olan hastalar incelendiğinde 92 hastanın 91'inin (%98.91) altta yatan hastalığı olduğu görüldü. Hastane ve toplum kökenli enfeksiyonu olan hastalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.004$).

Hastaların altta yatan hastalıkları incelendiğinde toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 28'inde (%25.93) diyabetes mellitus, 13'ünde (%12.03) serebrovasküler olay (SVO), 7'sinde (%6.48) üriner sistemde taş, 3'ünde (%2.78) romatolojik hastalık, 3'ünde (%2.78) benign prostat hipertrofisi, 2'sinde (%1.85) nörojenik mesane, 10'unda (%9.26) ürolojik malignite, 14'ünde (%12.96) ürolojik malignite dışında malignite, 28'inde (%25.93) diğer hastalıkların olduğu tespit edildi. Hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 21'inde (%22.83) diyabetes mellitus, 10'unda (%10.86) SVO, 4'ünde (%4.35) üriner sistemde taş, 2'sinde (%2.17) romatolojik hastalık, 3'ünde (%3.26) benign prostat hipertrofisi, 4'ünde (%4.35) nörojenik mesane, 13'ünde (%14.13) ürolojik malignite, 11'inde (%11.96) ürolojik malignite dışında malignite ve 24'ünde (%26.09) diğer hastalıklar olduğu tespit

edildi. Altta yatan hastalıkların dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Toplum kökenli enfeksiyonu olan hastaların 20'sinde (%18.51), hastane kökenli enfeksiyonu olan hastaların 11'inde (%11.92) daha önce GSBL üreten mikroorganizma ile gelişen ÜSE öyküsü tespit edildi. Bu dağılım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.2$).

Toplum kökenli ÜSE olan hastaların 69'unda (%63.88), hastane kökenli ÜSE olan hastaların 78'inde (%84.78) önceden antibiyotik kullanım öyküsü vardı. Önceki antibiyotik kullanımının enfeksiyon kökenine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.007$).

Toplum kökenli enfeksiyonu ve beraberinde antibiyotik kullanım öyküsü olan 69 hastanın 19'unun (%27.54) siprofloksasin, 17'sinin (%24.64) seftriakson, 7'sinin (%10.14) moksifloksasin, 7'sinin (%10.14) fosfomisin, 3'ünün (%4.35) sefuroksim aksetil ve 16'sının (%23.19) diğer antibiyotikleri kullandığı tespit edildi. Hastane kökenli enfeksiyonu ve antibiyotik kullanım öyküsü olan 78 hastanın 19'unun (%24.36) siprofloksasin, 24'ünün (%30.77) seftriakson, 7'sinin (%8.97) moksifloksasin, 5'inin (%6.41) fosfomisin, 6'sının (%7.69), sefuroksim aksetil ve 17'sinin (%21.8) diğer antibiyotikleri kullandığı tespit edildi. Bu antibiyotiklerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Toplum kökenli GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE'si olan 108 hastanın 26'sının (%24.07) ayaktan, 82'sinin (%75.93) hastanede yatarak tedavi

edildiği tespit edildi. Hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 10'unun (%10.87) ayaktan, 82'sinin (%89.13) hastanede yatarak tedavi edildiği tespit edildi. Bu dağılımda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.017$).

Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 40'ında (%37.04) sonda, DJ kateter, nefrostomi, ürostomi gibi ürolojik kateterizasyon öyküsü vardı. Hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın ise 57'sinde (%61.96) ürolojik kateterizasyon öyküsü vardı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 40'ında (%37.04), hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 50'sinde (%54.35) son 6 ayda hastanede yatış öyküsü vardı. Bu dağılımda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.016$).

Toplum kökenli enfeksiyonu olan hastalarda etkenler incelendiğinde 108 hastanın 88'inde (%81.48) GSBL üreten *E.coli*'nin, 20'sinde (%18.52) GSBL üreten *K.pneumoniae*'nin etken olduğu tespit edildi. Hastane kökenli enfeksiyonu olan hastalarda etkenler incelendiğinde 92 hastanın 71'inde (%77.17) GSBL üreten *E.coli*'nin, 21'inde (%22.83) GSBL üreten *K.pneumoniae*'nin etken olduğu tespit edildi. Mikroorganizmaların toplum ve hastane kökenli enfeksiyonlardaki dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.4$) (Tablo 5.1).

Tablo 5.1: Toplum ve hastane kökenli enfeksiyonların dağılımı

Hastaların özellikleri	Toplum kökenli enfeksiyon n=108 (%)	Hastane kökenli enfeksiyon n=92 (%)	<i>p</i> değeri
Cinsiyet			
Kadın	64 (59.26)	45 (48.91)	0.156
Erkek	44 (40.74)	47 (51.09)	
Yaş ortalaması	58.29 ± 16.31	58.21±16.24	>0.05
Tanı			
Komplike ÜSE	78 (72.22)	82 (89.13)	0.004
Akut komplike olmayan piyelonefrit	12 (11.12)	0 (0)	0.001
Basit sistit	10 (9.26)	1 (1.09)	0.012
Tekrarlayan ÜSE	4 (3.70)	1 (1.09)	0.377
Asemptomatik bakteriüri	0 (0)	1 (1.09)	0.460
Ürosepsis	4 (3.70)	7 (7.60)	0.351
Altta yatan hastalık durumu			
Var	96 (88.89)	91 (98.91)	0.004
Yok	12 (11.11)	1 (1.09)	
Altta yatan hastalıkların dağılımı			
Diyabetes mellitus	28 (25.93)	21 (22.83)	>0.05
SVO	13 (12.03)	10 (10.86)	
Üriner sistemde taş	7 (6.48)	4 (4.35)	
Romatolojik hastalık	3 (2.78)	2 (2.17)	
Benign prostat hipertrofisi	3 (2.78)	3 (3.26)	
Nörojenik mesane	2 (1.85)	4 (4.35)	
Ürolojik malignite	10 (9.26)	13 (14.13)	
Ürolojik malignite dışındaki maligniteler	14 (12.96)	11 (11.96)	
Diğer	28 (25.93)	24 (26.09)	
GSBL üreten mikroorganizma ile oluşan ÜSE öyküsü	20 (18.51)	11 (11.92)	

Tablo 5.1: Toplum ve hastane kökenli enfeksiyonların dağılımı (Devam)

Antibiyotik kullanım öyküsü	69 (63.88)	78 (84.78)	0.007
Son 1 ay içinde kullanılan antibiyotikler	19 (27.54)	19 (24.36)	
Siprofloksasin	17 (24.64)	24 (30.77)	
Seftriakson	7 (10.14)	7 (8.97)	
Moksifloksasin	7 (10.14)	5 (6.41)	>0.05
Fosfomisin	3 (4.35)	6 (7.69)	
Sefuroksim aksetil	16 (23.19)	17 (21.8)	
Diğer			
Tedavi şekli			
Ayaktan	26 (24.07)	10 (10.87)	0.017
Yatarak	82 (75.93)	82 (89.13)	
Kateterizasyon öyküsü	40 (37.04)	57 (61.96)	0.001
Son 6 ayda hastanede yatış öyküsü	40 (37.04)	50 (54.35)	0.016
Üreyen etken			
<i>E.coli</i>	88 (81.48)	71 (77.17)	0.4
<i>K.pneumoniae</i>	20 (18.52)	21 (22.83)	

Tablo 5.2’de toplum kökenli ve hastane kökenli ÜSE’de verilen tedaviler ve tedavi yanıtları değerlendirildi. Ayaktan verilen tedavilere bakıldığında; toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 27’sinde (%25), hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 8’inde (%8.69) fosfomisin + nitrofurantoin kullanıldığı tespit edildi. Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 6’sında (%5.55), hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 4’ünde (%4.34) siprofloksasin kullanıldığı saptandı. Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 2’sinde (%1.85) levofloksasin kullanılırken, hastane kökenli enfeksiyonu olan hastalarda levofloksasinin kullanılmadığı bulundu. Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 1’inde (%0.93) TMP-SMZ kullanılırken, hastane kökenli enfeksiyonu olan hastalarda TMP-SMZ kullanılmadığı tespit edildi. Toplum ve hastane kökenli ÜSE’lerde ayaktan tedavi protokolleri karşılaştırıldığında karşılaştırıldığında sadece fosfomisin + nitrofurantoin kombinasyonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$).

Hastanede yatarak verilen tedavilere bakıldığında; toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 40'ında (%37.04), hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 34'ünde (%36.96) ertapenem kullanıldığı tespit edildi. Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 9'unda (%8.33), hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 27'sinde (%29.35) imipenem kullanıldığı saptandı. Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 20'sinde (%18.52), hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 10'unda (%10.87) meropenem kullanıldığı izlendi. Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 3'ünde (%2.78), hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 8'inde (%8.7) piperasilin tazobaktam kullanıldığı tespit edildi. Hastane kökenli enfeksiyonu olan hastalarda 1 hastanın tanı konulmadan ve tedavi alamadan önce ex olduğu tespit edildi. Toplum ve hastane kökenli ÜSE'lerde hastanede yatarak verilen tedavi protokolleri karşılaştırıldığında sadece imipenem kullanımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Toplum kökenli enfeksiyonu olan 108 hastanın 102'sinde (%94.44), hastane kökenli enfeksiyonu olan 92 hastanın 78'inde (%84.78) tedaviyle klinik ve laboratuvar yanıt alındığı tespit edildi. Toplum kökenli ve hastane kökenli enfeksiyonu olan hastaların tedaviye yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.032$).

Tablo 5.2: Toplum kökenli ve hastane kökenli ÜSE’de verilen tedaviler ve tedavi yanıtları

Tedavi	Toplum kökenli ÜSE n=108 (%)	Hastane kökenli ÜSE n=92 (%)	p değeri
Ayaktan tedavi			
Fosfomisin + nitrofurantoin	27 (25)	8 (8.69)	0.003
Siprofloksasin	6 (5.55)	4 (4.34)	0.756
Levofloksasin	2 (1.85)	0 (0)	0.501
TMP-SMZ	1 (0.93)	0 (0)	1
Yatarak tedavi			
Ertapenem	40 (37.04)	34 (36.96)	1
İmipenem	9 (8.33)	27 (29.35)	0.001
Meropenem	20 (18.52)	10 (10.87)	0.165
Piperasilin tazobaktam	3 (2.78)	8 (8.70)	0.116
Tedavi alamadan ex	0(0)	1 (1.09)	
Tedaviye yanıt			
Şifa	102 (94.44)	78 (84.78)	0.032
Yanıt yok/ex	6 (5.56)	14 (15.22)	

GSBL üreten etkenlerin genel antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde; idrar kültüründe saptanan 159 *E.coli* suşunun duyarlı olduğu antibiyotikler; imipenem (%98.74) ve meropenem (%98.74), ertapenem (%96.23), piperasilin tazobaktam (%65.41), levofloksasin (%27.67), siprofloksasin (%25.16), amikasin (%76.10), gentamisin (%54.09), fosfomisin (%91.19), nitrofurantoin (%81.76) ve TMP-SMZ (%28.30) olarak tespit edildi. İdrar kültüründe saptanan 41 *K.pneumoniae* suşunun duyarlı oldukları antibiyotikler ertapenem (%95.12), imipenem (%95.12), meropenem (%95.12), piperasilin tazobaktam (%60.98), levofloksasin (%31.71), siprofloksasin (%36.59), amikasin (%87.80), gentamisin (%51.22), fosfomisin (%87.80), nitrofurantoin (%29.27) ve TMP-SMZ (%36.59) olarak bulundu. GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının genel antibiyotik duyarlılıklarının

karşılaştırılmasında sadece nitrofurantoine duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.001$) (Tablo5.3).

Tablo 5.3: GSBL üreten etkenlerin genel antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	<i>E.coli</i> n=159 (%)	<i>K.pneumoniae</i> n=41 (%)	p değeri
Karbapenemler			
İmipenem	157 (98.74)	39 (95.12)	>0.05
Meropenem	157 (98.74)	39 (95.12)	
Ertapenem	153 (96.23)	39 (95.12)	
Penisilinler			
Piperasilin tazobaktam	104 (65.41)	25 (60.98)	>0.05
Kinolonlar			
Levofloksasin	44 (27.67)	13 (31.71)	>0.05
Siprofloksasin	40 (25.16)	15 (36.59)	
Aminoglikozitler			
Amikasin	121 (76.10)	36 (87.80)	>0.05
Gentamisin	86 (54.09)	21 (51.22)	
Diğerleri			
Fosfomisin	145 (91.19)	36 (87.80)	>0.05
TMP-SMZ	45 (28.30)	15 (36.59)	>0.05
Nitrofurantoin	130 (81.76)	12 (29.27)	0.001

Tablo 5.4'te toplum ve hastane kökenli etkenlere göre antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi. Toplum kökenli olduğu tespit edilen 108 etkenin imipeneme 107'sinin (%99.07), meropeneme 106'sının (%98.15), ertapeneme 103'ünün (%95.37), piperasilin tazobaktama 74'ünün (%68.52), levofloksasine 31'inin (%28.70), siprofloksasine 30'unun (%27.78), fosfomisine 98'inin (%90.74), nitrofurantoine 79'unun (%73.15), amikasine 90'ının (%83.33), gentamisine 58'inin

(%53.70) ve TMP-SMZ'ye 34'ünün (%31.48) duyarlı olduğu tespit edildi. Hastane kökenli olduğu tespit edilen 92 etkenin ise imipeneme 89'unun (%96.74), meropeneme 90'ının (%97.83), ertapeneme 89'unun (%96.74), piperasilin tazobaktama 55'inin (%59.78), levofloksasine 26'sının (%28.26), siprofloksasine 25'inin (%27.17), fosfomisine 83'ünün (%90.22), nitrofurantoina 63'ünün (%68.48), amikasin 67'sinin (%72.83), gentamisin 49'unun (%53.26) ve TMP-SMZ'ye 26'sının (%28.26) duyarlı olduğu tespit edildi. Toplum kökenli ve hastane kökenli enfeksiyonlardan izole edilen etkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 5.4: Toplum kökenli ve hastane kökenli etkenlere göre antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Toplum kökenli n=108 (%)	Hastane kökenli n=92 (%)	p değeri
Karbapenemler			
İmipenem	107 (99.07)	89 (96.74)	
Meropenem	106 (98.15)	90 (97.83)	
Ertapenem	103 (95.37)	89 (96.74)	
Penisilinler			
Piperasilin tazobaktam	74 (68.52)	55 (59.78)	>0.05
Kinolonlar			
Levofloksasin	31 (28.70)	26 (28.26)	
Siprofloksasin	30 (27.78)	25 (27.17)	
Aminoglikozitler			
Amikasin	90 (83.33)	67 (72.83)	
Gentamisin	58 (53.70)	49 (53.26)	
Diğerleri			
Fosfomisin	98 (90.74)	83 (90.22)	
Nitrofurantoin	79 (73.15)	63 (68.48)	
TMP-SMZ	34 (31.48)	26 (28.26)	

6. TARTIŞMA

Beta-laktam antibiyotiklere karşı gram negatif mikroorganizmalarda görülen direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır. Bunun sonucunda enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler azalmakta, tedavi maliyeti ve hastaneye yatış oranı artmaktadır. GSBL üretimi önceden hastane kaynaklı enfeksiyonlarda sık görülürken, artık toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da karşımıza çıkmaktadır (79).

ÜSE'ler dünyada en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Toplum veya hastane kökenli olabilmektedir. Günümüzde ÜSE'ye neden olan mikroorganizmalarda artan GSBL oranları ile karşılaşmaktadır (84). Bu nedenle çalışmamızda GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen ÜSE tanısı almış hastalardaki risk faktörleri değerlendirilmiştir.

ÜSE'ler 5 klinik kategoride değerlendirilirler (basit sistit, akut komplike olmayan piyelonefrit, komplike ÜSE, tekrarlayan ÜSE ve asemptomatik bakteriüri). Hastane ve toplum kökenli GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE'de hastaların klinik durumlarını irdeleyen çalışmalar araştırıldığında literatürde bir çalışmaya ulaşılabildiği görülmüştür. Bu çalışmada Meier ve ark.'ları (4) hastane kökenli enfeksiyonu olan hastalarda asemptomatik bakteriüri, toplum kökenli enfeksiyonu olan hastalarda ise komplike olmayan alt ÜSE'yi daha yaygın bulmuştur. Çalışmamızda hastane kökenli ve toplum kökenli enfeksiyonu olan hastalarda en sık komplike ÜSE görüldüğü tespit edildi (sırasıyla %89.13- %72.22). Ayrıca hastane kökenli enfeksiyonlarda komplike ÜSE, toplum kökenli enfeksiyonlarda ise akut komplike olmayan piyelonefrit ve basit sistitin daha sık görüldüğü tespit edildi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0.004$, 0.001 , 0.012). Çalışmamızda sadece GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE'ler değerlendirildiği için her iki grupta da komplike ÜSE oranının yüksek olması beklenen bir sonuçtu. Buna ek olarak toplum kökenli enfeksiyonu olan kişilerde akut komplike olmayan piyelonefrit ve basit sistit oranının hastane kökenlilere göre daha yüksek olması bu grupta altta yatan hastalıkların daha az görülmesi ile ilişkilendirildi.

Bu konudaki diğer çalışmalara bakıldığında bazıları toplum kökenli enfeksiyonları GSBL üreten ve üretmeyen patojenlere göre incelerken bazıları da komplike olan ve komplike olmayan GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen ÜSE'ler olarak irdelenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre Azap ve ark.'larının (93) yaptığı çalışmada GSBL üreten *E.coli* ile oluşan toplum kökenli ÜSE'lerde komplike olan ve olmayan ÜSE'ler karşılaştırılmış, komplike ÜSE oranları daha sık bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise Arslan ve ark.'ları (94) toplum kökenli *E.coli* suşlarında siprofloksasin direnci için risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada komplike ÜSE'de daha yaygın GSBL üretimi olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmalar bizim çalışmamızdaki toplum kökenli enfeksiyonların dağılımıyla uyumludur.

Altta yatan hastalık varlığının birçok enfeksiyona yatkınlık sağladığı bilinmektedir. Bu durum ÜSE'ler için de geçerlidir. Figuero ve ark. (95) da yaptıkları çalışmada altta yatan hastalık varlığının GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada üriner sistemde taş varlığı hastane kökenli GSBL üreten mikroorganizma ile oluşan ÜSE'de toplum kökenli enfeksiyonu olan hastalara göre daha sık bulunmuştur. Bir başka çalışmada Meier ve ark.'ları (4) altta yatan hastalık varlığını hastane kökenli GSBL üreten mikroorganizmalar ile oluşan ÜSE'de risk faktörü olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastane ve toplum kökenli enfeksiyonlar arasında altta yatan hastalıkların dağılımında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da hastane kökenli GSBL üreten mikroorganizma ile oluşan ÜSE olan hastalarda altta yatan hastalık varlığı risk faktörü olarak saptandı ($p=0.004$). Ancak altta yatan hastalıkların dağılımına bakıldığında hastane ve toplum kökenli enfeksiyonlar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

GSBL için risk faktörleri birçok çalışmada irdelenmiştir. Bu çalışmaların çoğunda antibiyotik kullanımı ve kateterizasyon öyküsü varlığı GSBL üreten mikroorganizmalar ile oluşan ÜSE'lerde risk faktörü olarak tespit edilmiştir (96, 97,98,93). Bazı çalışmalarda bunlara ek olarak hastanede yatış öyküsü ve tekrarlayan ÜSE de risk faktörü olarak bulunmuştur (96, 93). Çalışmamızda ise bunlara paralel olarak hastaların son bir ay içindeki antibiyotik kullanım öyküsü, üriner kateterizasyon ve son 6 ay içinde hastanede yatış öyküsü bulunması, hastane kökenli

enfeksiyonu olan hastalarda GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE için öne çıkan risk faktörleri olarak bulundu (sırasıyla $p= 0.007, 0.001, 0.016$). Bu durum hastanede yatış öyküsü olan kişilerde hastane florası ile kolonizasyon riskinin yüksek olması, antibiyotiklere bağlı florada direnç gelişmesi ve invaziv girişimlerin daha sık uygulanması ile ilişkilendirildi.

GSBL oluşumunda etkin olan faktörlerden biri de önceden antibiyotik kullanımına bağlı olarak florada direnç görülmesidir. Florada direnç gelişirse kişinin kendi florasının etken olduğu enfeksiyonlarda GSBL üreten mikroorganizmaların görülme sıklığı artar. ÜSE'lerde genel olarak en sık kullanılan antibiyotikler florokinolonlardır (99,100). Bu konu ile ilgili çalışmalara bakıldığında Ena ve ark.'larının (97) yaptıkları çalışmada daha önceki florokinolon kullanım öyküsü risk faktörü olarak saptanırken, Azap ve ark.'larının (93) çalışmalarında ise kinolon kullanımı GSBL ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda hastaların son bir ay içinde kullandıkları antibiyotikler incelendiğinde toplum ve hastane kökenli grupta en sık kinolon grubu antibiyotiklerin kullanıldığı belirlendi. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Günümüzde üriner sistem patojenlerinde artan GSBL oranları nedeniyle, mevcut ampirik tedavi protokollerinin yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir (101). Daha önceleri toplum kökenli ÜSE, TMP-SMZ ve kinolon grubu antibiyotikler ile başarılı bir şekilde tedavi edilirken artık bu ajanlarla tedavi başarısızlığı nedeniyle hastaneye yatırılan hasta sayısı artmıştır. Bu ajanların artık ampirik tedavide kullanılmaması gerektiği ve toplum kaynaklı GSBL üreten mikroorganizmalar ile oluşan ÜSE'de fosfomisin ve nitrofurantoinin ampirik tedavi için iyi bir seçenek olduğu belirtilmeye başlanmıştır (4,102). Tedavi yaklaşımları ile ilgili çalışmalara bakıldığında Pullukçu ve ark. (103) fosfomisinin GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan alt ÜSE tedavisinde uygun, etkili ve ucuz bir antibiyotik olduğunu bildirmiştir. Neuner ve ark. (104) ise yaptıkları çalışmada fosfomisinin GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella spp.* üzerine in vitro etkisinin çok iyi olduğunu ancak tespit ettikleri mikrobiyolojik kür oranlarının duyarlılık oranlarından daha az olduğunu ve hekimin fosfomisin kullanımı sırasında direnç gelişimine karşı dikkatli olması gerektiğini bildirmişlerdir. Diğer taraftan nitrofurantoin ile ilgili çalışmalara bakıldığında Taşbakan ve ark. (105) nitrofurantoinin GSBL üreten mikroorganizma

ile gelişen alt ÜSE tedavisinde iyi bir alternatif olabileceğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak toplum kökenli enfeksiyonlarda fosfomisin + nitrofurantoin kullanımının daha sık görüldüğü tespit edildi ($p=0.003$).

Diğer antibiyotiklere bakıldığında Tamayo ve ark. (106) ertapenemin GSBL üreten mikroorganizma ile gelişen ÜSE tedavisi için uygun bir antibiyotik olduğunu bildirmişlerdir. Bazaz ve ark. (107) ise ertapenemin ayaktan parenteral kullanımı ile hastanede yatış oranının ve tedavi maliyetlerinin azalacağını belirtmişlerdir. Çalışmamızda biz de hastane kökenli enfeksiyonlarda en sık ertapenem kullanıldığını tespit ettik.

GSBL tedavisi için en uygun tedavi karbapenemler olmasına karşın artan karbapenemaz direnci nedeniyle karbapenemlere alternatif tedavilerin araştırıldığı çalışmalarda duyarlı olması halinde amoksisilin klavulanik asit ve piperasilin tazobaktam gibi beta-laktam beta-laktamaz inhibitörleri, amikasin başta olmak üzere aminoglikozidler ve kinolonlar karbapenemlere alternatif tedavi seçenekleri olarak bildirilmiştir (108,109). Çalışmamızda GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE'lerde antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre duyarlı olgularda kinolon grubu antibiyotikler ve piperasilin tazobaktamın kullanıldığı tespit edildi.

GSBL enzimleri plazmid aracılığıyla kolay yayılmaları, salgınlara yol açabilmeleri, GSBL üreten suşların etken olduğu enfeksiyonlarda tedavi başarısızlığı ve mortalite artışı gibi ciddi klinik problemlerin ortaya çıkışı nedeniyle günümüzde hem hastane hem de toplum kökenli enfeksiyonlarda önemli bir sorun haline gelmiştir (9). Meier ve ark.'larının (4) yaptıkları çalışmada toplum ve hastane kaynaklı GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE'ler arasında antibiyotik direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Hastane ve toplum kökenli *E.coli* üreter izolatlarında direnci araştıran Bean ve ark.'larının (110) yaptıkları çalışmada izolatlarda ampisilin, amoksisilin klavulanik asit, sefalekssin, siprofloksasin, gentamisin, nitrofurantoin, trimetoprim ve sefpodoksim direnci çalışılmış ve hastane kökenli izolatlarda direnç daha yaygın tespit edilmiştir. Çalışmamızda toplum ve hastane kökenli enfeksiyonlarda etkenlerin karbapenemlerden imipenem, meropenem ve ertapenem, beta-laktam beta-laktamaz inhibitörlerinden piperasilin tazobaktama, kinolonlardan levofloksasin ve

siprofloksasine, aminoglikozitlerden amikasin ve gentamisine ve diğerk antibiyotik gruplarından fosfomisin, nitrofurantoin ve TMP-SMZ'nin duyarlılık oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

ÜSE'lerin %95'ten fazlası tek bakteri türü tarafından oluşturulmaktadır. Tüm dünyada ÜSE'lerde en sık izole edilen mikroorganizma *E.coli*'dir (111). Çalışmamızda da hem toplum hem de hastane kökenli enfeksiyonlarda etken olarak en sık *E.coli* tespit edildi. GSBL üreten *E.coli* izolatları imipenem, meropenem, ertapenem, piperasilin tazobaktam, levofloksasin, siprofloksasin, amikasin, gentamisin, fosfomisin, TMP SMZ ve nitrofurantoina değışen oranlarda duyarlı bulunmuştur. Bu oranlar *K.pneumoniae* izolatlarında da nitrofurantoin dışında benzerdi. *E.coli* izolatlarındaki nitrofurantoin duyarlılık oranları, *K.pneumoniae*'ye göre daha yüksekti ($p=0.001$). Bu durum çalışmamızda toplum kökenli *E.coli* izolatlarının, toplum kökenli *K.pneumoniae* izolatlarına göre daha fazla olması ile ilişkilendirildi. Bu oranlar Figuero ve ark.'larının (95) yaptıkları GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ye bağı enfeksiyonları karşılaştıran çalışma ile uyumluydu. Ancak çalışmamızda gentamisin, amikasin ve TMP-SMZ duyarlılık oranları Figuero ve ark.'larının (95) çalışmasına göre daha düşük, fosfomisin duyarlılık oranları ise daha yüksek bulundu.

Bu çalışmada genel olarak daha önceki antibiyotik kullanım öyküsü, üriner kateterizasyon, son 6 ay içinde hastanede yatış öyküsü ve altta yatan hastalık varlığı GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE için öne çıkan risk faktörleri olarak tespit edildi. Ayrıca bu enfeksiyonların hastanede yatarak yapılan tedavisinde ilk seçenek olarak karbapenemlerin tercih edildiğı diğerk taraftan klinik ve laboratuvar bulgularına göre ayaktan tedavi verilmesi planlanan hastalarda fosfomisin + nitrofurantoin kombinasyonunun iyi bir alternatif olduğu saptandı.

Sonuç olarak günümüzde hem toplum hem hastane kökenli GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE'lerin oranında ciddi bir artış görülmektedir. Bu nedenle ÜSE'lerde GSBL üreten etkenler için risk faktörleri ve tedavi yaklaşımlarını bilmek doğru ve uygun tedavi için gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Çağlayan Ç. Üriner sistem enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2010;3(3):1-7.
2. Gastmeier P. Nosocomial urinary tract infections: many unresolved questions. Clin Microbiol Infect. 2001;7(10):521-2.
3. Leblebicioğlu H. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3(11):26-33.
4. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum b-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. Infection (2011) 39:333–340.
5. Mahesh E, Ramesh D, Indumathi VA, Khan MW, Kumar PS, Punith K. Risk factors for community acquired urinary tract infection caused by ESBI-producing bacteria. Journal, Indian Academy of Clinical Medicine 2010; 11(4): 271-6.
6. Esen Ş. GSBL VE IBL yapan enterik bakteriler: klinik önemi, tedavi. Ankem Derg 2008;22(2):28-35.
7. Kolaylı F. Üriner sistem enfeksiyonlarında etken patogenezi ve mikrobiyolojik tanı. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2010;3(3):8-18.
8. Gündeş S. Üriner sistem enfeksiyonlarında tedavi ve direnç sorunu. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2010;3(3):69-74.
9. Dağlar G, Öngüt G. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ve tanı yöntemleri. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2012; 1: 1-9.
10. Sümerkan B. Türkiye’de üriner sistem enfeksiyonu etkenleri ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Arman D, Leblebicioğlu H, eds. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:33-9.
11. Mamıkoğlu L, İnan D. İdrar yolu enfeksiyonları. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds) İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2008:1487-1506.
12. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Elsevier Inc. USA. Philadelphia; 2005:882-4.
13. Bakır M. Asemptomatik bakteriüri. Arman D, Leblebicioğlu H, eds. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:61-73.
14. Colgan R, Nicolle LE, Mcglone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. Am Fam Physician 2006;74:985-90.
15. Azak E, Gündeş S. Asemptomatik bakteriüri. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2010;3(3):27-33.
16. Aygen B. Gebede üriner enfeksiyonlar. Arman D, Leblebicioğlu H, eds. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:83-94.
17. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Dis Mon 2003;49(2):53-70.
18. Cesnik CB, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry Juice Fails to Prevent Recurrent Urinary Tract Infection: Results From a Randomized Placebo-Controlled Trial. Clinical Infectious Diseases 2011;52(1):23–30.
19. Özüt H. Üriner sistem enfeksiyonları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi 2002;31:225-32.
20. Özkan SE. Gebelerde üriner sistem enfeksiyonları. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2010;3(3):56-61.
21. Mittal P, Wing DA. Urinary Tract Infections in Pregnancy. Clin Perinatol 2005;32: 749– 64.
22. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. Clinical Infectious Diseases 2005; 40:643–54.
23. Ramzan M, Bakhsh S, Salam A, Khan GM, Ghulam M. Risk factors in urinary tract infection. Gomal Journal of Medical Sciences 2004;2(1):1-4.
24. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. The Journal of Infectious Diseases 2000;182:1177–82.
25. SOGC Clinical Practice Guideline: Recurrent Urinary Tract Infection. JOGC November 2010.
26. Caljouw MA, den Elzen WP, Cools HJ, Gussekloo J. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. A population-based prospective follow-up study. BMC Medicine 2011 16;9:57

27. Boyko EJ, Fihn S, Scholes D, Abraham L, Monsey B. Risk of Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria among Diabetic and Nondiabetic Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol* 2005;161:557–564.
28. Turgut D. Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli*'nin etken olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının risk faktörleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Basılmamış Uzmanlık Tezi. 2010.
29. Calbo E, Romanı V, Xercavins M. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:780–3.
30. Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(3):199-203.
31. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. *Disease-a-month.* 2003;49(2):71-82.
32. Durmuş G. Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde Üst Üriner Sistem Enfeksiyonu Tanısıyla İzlenen Hastalarda Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretimine Neden Olan Risk Faktörlerinin Araştırılması. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi-2009.
33. Fisher JF. *Candida* Urinary Tract Infections—Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Executive Summary. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(6):429-32.
34. İnan D. Genel Kavramlar. Arman D, Leblebicioğlu H, eds. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:9-14.
35. Lee JBL, Neild GH. Urinary tract infection. *Medicine* 2007;35(8): 423-28.
36. Lin LY, Tiemann KM, Li Y, Pinkner JS, Walker JN, Hultgren SJ, et al. Synthetic Polymer Nanoparticles Conjugated with FimH_A from *E. coli* Pili to Emulate the Bacterial Mode of Epithelial Internalization. 2012;134(9):3938-41.
37. Goller CC, Seed PC. Revisiting the *Escherichia coli* polysaccharide capsule as a virulence factor during urinary tract infection. Contribution to intracellular biofilm development. *Virulence* 2010;1(4): 333-7.
38. Fidan I, Yeşilyurt E, Yolbakan S, Erdal B. Üriner sistem epitel hücrelerinin bakterisidal aktivitesi, sitokin ve kemokin yanıtı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006;36(4):179-83.
39. Basset C, Holton J, O'Mahony R, Roitt I. Innate immunity and pathogen-host interaction. *Vaccine* 2003; 21:12-23.
40. Raffi HS, Bates JM, Flournoy DJ, Kumar S. Tamm-Horsfall protein facilitates catheter associated urinary tract infection. *BMC Research Notes* 2012;5(532):1-4.
41. Öztürk S, Kurt H. Alt Üriner Sistem Enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(11):7-17.
42. Tokgöz H. Akut Piyelonefrit, Kronik Piyelonefrit, Renal Abse ve Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(11):18-25
43. Kalender B. Üst Üriner Sistem Enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2010;3(3):34-40.
44. Najar MS, Saldanha CL, Banday KA. Approach to urinary tract infections. *Indian Journal of Nephrology* 2009;19(4):129-39.
45. Kanadalı A. Üriner Sistem İnfeksiyonları. *The Eurasian Journal of Medicine* 2006;38:119-23.
46. Özer B, Söğüt S, Duran N, Özer C, Kuvandık G, Çetin M. Üriner sistem infeksiyonlarında laboratuvar testlerinin tanı değerleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007;37(3):152-6.
47. Sarısoy HT, İnan Gürcan N, Demirci A. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Radyolojik Tanı. 2010;3(3):19-26.
48. Köksal İ. Antimikrobiyal Tedavi Prensipleri ve Antimikrobiklerin Üriner Konsantrasyonu. Arman D, Leblebicioğlu H, eds. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:21-31.
49. Yalçın AN. Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Tedavisinde Tartışmalı Yaklaşımlar. Arman D, Leblebicioğlu H, eds. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:15-20.
50. Akata F. Akut Sistit. Arman D, Leblebicioğlu H, eds. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:49-59.
51. Sheerin NS. Urinary tract infection. *Medicine* 2011;39(7):384-9
52. Özkan L, Özkan TA. Alt Üriner Sistem ve Genital Sistem Enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2010;3(3):41-7.

53. Zor M, Savaşçı Ü. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Güncel Tedavi Yaklaşımları. TAF Prev Med Bull 2014;13(2):161-168.
54. Salo J, Uhari M, Helminen M, Nieminen T, Pokka T, Kontiokari T, et al. Cranberry Juice for the Prevention of Recurrences of Urinary Tract Infections in Children: A Randomized Placebo-Controlled Trial. Clinical Infectious Diseases 2012;54(3):340-6.
55. McMurdo ME, Argo I, Phillips G. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. J Antimicrob Chemother 2009; 63:389-95.
56. Orucu M, Geyik MF. Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Görülen Enfeksiyonlar. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2008;1:40-3.
57. Bakır M. Kateter İlişkili Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Önlenmesi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2004;8:86-100.
58. Esen Ş, Leblebicioğlu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. Scand J Infect Dis 2004;36:144-8.
59. Savaş L, Güvel S, Önlen Y, Savaş N, Duran N. Nosocomial urinary tract infections: microorganisms, antibiotic sensitivities and risk factors. West Indian Med J 2006; 55 (3): 188-93.
60. Meddings J, MAM Rogers, Macy M, Saint S. Systematic Review and Meta-Analysis: Reminder systems to reduce catheter-associated urinary tract infections and urinary catheter use in hospitalized patients. Clinical Infectious Diseases 2010;51(5):550-560.
61. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, Gould C, Maragakis LL, Meddings J, et al. Strategies to Prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. Infection Control and Hospital Epidemiology 2014;35(5):464-79.
62. Chang R, Greene MT, Chenoweth CE, Kuhn L, Shuman E, Rogers MAM, et al. Epidemiology of Hospital-Acquired Urinary Tract-Related Bloodstream Infection at a University Hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011; 32(11): 1127-9.
63. Bakır M. Nozokomiyal Üriner Sistem Enfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S, Şardan YÇ, eds. Hastane İnfeksiyonları 2013. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:789-818.
64. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 523-31.
65. Akalın H. Nozokomiyal Üriner İnfeksiyonlar. Arman D, Leblebicioğlu H, eds. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:95-106.
66. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-Associated Urinary Tract Infection Is Rarely Symptomatic: A Prospective Study of 1497 Catheterized Patients. Arch Intern Med. 2000;160(5):678-682.
67. Tütüncü E, Şendağ E. Olgularla Eski ve Yeni Hastane İnfeksiyonları Tanımlarının Karşılaştırılması: Kateter İlişkili Üriner Sistem İnfeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2014;18(1):59-62.
68. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria. Clin Infect Dis 2001; 32:1602-7.
69. Gülay Z. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: Beta-laktamlara ve karbapenemlere direnç. Hastane enfeksiyonları dergisi 2001;5:210-29.
70. Demiraslan H, Aktuğ Demir N, Kölgelir S. Adıyaman'da Enterobacteriaceae ailesindeki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranı ve antibiyotik duyarlılıkları. Flora 2010;15(3):112-7.
71. Gür D. Bakterilerde Antibiyotiklere Karşı Direnç. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds) İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2008:243-56.
72. Turner PJ. Extended-spectrum β -lactamases. Clinical Infectious Diseases 2005;41:273-5.
73. Tankhiwale SS, Jalgaonkar V, Ahamad S, Hassani U. Evaluation of extended spectrum beta lactamase in urinary isolates. Indian J Med Res 2004;120:553-6.
74. Beşirbellioğlu B. Dirençli Gram Negatif Bakteri Sorunu. Yoğun Bakım Dergisi 2010;9(4):173-213.
75. Köse Ş. Çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonları, epidemiyoloji ve tanısı. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2013;17(1):89-93.
76. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (1): 144-53.
77. Çavuşoğlu C, Dibek MA, Saydam CÇ, Göksel S, Özkalay N, Tümbay E. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında plazmid analizi ve beta-laktamaz tiplendirmesi. Flora 2002;7(1):38-43.

78. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol 2001;14(4):933-51.
79. Yetkin G, Çalışkan A, Özen M. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten Klebsiella suşlarının sıklığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007;37(2):128-30.
80. Öcal D. Gram negatif bakterilerde antibakteriyal direncin fenotipik yöntemler ile tayin ve bildirim. Ankem 2012;26(3):154-64.
81. Eroğlu Ö, Cömert FB, Külah C, Aktaş E. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* kökenlerinde enzim tiplerinin izoelektrik odaklama yöntemi ile belirlenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007;37(2):76-84.
82. Gözel MG, Elaldı N, Korgalı E, Engin A, Çelik C, Bakır M ve başkaları. Toplum ve hastane kökenli infeksiyon etkeni *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Flora 2012;17(2):75-81.
83. Demir N, Genç S, Özer S, Doğan M. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten gram-negatif bakteri infeksiyonları için çeşitli risk faktörlerinin araştırılması. Flora 2008;13(4):179-88.
84. Paterson D, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update Clin Microbiol 2005;18(4):657-86.
85. Meriç Yapar Ş. Hastane Kökenli *Escherichia Coli* İzolatlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Edirne-2007.
86. Bal Ç. Beta-laktamazlar: Güncel durum. Flora 2003;8(2):111-23.
87. Bakır M. Hastane infeksiyonu etkeni çoklu dirençli gram-negatif basiller: Tedavide karşılaşılan güçlükler ve çözüm önerileri. Flora 2002;7(3):142-56.
88. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twenty-first Informational Supplement, CLSI Document M100-S20, CLSI, Wayne PA (2011).
89. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). Clin Microbiol Infect 2000;6:460-3.
90. Leblebicioğlu H. GSBL'lerin klinik önemi ve tedavi yaklaşımları. Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ.(Editörler). Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar; genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar'da. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; 30-4.
91. Pullukçu H. Çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonları: Tedavi ve yaşanan güçlükler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2013;17(1):94-101.
92. Uzun A, Gülen D, Tanrıverdi Y, Kaya AD. Fosfomisin ve bazı antimikrobiyal ajanların üriner *Escherichia coli* izolatlarına in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 2012; 25(2): 77-80.
93. Azap ÖK, Arslan H, Şerefhanoglu K, Çolakoğlu Ş, Erdoğan H, Timurkaynak H et all. Risk factors for extended-spectrum b-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 147–51.
94. Arslan H, Azap ÖK, Ergönül Ö, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 56, 914–8.
95. Briongos-Figuero LS, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil González M, Gómez-Nieto A, Palacios-Martín T, et all. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum betalactamase (ESBL)-producing enterobacteria. Int J Clin Pract 2012; 66(9): 891–6.
96. Lee DS, Lee CB, Lee SJ. Prevalence and risk factors for extended spectrum Beta-lactamase-producing uropathogens in patients with urinary tract infection. Korean J Urol. 2010;51(7):492-7.
97. Ena J, Arjona F, Martínez-Peinado C, Lopez-Perezagua Mdel M, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. Urology. 2006;68(6):1169-74.
98. Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24(1):17-22.
99. Tigen ET, Mülazımoğlu L. Toplum Kökenli İnfeksiyonlarda Genişlemiş Spektrumlu β Laktamazlar ve Klinik Önemi. Klimik Dergisi 2012; 25(3): 94-8.

100. Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, Hendrix MG, Buiting AG, Petit PL, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Aug;46(2):223-8.
101. Yaşar KK, Pehlivanoglu F, Şengöz G. Alternatif Tedavi Seçeneği Olarak Fosfomisin'in Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen GSBL Pozitif *Escherichia coli* Suşlarına Etkinliği. *Ankem Derg* 2011;25(1):12-6.
102. Executive summary: 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;52:561-4.
103. Pullukçu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Jan;29(1):62-5.
104. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with Fosfomycin for Treatment of Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;56(11):5744-8
105. Taşbakan MI, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012;40: 554-6
106. Tamayo J, Orden B, Cacho J, Cuadros J, Gómez-Garcés JL, Alós JJ. Activity of ertapenem and other antimicrobials against ESBL-producing enterobacteria isolated from urine in patients from Madrid. *Rev Esp Quimioterap* 2007;20(3): 334-8.
107. Bazaz R, Chapman ALN, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1510-3.
108. Park SH, Choi SM, Chang YK, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2848-56.
109. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á. Extended-Spectrum Beta Lactamases—Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis.* 2012 Jan 15;54(2):167-74.
110. Bean DC, Krahe D, Wareham DW. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005 – 2006. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2008, 7(13):1-4
111. Demirtürk N, Demirdal T, Eldemir H, İnce R, Altındış M. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* (2005) 35: 275-8.

8. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Toplum ve Hastane Kökenli Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Mikroorganizmalarla Oluşan Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Tedavi Yaklaşımları

Dr. Eda Karadoğan

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Uzmanlık Tezi/ Konya, 2015

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) hekimlerin en sık karşılaştıkları enfeksiyonlardır. Son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten mikroorganizmalar sadece hastane kökenli ÜSE'den değil aynı zamanda toplum kökenli ÜSE'den de sorumlu olmaktadır. Bu çalışmada GSBL üreten mikroorganizmaların oluşturduğu toplum ve hastane kökenli ÜSE'de risk faktörleri, ayaktan ve yatan hastalarda farklı tedavi yaklaşımlarının değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 1 Ocak 2012 -31 Aralık 2013 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Poliklinik ve Klinikleri'nde GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE nedeniyle takip edilen 200 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

GSBL üreten mikroorganizma ile oluşan 200 ÜSE'nin 108'inin (%54) toplum kökenli, 92'sinin (%46) hastane kökenli olduğu tespit edildi. Hastane ve toplum kökenli enfeksiyonu olan hastalarda en sık komplike ÜSE görüldüğü tespit edildi (sırasıyla %89.13- %72.22). Hastane kökenli enfeksiyonlarda komplike ÜSE toplum kökenli enfeksiyonlara göre daha sık bulundu ($p=0.004$). Toplum kökenli enfeksiyonlarda ise akut komplike olmayan piyelonefrit ve basit sistit hastane kökenli enfeksiyonu olanlara göre daha sık bulundu (p değerleri sırasıyla 0.001, 0.012).

Toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık fosfomisin + nitrofurantoin kullanıldığı, hastane kökenli enfeksiyonlarda en sık ertapenem kullanıldığı tespit edildi. Hastane kökenli enfeksiyonlarda imipenem kullanımı toplum kökenli enfeksiyonlara göre daha sık bulundu. ($p= 0.001$) Toplum kökenli enfeksiyonlarda ise fosfomisin + nitrofurantoin kullanımı daha sık bulundu. ($p=0.003$) Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre duyarlı olgularda kinolon grubu antibiyotikler ve piperasilin tazobaktamın da kullanıldığı tespit edildi. Toplum ve hastane kökenli enfeksiyonlarda etkenlerin sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılık oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Alta yatan hastalık varlığı, son 1 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü, hastanede yatış öyküsü ve üriner kateterizasyon GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE için öne çıkan risk faktörleri olarak bulundu. Bu enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olarak karbapenemlerin tercih edildiği görüldü. Klinik ve laboratuvar bulgulara göre ayaktan tedavi verilmesi planlanan hastalarda fosfomisin + nitrofurantoin kombinasyonu GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ÜSE'lerin ayaktan tedavisi için iyi bir alternatif olarak tespit edildi.

Anahtar kelimeler: İdrar, GSBL, toplum, hastane

SUMMARY

T.C.

SELÇUK UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

Risk Factors and Treatment Approaches for Urinary Tract Infections Caused by Community and Hospital Acquired Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Producing Microorganisms

Dr. Eda Karadoğan

Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Konya, 2015

Urinary tract infections (UTI) are the most common infections encountered by physicians. In recent years, Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing microorganisms are responsible not only for healthcare-associated but also for community-acquired UTI. The aim of this study is to evaluate the risk factors of community acquired and healthcare associated UTI caused by ESBL producing microorganisms and treatment options in outpatients and inpatients.

In this study 200 patients with ÜSE caused by ESBL producing microorganisms were followed up on the date 1 January 2012 between 31 December 2013 at Selcuk University Faculty of Medicine Hospital Polyclinic and Clinics were evaluated retrospectively.

A total of 200 patients were studied, of whom 108 (54%) had community-acquired and 92 (46%) had healthcare associated UTI. Complicated UTI was the most common clinical status both in community acquired and healthcare associated UTI (respectively 89.13%- 72.22%). Complicated UTI was more frequent in healthcare associated UTI than community-acquired UTI ($p=0.004$). Cystitis and acute uncomplicated pyelonephritis were more frequent in community-acquired UTI than healthcare associated UTI (p value respectively 0.001, 0.012).

Nitrofurantoin + fosfomycin were the most most commonly used antibiotics in community acquired UTI treatment and ertapenem was in healthcare associated UTI. İmipenem was more used in healthcare associated UTI than community-acquired UTI ($p= 0.001$). Nitrofurantoin + fosfomycin were more used in community-acquired UTI than healthcare associated UTI ($p= 0.003$). Quinolones and piperacillin tazobactam are also used in sensitive cases according to the antibiotic susceptibility test. In compared susceptibility rates to commonly used antibiotics in community-acquired and healthcare associated UTI there was no statistically significant difference.

The presence of underlying disease, history of antibiotic use in the past month, hospital admission in the last 6 months and urinary catheterization were the risk factors in healthcare associated UTI caused by ESBL producing microorganisms. Carbapenems were seen the first choice in the treatment of these infections. According to clinical and laboratory findings, combination of nitrofurantoin + fosfomycin was a good alternative for the treatment of outpatients with UTI caused by ESBL producing microorganisms.

Keywords: Urine, ESBL, community, hospital

9. EKLER

Ek 1: GSBL Üreten Mikroorganizmalarla Gelişen ÜSE Hasta Takip Formu

Adı Soyadı:		Tedavi başlama tarihi:	
Cinsiyet:		TC kimlik no:	
Yaş:		Telefon:	
Adres:			
Poliklinik hastası		Yatan hasta	
Başvurduğu poliklinik:		Başvurduğu poliklinik:	
Başvuru tarihi:		Başvuru tarihi:	

Tanı; (Akut komplike olmayan basit sistit, , akut komplike olmayan piyelonfrit komplike ÜSE, tekrarlayan ÜSE, asemptomatik bakteriüri, ürosepsis)	
Altta yatan hastalıklar:	
Önceden ESBL(+) ÜSİ geçirme öyküsü (varsa kaç kez ve kullanılan antibiyotik(ler):	
Yoğun bakımda yatış öyküsü (varsa ÜSİ yoğun bakımda izlenirken mi gelişmiş):	
Antibiyotik kullanım öyküsü (varsa adı ve hangi nedenle kullandığı):	
Hastane enfeksiyonu/toplum kökenli:	
Hastaneye yatış öyküsü	
Sonda varlığı (daimi veya süresi):	
İdrar kültürü sonucu:	

Ek 1: GSBL Üreten Mikroorganizmalarla Gelişen ÜSE Hasta Takip Formu (Devam)

Varsa kan ve diğer kültür sonuçları:	
Verilen tedavi:	
Tedavi süresi:	
Kontrol idrar kültürü sonucu:	
Tedavi sonrası idrar kültürü sonucu:	
CRP: PCT: Sedim: Wbc: Hgb: Üre: Cr:	AST: ALT: TİT:

10. ÖZGEÇMİŞ

Eda Karadoğan 17.12.1985 tarihinde Antalya'nın Manavgat ilçesinde doğdu. İlkokulu Antalya Manavgat Milli Egemenlik İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi Antalya Manavgat Anadolu Lisesi'nde okudu. Tıp eğitimine 2003 yılında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladı. Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.'de uzmanlık eğitimini tamamladı. On beş Ocak 2012'de Şenol Karadoğan ile evlendi. Deniz isminde bir kızı var.