



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETEN
ESCHERİCHIA COLI' NİN NEDEN OLDUĞU TOPLUM KÖKENLİ
ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çiğdem TÖRÜNER İNELİ

Antalya, 2014



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETEN
ESCHERİCHİA COLİ' NİN NEDEN OLDUĞU TOPLUM KÖKENLİ
ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çiğdem TÖRÜNER İNELİ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ata Nevzat YALÇIN

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

“GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETEN ESCHERİCHİA COLİ’NİN NEDEN OLDUĞU TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ” konusunu öneren, araştırmayı yöneten ve çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Prof.Dr. Ata Nevzat YALÇIN’a, tezime katkılarından dolayı Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Prof.Dr. M.Dilare ÖĞÜNÇ’e, uzmanlık eğitimim her aşamasında gösterdiği destek ve yardımlarından dolayı sayın hocam Prof.Dr. Latife MAMIKOĞLU’na ve çalışmalarımda bana yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; sayın Prof.Dr. Filiz GÜNSEREN’e, sayın Prof.Dr. Dilara İNAN’a, sayın Doç.Dr. Özge TURHAN’a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde önemli pay sahibi olan değerli anneme ve babama, desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen eşim Bekir Urağan İNELİ ve sevgili kızlarım Gökçe ve Tuğçe’ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Beta-Laktam Antibiyotikler	4
2.1.1. Penisilinler	4
2.1.2. Sefalosporinler	6
2.1.3. Monobaktamlar	7
2.1.4. Karbapenemler	7
2.2. Beta-Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları	9
2.2.1. Hücre içinde B-Laktam antibiyotiğin konsantrasyonunun azalması	9
2.2.2. Hedef bölgesinde (PBP) değişim	10
2.2.3. B-Laktam antibiyotiğin parçalanması (B-Laktamaz üretimi)	10
2.3. Beta-Laktamazlar	11
2.3.1. Beta-Laktamazların isimlendirmesi	11
2.3.2. Beta-Laktamazların sınıflandırılması	12
2.4. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar	16
2.5. GSBL'lerin Laboratuvarı Saptanması	20
2.6. GSBL Epidemiyolojisi	23
2.7. GSBL Klinik Önemi	24
2.8. GSBL İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları	25
2.8.1. Tanısı	26
2.8.2. Sınıflandırma	26
2.8.3. Etken ajanlar	27
2.8.4. Patogenez	27
2.8.5. Risk faktörleri	28
2.9. Tedavi	30

Sayfa :

3. MATERYAL VE METOD	32
3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması ve Veri Toplama	32
3.2. Mikrobiyolojik Çalışma	34
3.2.1. GSBL pozitif suşların tespiti	35
3.3. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. E. Coli Üreme ve Direnç Özellikleri	38
4.2. Hastaların GSBL Pozitif <i>E. coli</i> Etken ÜSİ'ye Neden Olabilecek Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmeleri	39
4.3. Çoklu Değişken Analizinin Sonuçları	41
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	48
7. ÖZET	49
8. ABSTRACT	51
9. KAYNAKLAR	53
10. EKLER	63
Ek 1. Hasta Formu	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CAZ	: Cefotaxim
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CRO	: Ceftriaxon
CTX	: Cefotaxim
DHP-1	: Dehidropeptidaz- 1
DM	: Diabetes Mellitus
EARSS	: European Antimicrobial Resistance Surveillance System
GSBL	: Extended Spectrum Beta Lactamase
EUCAST	: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
IRT	: İnhibitör Dirençli Beta-Laktamaz
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
MHA	: Mueller-Hinton Agar
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MYSTIC	: Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standarts
NHSN	: National Healthcare Safety Network
OMP	: Outer Membran Protein
PBP	: Penisilin Bağlayıcı Protein
TEST	: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Beta laktam antibiyotikler	4
2.2. Gram-negatif bakterilerde beta-laktamlara direnç	9
2.3. Çift disk sinerji yöntemi	21
2.4. E test ile GSBL tayini	22
2.5. Avrupa ülkelerinde bakteremilerde GSBL üreten <i>E. coli</i> prevelansını 2001 ve 2004 yıllarında gösteren harita	23
2.6. GSBL üreten E.coli salgını	24
2.7. E.coli patogenezi	28

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Bakteriyel beta-laktamazlar için sınıflama şeması	13
2.2. GSBL pozitif infeksiyonların dağılımı	25
3.1. Charlson Komorbidite İndeksi Parametreleri	34
4.1. Demografik ve klinik özellikler	37
4.2. Kontrol grubunda E.coli şuşlarının antibiyotiklere karşı direnç durumu	38
4.3. GSBL pozitif E.coli şuşlarının antibiyotiklere karşı direnç durumu	38
4.4. Üropatojenik Escherichia coli izolatlarının antimikrobiyal ajanlara karşı direnç oranları	40
4.5. GSBL pozitif <i>E. coli</i> 'nin etken olduğu ÜSİ'ye neden olabilecek risk faktörleri açısından değerlendirilmeleri	41

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Hastane ve toplum kökenli infeksiyonlarda etken olarak önemli rol oynayan Gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç giderek artmaktadır. Dirence neden olan mekanizmalar içinde bakteri türlerinin β -laktam antibiyotikleri hidrolize ederek inaktif hale getiren β -laktamaz enzim üretimi önemli bir rol oynamaktadır. β -laktam antibiyotiklerin tüm dünyada yaygın bir biçimde kullanılmaya başlanmasıyla birçok β -laktamaz ortaya çıkmıştır. Genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL) bu enzimlerin önemli bir kısmını oluşturur. GSBL enzimleri Gram-negatif basiller tarafından oluşturulan ve oksimino grup içeren antibiyotikleri hidrolize edebilen β -laktamazdır (1).

1983'den itibaren 300'e yakın GSBL tipi tayin edilmiştir (2). Bu tipler daha çok içerdikleri aminoasid sekanslarına göre adlandırılmıştır. TEM ve SHV enzim aileleri bu grupta en büyük rolü oynamaktadırlar. Ancak kromozomal gen modifikasyonu yaparak β -laktamaz üreten CTX-M tipi de son yıllarda hızla yayılmaktadır (3). TEM ve SHV ailelerinin aksine CTX-M ailesi daha çok toplum kökenli suşlardan izole edilmektedir (4,5).

GSBL üreten mikroorganizmalar tüm dünyada hastane kökenli infeksiyonların en önemli nedenidir (6). Ancak son on yılda toplum kökenli infeksiyonlarda da sıklıkla tespit edilmeye başlanmıştır. Bu tür infeksiyonların çoğunluğunu da GSBL pozitif *Escherichia coli* (*E. coli*)'nin etken olduğu üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) oluşturmaktadır (7). Bunu bakterimi ve karın-içi infeksiyonlar takip etmektedir (8). GSBL pozitif mikroorganizmaların toplum kökenli ÜSİ'lerde sıklığının artması ampirik oral tedavi seçeneklerini sınırlandırmakta, uygun olmayan tedavi seçenekleriyle maliyeti artırmakta ve hatta ölümcül bakteremilere neden olmaktadır. Bu infeksiyonlarda etkilenen grubun daha çok altta yatan risk faktörleri olan hastalar olduğu görülmüştür.

Bu risk faktörleri;

- > 65 yaş
- Kadın olmak
- Eşlik eden üriner sistem anormalliği
- Immüsupresif tedavi alıyor olmak
- Eşlik eden komorbidite varlığı ve çokluğu
- Son üç ay içerisinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmış olmak
- Hastanede yatış hikayesi
- Bakımevinde yaşama hikayesi
- Ayaktan tedavi programında olmak
- Cerrahi operasyon ya da ayaktan ürolojik girişim hikayesi olarak tespit edilmiştir (9-11).

GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin sıklığı coğrafi alanlara, hastanenin hizmet verdiği etkinliklere, populasyonun yaşı ve hastalardaki eşlik eden hususlara bağlı olarak değişmektedir. GSBL üreten mikroorganizmaların yol açtığı infeksiyonların sağaltımında yaşanan değişik sorunlar mortalite oranlarının artmasına da doğrudan etkili olmaktadır. Özellikle sağaltımın başlangıcında uygun olmayan antibiyotik kullanımının uygun olanlara göre önemli ölçüde mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (10).

Genel popülasyonda hastane dışında gelişen infeksiyonlarda GSBL üreten *E. coli*'nin etken olduğu infeksiyonların sıklığı bilinmemektedir. Dünyada direnç paterni açısından coğrafik değişiklikler de mevcuttur. Türkiye'den yapılan çalışmalarda da CTX-M direncinin sık görülmeye başlandığı gösterilmiştir (12).

Bu çalışma ile Akdeniz Üniversitesi Hastanesi erişkin polikliniklerinde ÜSİ tanısı ve tedavisi almış hastalarda GSBL pozitif *E. coli* sıklığının ve direnç gelişiminde rol oynayabilecek risk faktörlerinin tayininin tespiti hedeflenmiştir. Ayrıca *E. coli* suşlarında ki β -laktamaz tiplerini tespit ederek risk faktörleri ile olan ilişkilerinin bulunması ve birbiri içindeki epidemiyolojik farkların tespit edilmesi; bulgular ışığında dirençli ÜSİ'lerde tedavi olanaklarının gözden geçirilmesi hedeflenmiştir.

Çalışma sonuçları ışığında;

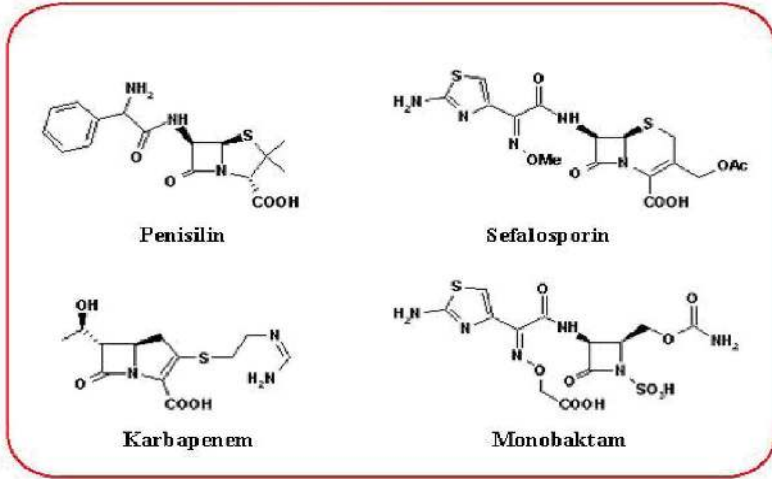
1. Ülkemizde bu konuda yeterli veri yoktur ve bu tür infeksiyonların sıklığı belirlenecektir.
2. Ülkemizde bu infeksiyonlara yönelik risk faktörleri belirlenecektir.
3. Belirlenen risk faktörleri sayesinde bu infeksiyonların önlenmesi sağlanabilecektir.
4. Bu risk faktörleri olan hastalarda kültür alınmadan, ampirik tedavi başlanması konusunda ilgili hekimler uyarılarak uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenmesi sağlanabilecektir.
5. Uygunsuz antibiyotik tedavisinin neden olduğu sekonder infeksiyonlar da önlenerek hastaneye yatışlarda, maliyette ve hatta mortalitede azalma sağlanabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beta Laktam Antibiyotikler

Beta-laktam ajanlar kimyasal yapılarında ortak bir beta-laktam halkası taşıyan ve hücre duvar sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren geniş bir antibiyotik grubudur (13).

Beta-laktam antibiyotikler hücre duvar sentezinin transpeptidasyon basamağında görev alan transpeptidaz ve karboksipeptidazlara bağlanarak etki eder. Beta-laktam antibiyotiklerin etki mekanizması moleküler benzerlik temeline dayanır. Penisilin ve sefalosporinlerin moleküler yapısı, peptidoglikan zincirindeki pentapeptidlerin terminalinde yer alan D-alanil D-alanin'e yapısal benzerlik gösterir. Bu nedenle, PBP'ler beta-laktam ajanlarla bağlanırlar. Oluşan açıl enzim türevi, su moleküllerinin aktif bölgeye uzaklığı nedeniyle birbirinden ayrılamaz ve enzim inhibe olur. Bunun sonucunda peptidoglikan zincirinin sentezi durur ve otolizinlerin devreye girmesiyle hücre ölümü gerçekleşir (13). Beta-laktam antibiyotikler başlıca 5 grupta toplanırlar: Penisilinler, Sefalosporinler, Monobaktamlar, Karbapenemler, Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanat, sulbaktam, tazobaktam) (13).



Şekil 2.1. Beta laktam antibiyotikler (14).

2.1.1. Penisilinler

Penisilinlerin temel yapısı, bir tiazolidin halkası, bir beta-laktam halkası ve bir yan zincirden oluşmaktadır (6 amino penisiloyik asit).

Doğal Penisilinler: Penisilin G, Prokain Penisilin G, Kristalize Penisilin G, Benzatin Penisilin G, Penisilin V (Fenoksi Metil Penisilin).

Penisilinaza Dayanıklı Penisilinler: Metisilin, Nafsilin, İzaksazolil Penisilin (Kloksasilin, Dikloksasilin, Flukloksasilin, Oksasilin).

Aminopenisilinler: Ampisilin, Amoksisilin, Bakampisilin, Siklasilin, Episilin, Pivampisilin.

Pseudomonaslara Etkili Penisilinler: Karbenisilin, İndanil Karbenisilin (Korindasilin), Tikarsilin.

Geniş Spektrumlu Pseudomonaslara Etkili Penisilinler: Azlosilin, Mezlosilin, Piperasilin.

Beta-Laktam İnhibitörlü Kombine Penisilinler: Ampisilin/Sulbaktam, Sefoperazon/Sulbaktam, Amoksisilin/Klavulonat, Tikarsilin/Klavulonat, Piperasilin/Tazobaktam.

Doğal penisilinler ve penisilinaza dayanıklı penisilinler gram-pozitif bakterilere etkilidirler. Aminopenisilinlerin etki spektrumu Penisilin G'ye benzer ve kendi üyeleri arasında etkinlik açısından bir fark yoktur. Her ne kadar insan florasında yer alan çoğu *E. coli*, aminopenisilinlere duyarlı ise de hastane kökenlerinde plazmidlerle yayılan direnç yaygındır. *Shigella sonnei*, *Salmonella typhi* dahil çoğu salmonellalar beta-laktamaza bağlı direnç gösterirler. Ayrıca *Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* türleri ve *Bacteriodes fragilis*'lerin çoğu penisilinlerin bu sınıfına dirençlidir. Çünkü tüm aminopenisilinler gram negatif ve gram-pozitif bakterilerin beta-laktamaz enzimlerine duyarlıdır.

Bugün için gram negatif basil infeksiyonlarında aminopenisilinler ampirik olarak seçilmemelidir (15).

Pseudomonaslara etkili penisilinler, *P. aeruginosa*'yı da içine alan pek çok aerob gram negatif basile etkili olan ilaçlardır. Piperasilin ve azlosilin şu anda Pseudomonaslara en etkili penisilinlerdir. Hepsinin gram-pozitif bakterilere etkinlikleri, penisilin G ve aminopenisilinlerden daha azdır. Bu grup penisilin türevleri beta-laktamazlara dirençli değildir (15).

Son yıllarda klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin gibi penisilin türevlerinin aynı preparat içinde birleştirilmesi ile beta-laktamaz salgılayan bakterileri de etki spektrumu içine alan beta-laktamaz inhibitörlü kombine

penisilinler geliştirilmiştir. Ancak bu kombine preparatlardaki beta-laktamaz inhibitörleri, tüm beta-laktamazları inhibe edemezler. Bu ilaçlar genellikle *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Bacteriodes*, *Klebsiella* türleri ve *E. coli*'nin TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 beta-laktamazlarını inhibe ederler (15).

2.1.2. Sefalosporinler

Beta-laktam halkası yanında penisilindeki beş üyeli tiazolidin halkası yerine sefalosporinlerde altı üyeli bir dihidrotiazin halkası bulunur.

Dihidrotiazin halkasında fazladan bulunan karbon atomu 3. pozisyonunda da yeni yan dalların ilavesi ile daha değişik ve çok sayıda sefalosporinler elde edilmesine olanak sağlamıştır. Kronolojik esasa dayanan ve bakterilere karşı etki spektrumundaki gelişmeyi de yansıtması yönünden pratik değeri olan bir sınıflandırma şu şekildedir (16).

Birinci Kuşak Sefalosporinler: Sefalotin, Sefazolin, Sefalekssin, Sefapirin, Sefradin, Sefadroksil.

İkinci Kuşak Sefalosporinler: Sefuroksim, Sefamandol, Sefonisid, Sefonarid, Sefaklor.

Sefamisinler: Sefmetazol, Sefotetan, Sefoksitin.

Üçüncü Kuşak Sefalosporinler: Sefotaksim, Seftizoksim, Sefoperazon, Seftriakson, Moksolaktam, Seftazidim, Sefdinir, Sefditoren, Sefiksim, Sefpodoksim.

Dördüncü Kuşak Sefalosporinler: Sefepim, Sefpirom.

MRSA etkili Sefalosporinler: Seftarolin, seftobiprol (16).

Parenteral Uygulanan 1. Kuşak Sefalosporinlerin Etkinlikleri Birbirine Benzerdir.

Yalnızca sefazolinin stafilokoklara etkinliği biraz daha az, gram negatif etkinliği diğer 1. kuşak üyelerine göre biraz daha fazladır. Birinci kuşak sefalosporinlerden herhangi birisi in vitro antibiyotik duyarlılık testinde diğerlerinin yerine kullanılabilir.

İkinci kuşak sefalosporinler, 1. kuşağa göre stafilokok ve streptokoklara daha az, gram negatif basillere ve anaeroblara daha fazla etkilidir. Sefoksitin, gram negatif basillerin ürettiği bazı beta-laktamazlara dirençlidir ve bazı Enterobacteriaceae'lar tarafından üretilen beta-laktamazların oldukça etkili indükleyicisidir (16).

Üçüncü kuşak sefalosporinler gram negatif basillere karşı yaygın olarak kullanılan sefalosporinlerdir. *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, indol pozitif *Proteus*, *Providencia* ve *Serratia*'ya karşı etkilidirler. İkinci kuşaktakilerden klinik yönden en önemli farkları, *P. aeruginosa* kökenlerine de etkili olmaları ve diğer gram negatif basillere ve *Neisseria* türlerine karşı daha güçlü etkinlik göstermeleridir. Gram-pozitif koklara özellikle *S. aureus*'a karşı etkileri 1. kuşağa oranla çok zayıftır. Anaeroblara karşı etkileri değişik derecededir. Beyin omurilik sıvısına geçişleri 1. kuşağa göre iyidir (17).

Beşinci grup MRSA etkili sefalosporinlerdir. *Streptococcus pneumoniae* ve *Enterococcus faecalis*'e etkilidir. Gram negatif etkinlikleri üçüncü kuşak sefalosporinlere benzerdir (16).

2.1.3. Monobaktamlar

Aztreonam ilk sentetik monobaktam antibiyotiktir. Beta-laktam halkasına birleşik bir başka halka içermemelerinden dolayı penisilin ve sefalosporinlerden ayrılırlar. Aztreonam, gram negatif bakterilerde PBP 3'e bağlanarak duvar sentezini bozar. Gram-pozitif bakterilerin PBP'sine bağlanamaz. Anaerob bakterilerin PBP'sine de düşük affinite gösterir. Bu yüzden etki alanı gram negatif aerob bakteriler ile sınırlıdır.

Aztreonam, parenteral uygulamadan sonra dokulara ve vücut sıvılarına çok iyi dağılır. *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* gibi sık rastlanan gram negatif patojenlere etkilidir (13).

2.1.4. Karbapenemler

Sefalosporinlerdeki bir çift bağ içeren beş üyeli halka yapısında bir metilenin yerine bir sülfürün geçmesiyle diğer beta-laktam ajanlardan ayrılır. Karbapenemler *Streptomyces cattleya* tarafından üretilen bir bileşik olan tienamisin türevleridir. Beta-laktamların en geniş spektrumlu grubudur. Mikobakteriler, hücre duvarından yoksun organizmalar ve nadir nonfermentatifler ve *Aeromonas* dışında hemen her bakteriyel patojene etkilidir. Karbapenemler çok geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye ve klinikte gözlenen birçok beta-laktamaza karşı stabiliteye sahiptir. GSBL ve AmpC enzimini fazla miktarda üreten gram negatif bakterilere karşı etkinliklerini korurlar (18). Ancak sınıf B metallo-beta-laktamazlar dahil,

karbapenemazlar bu antibiyotikleri hidroliz edebilmektedir. Çok geniş etki spektrumu, iyi klinik etkinliği, uygun güvenlik profili ile karbapenemler, ağır infeksiyonların başlangıç tedavisinde ilk tercih edilecek olan antibiyotikler içinde oldukça değerlidir (19). Karbapenemler üç grupta sınıflandırılmışlardır.

Grup 1 karbapenemler: Nonfermentatif gram negatif çomaklar üzerine kısıtlı etkili, genellikle toplum kökenli infeksiyonlarda etkili olan karbapenemler (örneğin, ertapenem).

Grup 2 karbapenemler: Nonfermentatif gram negatif çomaklar üzerine de etkili özellikle hastane kökenli infeksiyonlarda etkili olan karbapenemler (örneğin, imipenem ve meropenem).

Grup 3 karbapenemler: Mevcut etkilerine ek olarak özellikle MRSA kökenlerine de etkili olan karbapenemler (örneğin, razupenem).

Bu karbapenemlerden başka henüz geniş kullanım alanı bulmamış, örneğin sadece Japonya ve Kore’de ruhsat almış biapenem, panipenem gibi karbapenem üyeleri de vardır.

Ertapenem kimyasal yapısı 1- β -metil karbapenem olan bir karbapenemdir. İntravenöz veya intramusküler kullanıma uygun bir ilaçtır. Ertapenem böbrekler yoluyla atılmaktadır. Antibakteriyel spektrumu aerop-anaerop, gram negatif ve gram pozitifler olmak üzere çok geniştir. Ancak meropenem, imipenem ve özellikle doripenemin aksine *P. aeruginosa* başta olmak üzere *Pseudomonas*’lar *Acinetobacter*’ler üzerine etkisi çok sınırlıdır. Ertapeneme en temel direnç yöntemi azalmış birikim ile birlikte periplazmik boşluktaki beta-laktamaz hidrolizidir (16).

İmipenemin böbrekte enzimatik yıkıma uğraması ve metabolitinin nefrotoksik olmasından dolayı tek başına kullanılamaz. Bir dehidropeptidaz-1 (DHP-1) inhibitörü olan silastatin ile 1/1 oranında birleştirilerek pazarlanmaktadır. Silastatin sodyum, DHP-1’in kompetitif, reversibl ve özgül inhibitörüdür. Silastatinin antibakteriyel etkinliği ya da beta-laktamazlar üzerine etkisi yoktur. İmipenemin etkisini antagonize etmez (20).

Meropenem ise imipenemin aksine insan böbrek dehidropeptidaz I (DHP-1) enzimine karşı çok yüksek stabilite gösteren bir karbapenemdir. Klinik olarak önemli olan hemen tüm aerobik ve anaerobik bakterilere karşı son derece etkilidir. PBP 2, hem imipenemin hem de meropenemin başlıca hedefidir. Ancak meropenem, *P. aeruginosa* ve *E. coli*’nin PBP 2 ve 3’üne daha büyük bir afinite gösterir (13).

Meropenem, stafilokoklara ait enzimler ve gram negatif bakterilerdeki karbapenemazlar hariç diğer tüm beta-laktamazların hidrolizine karşı dayanıklıdır. Karbapenemlerden imipenem, gram-pozitif organizmalara karşı daha etkili gözükürken meropenem, gram negatiflere özellikle de *P. aeruginosa*'ya daha etkilidir (21,22).

Doripenemin antibakteriyel etkisi ertapenemden daha çok imipenem ve meropeneme benzerdir (16).

2.2. Beta-Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

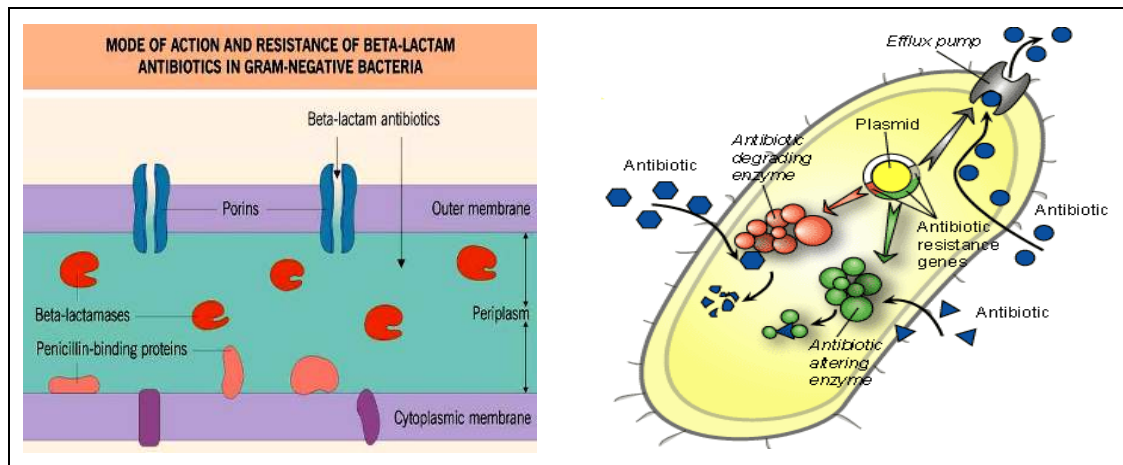
Beta-laktam antibiyotiklere karşı başlıca üç yolla direnç gelişir:

2.2.1. Hücre içinde B-Laktam antibiyotiğin konsantrasyonunun azalması

a) Girişinin Kısıtlanması (Porin Kaybı)

b) Dışarı Atılması (Efflux Mekanizması)

Hücre zarının geçirgenliğinin azalması gram negatif bakteriler için özellikle önem taşır. Bu bakterilerin membranları gram-pozitif bakterilerin membranlarına nazaran daha komplike bir yapıya sahiptir. Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotikler, dış membrandaki 'Outer Membrane Protein (OMP)' adı verilen porlar yolu ile hücreye girmektedir. *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarının %25'inde imipenem tedavisi sırasında çıkan direnç, mutasyon sonucu Opr D proteininin (D2 porini) kaybına bağlıdır (16).



Şekil 2.2. Gram-negatif bakterilerde beta-laktamlara direnç (23).

2.2.2. Hedef bölgesinde (PBP) değişim

- a) Mevcut PBP'lerin Değiştirilmesi
 - i) Mozaik PBP Yaratılması
 - ii) PBP Genlerinin Mutasyonu
- b) Yeni PBP'lerin Dışardan Alınması.

N. gonorrhoeae, *N. meningitidis*, *H. influenzae* ve *S. pneumoniae*'da gözlenen penisilin direnci ve metisiline dirençli *S. aureus*'da gözlenen direnç PBP'lerdeki değişiklikler ile oluşmaktadır (21). Bu tür direnç gram negatif bakterilerde nadirdir (13,16).

2.2.3. B-Laktam antibiyotiğin parçalanması (B-Laktamaz üretimi)

- a) B-Laktamaz Üretiminin Artması
 - i) Daha Etkili Promoter Kazanımı
 - a) Mevcut Promoterın Mutasyonu
 - b) Yeni Bir Promoter Alınması
 - ii) Üretim Kontrol Mekanizmasının Bozulması (Mutasyon)
- b) B-Laktamaz Yapısının Modifikasyonu (Mutasyon)
- c) Farklı Spektrumlu Yeni B-Laktamazların Alınması

Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasındaki siklik amid bağlarını parçalayarak beta-laktam ajanların etkinliğini ortadan kaldıran enzimlerdir. Yapısal olarak PBP'lere benzerler. Beta-laktamazlar; gram-pozitif, gram negatif ve anaerob bakteriler tarafından sentezlenir. Gram-pozitif bakteriler arasında beta laktamaz üreten en önemli patojen stafilokoklardır (13). Gram negatif bakteriler, daha çok sayıda beta-laktamaz üretirler. Başta Enterobacteriaceae üyeleri olmak üzere gram negatif bakterilerin beta-laktam direncindeki en önemli mekanizma beta-laktamaz üretimidir (16).

2.3. Beta Laktamazlar

β -laktam antibiyotiklerin β -laktam halkasının amid bağı parçalayarak antibiyotikleri etkisiz hale getiren enzimlere β -laktamaz adı verilir. Bakteriler tarafından ya kromozomlar veya plazmidler ya da transpozon adı verilen transfer edilebilir genetik elemanlar aracılığı ile sentez edilirler. β -laktamaz enzimi ilk kez 1929 yılında Fleming tarafından tespit edilmiştir 1960'ların sonlarında ampisilin ve diğer aminopenisilinlere karşı *E. coli*'nin direnç geliştirmesi hastane infeksiyonlarında büyük bir problem oluşturmaya başlamıştır. Gram-negatif bakterilerde çok daha fazla çeşitte β -laktamaz bulunması ve plazmid kontrolünde sentezlenmesi, kısa sürede dirençte artışa yol açmıştır. Antibiyotik direnç tarihine bakıldığında ilk defa Anderson ve Datta 1965 yılında *Salmonella typhimurium*'da ampisilin direncini bildirmişlerdir (24). Bu direnç çok çabuk bir şekilde *E. coli* suşlarına yayılmış ve *E. coli*'de bu dirence neden olan β -laktamaza TEM adı verilmiştir. Gram-negatif basillerde ortaya çıkan β -laktamazlar 25 yıl boyunca birkaç çeşit ile sınırlı kalırken, 1978'den sonra pek çok yeni β -laktam antibiyotiğin (sefamisinler, karbapenemler, sulfonlar ve monobaktamlar) kullanıma girmesi ve tanımlama yöntemlerindeki gelişme ile birlikte β -laktamazların sayı ve çeşidinde hızlı bir artış gözlenmiştir. 1980'lerin başlarında Pitton tarafından *Klebsiella*'larda plazmid kaynaklı bir β -laktamaz tanımlanmış ve adına SHV-1 (sülfidril hiper variabl) denmiştir. 1983 yılında Almanya'da *K. pneumoniae* suşlarında, daha sonra diğer Enterobakter'lerde üçüncü kuşak sefalosporinleri de parçalayan plazmid kaynaklı bir β -laktamaz bulunmuştur. Bu yeni β -laktamaz *Klebsiella* spp.'lerde sık olarak bulunan SHV-1 β -laktamazından mutasyonla oluşan SHV-2 enzimi olarak adlandırılmıştır (24).

2.3.1. β -Laktamazların isimlendirilmesi

β -laktamazlar çeşitli şekillerde isimlendirilmiştir:

1. Etkiledikleri substratlara göre: CARB (karbenesilin), IMP (imipenem), OXA (oksasilin)
2. Biyokimyasal özelliklerine göre: SHV (sülfidril hiper variabl) (SHV enzimi: Sülfidril hiper variabl'ın kısaltılmış halidir. Ancak önceden sanıldığı gibi aktif bölgede sülfidril değil serin bulunmaktadır)
3. İlk izole edildikleri bakterilere göre: AER (*Aeromonas*), PSE (*Pseudomonas*)

4. İlk izole edildikleri suşlara göre: P99
5. İlk izole edildikleri hasta isimlerine göre: TEM (Temoniera), BIL (Bilal) gibi.
6. İlk izole edildikleri eyaletlere göre: OHIO
7. İlk izole edildikleri hastaneye göre: MIR (Miriau Hospital in Providence), DHA (Dhahran Hospital in Saudi Arabia)
8. Ayrıca lokalize oldukları genler ve ilk defa bulan kişiye göre de isimlendirilmişlerdir (25).

2.3.2. β -Laktamazların sınıflandırılması

Bugüne kadar en az 1000'e yakın B-laktamaz enzimi tanımlanmıştır (16).

1980'de Ambler tarafından moleküler yapılarına göre A, B, C, D olarak dört sınıfa ayrılmışlardır.

Sınıf A: Aktif bölgelerinde serin aminoasit taşıyan, penisilinleri hidroliz eden beta-laktamazlardır.

Sınıf B: Aktivite gösterebilmeleri için çinkoya bağlı tiyol grupları gerektiren metallobeta-laktamazlardır.

Sınıf C: Kromozomal AmpC geni tarafından kodlanması nedeniyle AmpC enzimler olarak da adlandırılan öncelikle sefalosporinazlardan oluşan enzimlerdir.

Sınıf D: Oksasilini hidroliz eden serin beta-laktamazlardır.

1995 yılında Bush, Jacoby ve Mederios, biyokimyasal özellikleri ve substrat profillerine göre β -laktamazları 4 gruba ayırmışlardır, 2009 yılında bu sınıflandırma güncellenmiştir 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 2.1). Bugün için en geçerli kabul edilen sınıflama budur (26).

Tablo 2.1. Bakteriyel beta-laktamazlar için sınıflama şeması (Bush, Jacoby 2009) (26).

B-J Grup 2009	B-J- M Grup 1995	Moleküler Sınıf	Substrat (Özellikle etkili olduğu)	İnhibisyon		Tanımlayıcı Özellik	Örnek Enzimler
				CA/TZB	EDT A		
1	1	C	Sefalosporin	Hayır	Hayır	Sefalosporin Hidrolizi > benzil penisilin sefamisinleri hidrolize eder	E.coli Ampc, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	Yok	C	Sefalosporin	Hayır	Hayır	CAZ ve diğer Oksimino Sefalosporin hidrolizi artmıştır	GC1,CM-37
2a	2a	A	Penisilinler	Evet	Hayır	Benzilpenisilin hidrolizi > Sefalosporin	PC1
2b	2b	A	Penisilinler, Birinci Kuşak Sefalosporinler	Evet	Hayır	Benzilpenisilin ve Sefalosporin hidrolizi eşit	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Genişlemiş Spektrumlu Sefalosporinler, Monobaktamlar	Evet	Hayır	Oksimino beta-laktamların (Seftazidim, sefotaksim, CRO, sefepim, aztreonam) hidrolizi artmıştır	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penisilinler	Hayır	Hayır	Klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktama direnç	TEM-30, SHV-10
2ber	Yok	A	Genişlemiş Spektrumlu Sefalosporinler, Monobaktamlar	Hayır	Hayır	Oksimino beta-laktamların hidrolizi artmıştır + klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktama direnç	TEM-50 (kompleks Mutant TEM enzimleri; CMT)
2c	2c	A	Karbenisilin	Evet	Hayır	Karbenisilin hidrolizi artmıştır	PSE-1, CARB-3
2ce	Yok	A	Karbenisilin, Sefepim	Evet	Hayır	Karbenisilin, sefepim, sefpirom hidrolizi artmıştır	RTG-4
2d	2d	D	Kloksasilin	Değişir	Hayır	Kloksasilin ve oksasilin hidrolizi artmıştır	OXA-1, OXA-10
2de	Yok	D	Genişlemiş Spektrumlu Sefalosporinler	Değişir	Hayır	Kloksasilin ve oksasilinin yanı sıra oksimino sefalosparin hidrolizi	OXA-11, OXA-15
2df	Yok	D	Karbapenemler	Değişir	Hayır	Kloksasilin ve oksasilinin yanı sıra karbapenem hidrolizi	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Genişlemiş Spektrumlu Sefalosporinler	Evet	Hayır	Sefalosporinleri hidrolize eder klavulanik asit ile inhibe olur	CepA
2f	2f	A	Karbapenemler	Değişir	Hayır	Karbapenemler, oksimino beta-laktamlar, sefamisinler	KPC-2,IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1,B3)	Karbapenemler	Hayır	Evet	Monobaktamlar hariç tüm beta-laktamlar	IMP-1,VIM-1, CcrA, NDM-1, B3:L1,CAU-1, Fez-1
3b	3	B (B2)	Karbapenemler	Hayır	Evet	Tercihan Karbapenem hidrolizi	Cph-A,Sfh-1
Yok	4	Bilinmiyor					

B-J: Bush-Jacoby, **B-J-M:** Bush-Jacoby- Mederios, **CA:** Klavulanik asit **TZB:** Tazobaktam, **CAZ:** Seftazidim, **CRO:** Seftriakson

Grup 1: Enterobacteriaceae üyeleri ve birkaç diğer organizmada kromozomlar üzerinde kodlanmış moleküler C sınıfına ait sefalosporinazlar vardır. Onlar benzilpenisilinlerden sefalosporinlere daha aktif ve genellikle klavulanik asit ve sefoksitin gibi sefamisinlere dirençlidir. Bunlar sınıf A sefalosporinazların aksine, aztreonam için yüksek afiniteye sahiptir. Birkaç istisnai durum, sefoksitin faaliyet eksikliği, klavulanat veya tazobaktam tarafından inhibisyon, ya da seftazidime direnç olmadan sefotaksim direnç üretimidir. *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia* ve *Pseudomonas aeruginosa* dahil birçok organizma AmpC ekspresyonu düşük olup β -laktamlara (amoksisilin, ampicilin, imipenem ve klavulanik asit) maruziyetle indüklenebilir. *Acinetobacter baumannii* ve *Escherichia coli* de dahil olmak üzere diğer organizmalarda indüksiyon sisteminin bir ya da daha fazla bileşeni eksiktir. Özellikle büyük miktarlarda üretildiği zaman konakta düşük β -laktam birikimi ile karbapenemlere direnç sağlayabilir (özellikle ertapenem) (28). Plazmid aracılı grup 1 enzimler CMY, ACT, DHA, FOX, MIR ve diğer aileler 1989 yılından beri bilinmektedir ancak plazmid aracılı alt 2be genişlemiş spektrumlu β -laktamazlardan (GSBL'ler) daha az yaygındır (26).

Yeni bir alt grubu 1e, enzime amino asit eklenmesi veya silinmesi sonucu olarak seftazidim ve diğer oksimin- β -laktamlara karşı daha yüksek aktiviteye sahip grup 1 türevleri çıkmıştır (27). Onlar geniş spektrumlu AmpC (ESAC) β -laktamazlar olarak adlandırılır ve *E. cloacae* GC1, plazmid aracılı CMY-10, CMY-19, CMY-37, ve diğerlerini içerir. *P. aeruginosa*'da imipeneme karşı artmış aktivite yakın zamanda tarif edilmiştir. Organizmada porin mutasyon varsa klinik olarak önemli direnç çoğunlukla vardır (26,28). **Grup 2:** En geniş kategoriyi oluşturan bu grup substrat profilindeki farklılık nedeniyle birkaç alt gruba ayrılmaktadır. Tüm moleküler sınıf olarak A ve D'de yer almaktadır. Bu beta-laktamazlar penisilinleri, sefalosporinleri, kloksasilini, karbenisilini, karbapenemleri ve monobaktamları hidroliz etmelerine göre 12 alt gruba ayrılırlar. 2b, 2be ve 2br alt grubunda bulunan TEM ve SHV grubu enzimler, sık soyutlanan türlerde yaygın olmaları ve plazmidlerce taşınmaları nedeniyle klinik açıdan önem taşımaktadırlar (26).

2a: Bu alt grupta penisilini hidrolize eden, klavulanik asit ve tazobaktam'a duyarlı enzimler bulunmaktadır. *S. aureus*'un enzimleri bu gruptadır. Bu enzimler çoğunlukla kromozomaldır bazı stafilokokkal penisilinazlar plazmid kökenlidir (26).

2b: Hem penisilin hem sefalosporinleri hidrolize eden, klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı beta-laktamazları içerirler. Plazmid kontrolündeki “geniş spektrumlu” TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimleri bu gruptadır. Bu enzimlere ampisilin, karbenisilin, tikarsilin, sefalotin gibi beta-laktam antibiyotiklere direnç oluşturmaları nedeniyle geniş spektrumlu denilmiştir. TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 beta-laktamazları Enterobacteriaceae ailesinde yaygın olarak bulunur (26).

2be: Oksimino beta-laktamlar ve monobaktamlar gibi antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucunda TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi ana enzimlerden 1-4 aminoasit değişikliği ile genişlemiş spektrumlu beta-laktamlara (seftazidim, seftriakson, sefotaksim veya aztreonam) da etki eden yeni TEM- ve SHV- enzimleri gelişmiştir (26). Bunlar grup 2be’de yer almakta ve genişlemiş-spektrumlu beta laktamaz (GSBL) olarak adlandırılmaktadır. Sefoksitin, sefotetan ve klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır. Özellikle *Klebsiella* ve *E. coli* suşlarında yaygındır. Bu grupta yer alan enzimlerden biri de PER-1 enzimidir. Bu enzim ilk kez Türkiye’den izole edilen bakteriyel suşlarda saptanmıştır (29, 30).

2br: Klavulanik asitten etkilenmeyen, geniş spektrumlu beta-laktamazlar bu gruba alınmıştır. TEM-30’dan TEM-36’ya kadar olan TEM enzimleri ve TRC-1 enzimi bu gruptadır (26).

2ber: TEM enzimleriyle kombine genişlemiş spektrumlu klavulanik asit inhibisyonuna dirençlidir (26).

2c: Bu grup içinde karbenisilini hidroliz eden, klavulanik asite duyarlı enzimler yer almaktadır (26).

2ce: Genişlemiş spektrum karbenisilinaz RTG-4 sefepim ve sefpiroma karşı aktivite gösterir (26).

2d: Bu grup, kloksasilini penisilinden daha hızlı hidroliz eden beta-laktamazları içermektedir. OXA enzimleri bu gruptadır. Bunlardan OXA-11 enzimi, Türkiye’de izole edilen bir suшта saptanmıştır (31). Klavulanik asit ve sulbaktama dirençlidirler. Grup 2’nin diğer alt gruplarında bulunan tüm enzimler, moleküler sınıf A’da yer alırken, sadece bu alt grup moleküler sınıf D’de yer alır.

2de: Bu grupta yer alan enzimler kloksasilin, oksasilin ve karbepenem dışındaki oksimino sefalosporinleri hidroliz ederler. Türkiye ve Fransa’da *P. aeruginosa* izolatlarında saptanmıştır (26).

2df: Bu yeni subgrup karbapenemleri hidroliz eden OXA enzimlerinde oluşur (26).

2e: Bu grupta yer alan beta-laktamazlar sefalosporinaz olmalarına karşın, grup 1'dekilerden farklı olarak klavulanik asitle inhibe olmaktadır (26).

2f: Karbapenemleri hidroliz etmekte, klavulanik asit ile inhibe olmaktadır (26).

Grup 3:

3a: B sınıfı olan bu B-laktamazlar, monobaktamlar hariç tüm B-laktamları ve karbapenemleri hidrolize ederler. Sıklıkla etki spektrumlarını genişletecek bir diğer enzimle birlikte üretilirler.

3b: Karbapenemleri hidroliz eder (26).

2.4. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar

Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde en önemli mekanizma beta-laktamaz üretimidir. Karbapenemler dâhil, her türde beta-laktam antibiyotik, günümüzde 1000'e yaklaşan değişik beta-laktamazlardan bir ya da daha fazlası tarafından hidrolize uğratılarak inaktif hale dönüştürülebilir. 1980'li yıllarda klinik kullanıma giren "geniş spektrumlu" sefalosporinlerin özellikle hastane kökenli gram-negatif infeksiyonlarda yaygın biçimde kullanımı bu antibiyotiklere karşı da bakterilerin etkili enzimler üretmelerine yol açmıştır. Direnç gelişen antibiyotikler içinde "oksimino aminotozil sefalosporinler" (sefotaksim, seftriakson, seftazidim) ve aztreonam başta gelmektedir. Bu antibiyotiklerin etki spektrumlarının genişliği nedeniyle bunların inaktivasyonuna yol açan beta laktamazlar da "genişletilmiş spektrumlu" ön adıyla adlandırılmışlardır (16)

İlk kez 1983 yılında Almanya'dan izole edilen bir *Klebsiella pneumoniae* suşunun oksimino-sefalosporinler olan sefotaksim, seftazidim ve seftriaksona direnç geliştirebildiğini ve bu direnç geninin transfer edilebildiği bildirilmiştir (32). Ülkemizde ise GSBL'ler 1992 yılından beri bildirilmektedir (13).

Ambler sınıflamasında grup A, D ve Bush sınıflamasında grup 2be, 2ber, 2de, 2e'de yer alan geniş spektrumlu B-laktamazlar, plazmid kontrolündeki enzimlerin en büyük grubunu oluşturmaktadır. Bunlar içinde en sık saptanan enzimler TEM-1 ve SHV-1 olmakla birlikte son yıllarda CTX-M enzimi üreten bakterilerle gelişen infeksiyonlar, GSBL ile ilişkili infeksiyonlar içinde en sık rastlananlar haline gelmiştir. TEM ve SHV daha çok nozokomiyal infeksiyonlarla saptanırken, CTX-M

daha çok toplum kökenli GSBL'lerde saptanmıştır (32). Klasik GSBL'ler olarak sayılan TEM ve SHV türevi enzimler, oksimino-sefalosporinler ve aztreonamın yanı sıra birinci kuşak sefalosporinleri ve geniş spektrumlu olanlar dahil penisilinleri de hidrolize uğratar. Bu enzimlerin sefamisin grubu sefalosporinlere (sefoksitin ve sefotetan) ve beta-laktamaz inhibitörlerine karşı etkisi yoktur. Ancak TEM enzimlerinden köken almış mutantların da İnhibitör Dirençli TEM (IRT) bu kombinasyonlara direnç oluşturduğu saptanmıştır (16).

TEM Kökenli GSBL'ler

TEM-1 gram negatif bakterilerde en yaygın bulunan beta-laktamaz olup penisilinler ve geniş spektrumlu sefalosporinleri hidroliz eder. GSBL gelişiminde enzimin aktif bölgesinde bulunan bir aminoasidin konfigürasyon değişikliği sorumludur. Bu değişiklik enzimin oksimino-beta laktam grubu antibiyotiklere karşı direnç gelişimine neden olur. İlk TEM türevi GSBL TEM-3 1988'de bildirilmiştir (33). Günümüze kadar 180'den fazla TEM grubu enzim izole edilmiştir. Bu enzimlerin bir kısmı IRT türünde enzimler olup geniş spektrumlu sefalosporinleri inhibe etmediklerinden ötürü gerçek anlamda GSBL olarak kabul edilmez. TEM kökenli GSBL'ler en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da tanımlanmış olmakla birlikte *Enterobacter*, *Proteus* ve *Salmonella* türleri, *Pseudomas aeruginosa* ve *Capnocytopaga ochracea*'da bulunabilir (16)

SHV Kökenli GSBL'ler

SHV-1 en sık *K. pneumoniae*'da bulunur ve plazmid aracılığıyla gelişen ampisilin direncinin yaklaşık %20'sinden sorumludur. SHV kökenli GSBL'lerin sayısı TEM kökenli olanlara kıyasla daha az olup sayıları yaklaşık 140 civarındadır. Bu enzimlerde sadece üç tanesi (SHV-10,-49,-56) "inhibitör dirençli" özellik göstermektedir. SHV kökenli GSBL'ler *K. pneumoniae* dışında *Citrobacter diversus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa*'da tanımlanmıştır (16)

CTX-M kökenli GSBL'ler

Bu enzimler isimlerinden de anlaşılacağı üzere, diğer oksimino beta-laktam grubu antibiyotiklere oranla sefotaksime karşı daha fazla aktivite gösteren enzimlerdir. CTX-M türü beta laktamazlar, bir mutasyonel değişiklikten ziyade, nadiren bir patojen olan ve daha çok kommensal bir bakteri olan *Kluyvera* türlerinin kromozomundaki bir beta-laktamaz genini içeren plazmidin alınması sonucu ortaya çıkar. Sayıları SHV'den daha az olmakla birlikte 113'den fazla türünün olduğu bilinmektedir (34). Plazmid aracılığıyla taşınan bu enzimler özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae* tarafından sentezlenmekle birlikte, özellikle CTX-M sentezleyen *E. coli* hastane dışında çok önemli bir infeksiyon etkeni haline gelmiştir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada, 2009 yılı içinde dokuz aylık bir sürede incelenen, hastane dışı örneklerden alınan 2422 idrar kültür örneğinde, GSBL üreten *E. coli* izolatı %4.2 oranında saptanmıştır. Bu izolatların %48'inde sentezlenen enzimin CTX-15 olduğu gösterilmiştir (16).

İnhibitör Dirençli GSBL'ler

İnhibitör dirençli beta-laktamazlar GSBL olmadıkları halde, TEM veya SHV tipi enzim türevi olmaları sebebiyle çoğu kez GSBL'ler ile tartışılmaktadırlar. Bu enzimler çoğunlukla *E.coli*'nin klinik izolatlarında, aynı zamanda *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* ve *C. freundii*'nin bazı suşlarında bulunmuştur. İnhibitör dirençli TEM varyantları klavulanik asit ve sulbaktamın inhibisyonuna dirençli olmalarına rağmen tazobaktam tarafından inhibe olabilmektedirler. En az 17 farklı TEM türevi inhibitör dirençli beta-laktamaz vardır (35). İnhibitör dirençli SHV türevlerinden SHV-10 ise düşük düzeyde beta-laktamaz inhibitörlerine ve yüksek düzeyde de genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere direnç gösterir (36).

PER Grubu GSBL'ler

Son yıllarda genişlemiş spektrumlu enzimlerden olup TEM, SHV veya OXA beta-laktamazlardan köken almamış bazı enzimler bildirilmeye başlanmıştır. Bu enzimlerden biri PER-1 enzimidir. PER tipi GSBL'nin TEM ve SHV tipi GSBL ile %25-27 oranında homoloji gösterdiği bilinmektedir (37,38). Bu enzim ilk kez Fransa'da Türk bir hastadan izole edilen *P.aeruginosa* suşunda bulunmuştur (39). Kısa bir süre sonra, Hacettepe Üniversitesi'nde izole edilen 14 *P.aeruginosa* suşunda

bulunan GSBL'nin PER-1 olduğu belirlenmiştir ve bu enzimin ilk kez plazmid kontrolünde bir enzim olduğu gösterilmiştir (31). Daha sonra *S. typhimurium* ve *A. baumannii* suşlarında da bu enzim gösterilmiştir (30,40,41). T¼rkiye'de nozokomiyal *Acinetobacter spp.* izolatlarının %46'sının ve *P. aeruginosa* izolatlarının %11'inin PER-1 ürettiği bulunmuştur (33). (41) PER-1 beta-laktamaz, penisilinleri ve sefalosporinleri hidrolize eder klavulanik asitle inhibe olur (42). PER-2, PER-1'le %86 aminoasit homoloji gösterir ve *S. enterica serovar typhimurium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ve *Vibrio cholerae El Tor*'da saptanmıştır (37,43).

OXA Grubu GSBL'ler

Yaygın olarak *Pseudomonas aeruginosa*'da bulunmakla birlikte, diğer gram negatif bakterilerde de saptanmıştır (44). En yaygın olanı OXA tipi beta laktamaz OXA-1 *E. coli*'lerin %1-10'unda bulunmuştur (45). Bu enzimlerin dar spektrumlu olanları; OXA-1'den OXA-10'a kadar olanlardır ve tercih ettikleri substrat oksasilin ve kloksasilindir. OXA tip beta-laktamazdan 15'i GSBL ailesine aittir ve bunlar OXA-10'dan türeyen enzimlerdir. Bunlar enterik bakterilerde klonlandıklarında, ampisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere direnç, oksimino-sefalosporinlere ise zayıf direnç gösterirler. OXA-10 ile ilişkili GSBL varyantlarında; 73. pozisyondaki serinin asparajin ile ya da 157. pozisyonda glisinin aspartat ile yer değiştirdiği gör¼lmektedir (46,47). Diğer GSBL'lerden farklı olarak sıklıkla *P. aeruginosa*'dan izole edilen bu enzimler ayrıca seftazidime yüksek düzeyde dirence neden olurlar (31). Bu enzim genlerinin büyük çoğunluğu transpozon, plazmid veya integron kontrolündedir (48). İlk geniş spektrumlu OXA enzimi Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde yatan bir hastadan izole edilen OXA-11 enzimidir ve *P. aeruginosa* suşunda bulunmuştur (31). OXA enzimlerinin geniş spektrumlu türlerinin ¼lkemizde ve Fransa'da sık bulunduğunu bilinmektedir. OXA enzimleri içinde yer alan bazı enzimler karbapenemaz aktivitesi göstermektedir; bunlar GSBL değildirler (46,49).

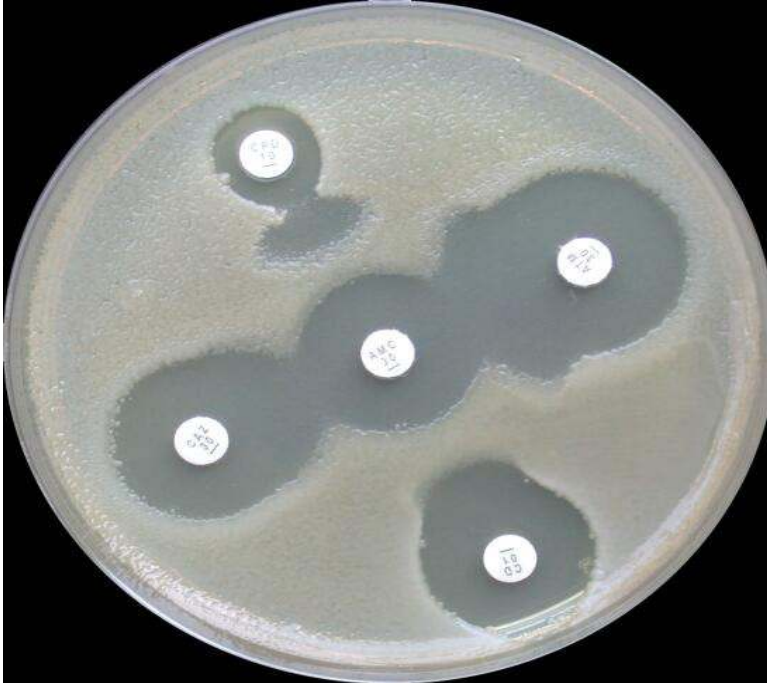
Diğer GSBL'ler: VEB-1-2, GES-1-2 (26)

2.5. GSBL'lerin Laboratuvarda Saptanması

GSBL'lerin laboratuvarda saptanması bazı sorunlar içermektedir. Normalde GSBL taşıyan bakterinin geniş spektrumlu sefalosporinlerden birine veya aztreonama dirençli olması beklenirken, in-vitro olarak saptanan minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri CLSI tarafından önerilen direnç sınırlarına erişmeyebilir. Bu nedenle geçmiş yıllarda CLSI bir tarama yöntemi önermekteydi. Buna göre bir bakteri 1 µg/ml konsantrasyonda seftazidim, sefotaksim ya da seftriakson içeren sıvı besiyerinde ürerse (MİK >2 µg/ml), bu bakterinin GSBL sentezlediğinden şüphe edilip, fenotipik doğrulama testi yapılması gerekiyordu. Doğrulama testinde sefotaksim veya seftazidime 4 µ/ml yoğunlukta klavulanik asit eklenip, klavulanik asit eklenmesi MİK değerinde > 3 dilüsyonluk bir azalmaya neden olursa GSBL varlığı doğrulanmış oluyordu. CLSI bu tür bakterilerde duyarlılık sonuçları ne olursa olsun tüm geniş spektrumlu sefalosporinlere ve aztreonama karşı dirençli kabul edilmesini ve bildirilmesini önermekteydi (50). GSBL üreten bakteriler için CLSI tarafından son öneri, yeni sınır değerler uygulandığında GSBL'nin rutin olarak araştırılmaması ve bildirilmemesidir. Epidemiyolojik amaçlarla laboratuvar GSBL araştırmaya devam edebilir (51,52).

GSBL saptanması için önerilen testler

1. Çift disk sinerji testi; McFarland 0,5 standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton Agar (MHA) plağına yayılır. Plağın ortasına bir amoksisilin-klavulonik asit diski (AMC 20/10 µg) ile disk merkezleri arasındaki uzaklık 30 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO) veya sefotaksim (CTX), aztreonam (ATM) veya sefpodoksim (POD) diskleri yerleştirilir. Bir gece 35°C'de inkübasyondan sonra sefalosporin veya ATM etrafındaki inhibisyon zonunun AMC diskine doğru genişlemesi veya arada bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması GSBL varlığını gösterir (Şekil 2.3) (53).



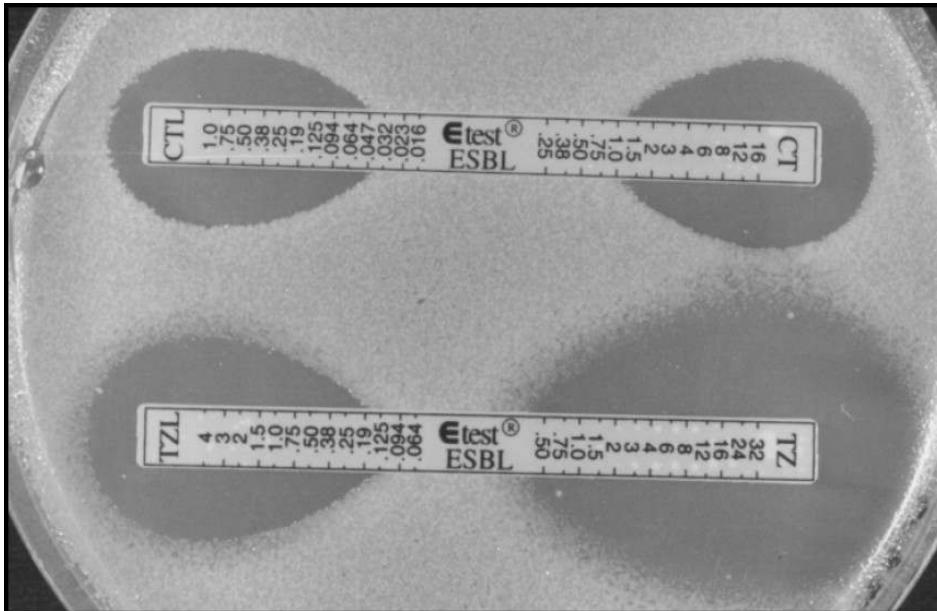
Şekil 2.3. Çift disk sinerji yöntemi. GSBL üreten suşlarda amoksisilin/klavulanik asit diskinin etrafına (20-30 mm) yerleştirilen seftazidim, sefepim, sefoksitin, aztreonam inhibisyon zon çaplarının genişlemesi (GSBL enziminin klavulanik asit varlığında inhibe olmasıyla b-laktam antibiyotiğin aktivitesinin artması) (54).

2. Kombine disk yöntemi; Sefotaksim (30µg) veya seftazidim (30µg) disklerine 10 µg klavulanik asit eklenir. McFarland 0,5 standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonunun yayıldığı Mueller-Hinton Agar (MHA) plaklarına klavulanik asit içeren ve içermeyen sefotaksim ve seftazidim diskleri yerleştirilir. Bir gece 35°C’de inkübasyondan sonra klavulanik asit içeren ve içermeyen disklerin etrafındaki inhibisyon zonları ölçülerek karşılaştırılır. Kombinasyon diskleri etrafındaki zon, klavulanik asit içermeyen disk etrafındaki zona kıyasla ≥ 5 mm daha genişse izolat GSBL üretimi açısından pozitif kabul edilir. Kombinasyon diski olarak 1 µg klavulanik asit içeren sefpodoksim (10 µg) diskleri de kullanılabilir (53).

3. Mikrodilüsyon yöntemi; Sefotaksim ve seftazidim 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 (53).

4. MİK broth dilüsyon yöntemi; Tek başına ve klavulanik asit ile kombine 3. kuşak sefalosporinlerin MİK'leri saptanır. Klavulanik asitin besiyerine eklenmesiyle MİK değerinde 3 kat artış görülmesi GSBL varlığını gösterir (55).

5. E-test yöntemi; Test stripleri bir ucunda seftazidim (TZ), diğer ucunda seftazidim ve klavulanik asit (TZL) içerecek şekilde hazırlanmıştır. Disk difüzyon için bildirilen standartlarda hazırlanan plaklarda inkübasyondan sonra, eliptik inhibisyon zonunun stripi kestiği değer MİK değerini vermektedir. TZ ve TZL MİK değerleri birbirine oranlandığında MİK değerinde ≥ 8 kat fazla azalma olması GSBL varlığını gösterir. Benzer şekilde sefotaksim ve sefotaksim-klavulanik asit (CT-CTL) içeren E-test stripleri de bulunmaktadır. Özellikle CT-CTL striplerinde klavulanik asitin diğer tarafa da difüze olması nedeniyle stripin ortasında bir “fantom zon” görülebilmektedir. Bu zon GSBL göstergesi olarak kabul edilmektedir (Şekil 2.4) (53).



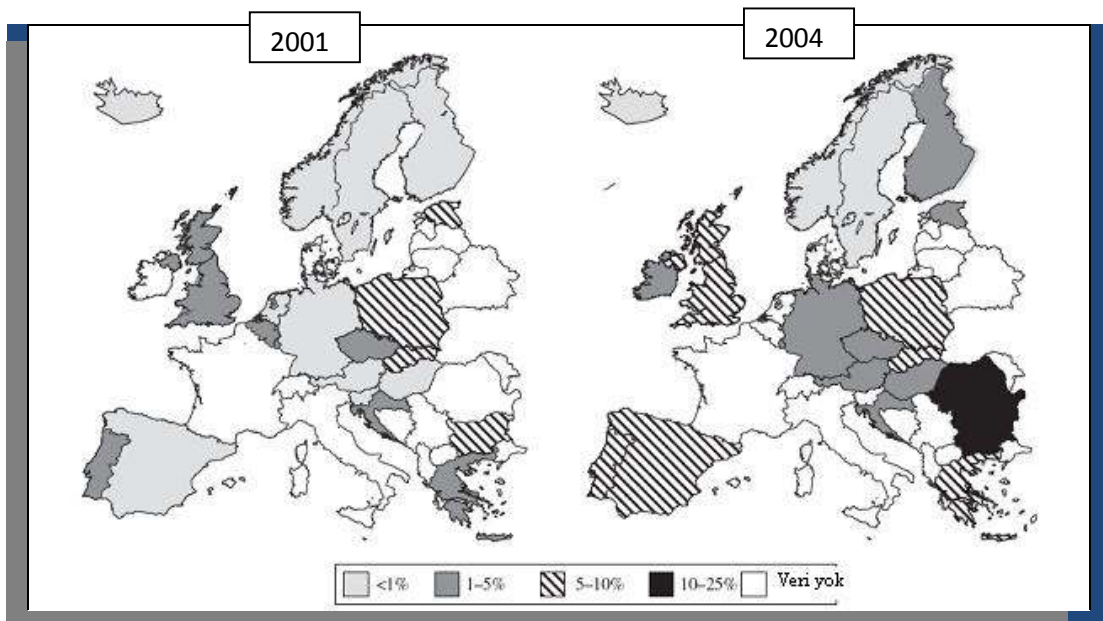
Şekil 2.4. E test ile GSBL tayini. (Sol) GSBL üretmeyen bir suş. (Sağ) GSBL üreten bir suşun seftazidim MİK >256 mg/mL iken, seftazidim/klavulanik asit MİK değerinin ≥ 8 kat azaldığı görülmekte (54).

6. Otomatize Vitek sistemleri; MİK'leri ölçer ve seftazidim varlığındaki üreme ile seftazidim-klavulanik asit varlığındaki üremeyi kıyaslar (55)

7. Moleküler yöntemler; TEM ve SHV genlerinin değişik varyantlarını saptamak için özgül nükleotid dizilerini belirler (55).

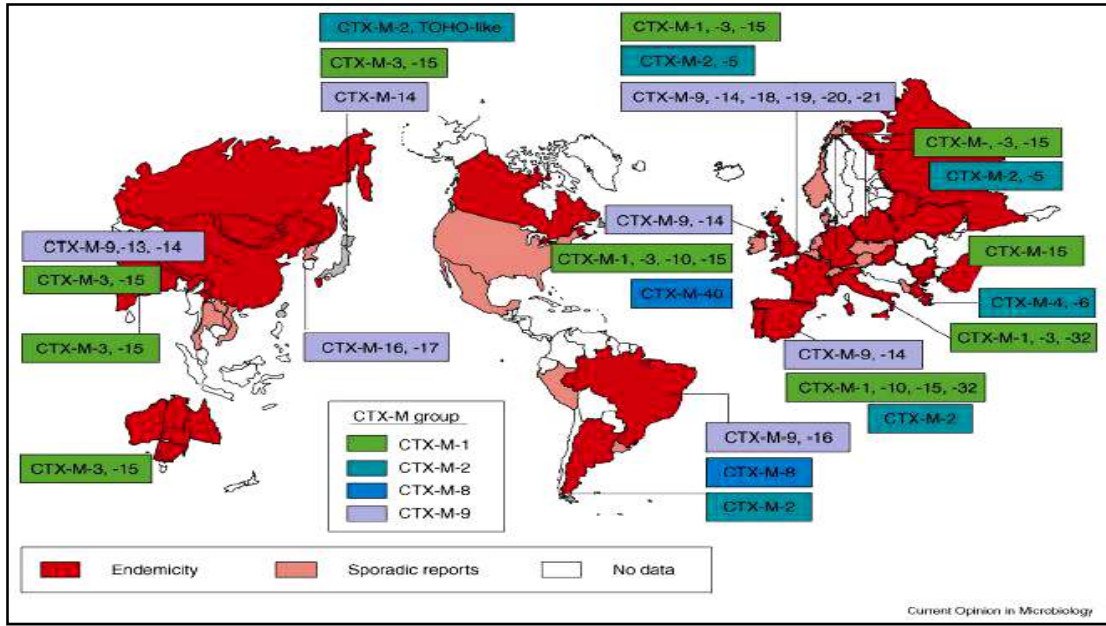
2.6. GSBL Epidemiyolojisi

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri tüm dünyada hem hastane infeksiyonlarında, hem de toplum kökenli infeksiyonlarda sık görülmeye başlanmıştır. GSBL pozitif Gram-negatif mikroorganizmalar sepsis, ÜSİ ve solunum sistemi infeksiyonları başta olmak üzere kateter infeksiyonu, menenjit, kolanjit, batin içi abseye sebep olmaktadırlar. Dağılımları ülkeden ülkeye ve hastaneden hastaneye değişmektedir. 1997-1999 yılları arasında yapılan bir çalışmada 12.800 GSBL pozitif *E. coli* suşunun dağılımına bakıldığında sırasıyla Latin Amerika (%8,5), Kuzey Pasifik (%7,9), Avrupa (%5,3), Kanada (%4,2) ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) (%3,3) şeklinde olduğu görülmüştür (56). *E. coli* suşlarında GSBL üretimi 1995’de %0,3 iken 2002’de %4,8’i bulmuştur (57). Direnç gelişimi sadece hastane etkeni suşlarda değil, hastane dışından gelen hastalarda da saptanmaktadır. Toplum kökenli ÜSİ’lerde de CTX-M üreten *E. coli* sıklığının neredeyse yarı yarıya artması bu duruma dikkati çekmektedir (56,58).



Şekil 2.5. Avrupa ülkelerinde bakteremilerde GSBL üreten *E. coli* prevelansını 2001 ve 2004 yıllarında gösteren harita. (Kaynak 59).

Türkiye, Avrupa ülkeleri içinde en yüksek GSBL prevalansına sahip ilk üç ülke arasında yer almaktadır (60)



Şekil 2.6. GSBL üreten E.coli salgını (61).

ABD gibi bazı ülkelerde, CTX-M üreten izolatların izolasyona dair nadiren raporlar yayınlanmış, ancak Avrupa ülkelerinin çoğunda endemik bir durum kabul edilebilir. Farklı enzimler eşit olarak tüm coğrafi bölgelerde temsil edilmemektedir: CTX-M-9 grubundan enzimler de Akdeniz'i çevreleyen ülkelerde ve Birleşik Krallık'ta temsil edilmektedir, CTX-M-2 ağırlıklı olarak Güney Amerika ve Japonya'da izole edilmiştir ve CTX-M-15 hemen hemen dünya çapında yaygındır (61) (Bkz. Şekil 2.6).

2.7. GSBL Klinik Önemi

GSBL sentezleyen bakterilerin klinikte neden olduğu sorunların başında bu enzimleri sentezleyen bakterilerin yol açtığı direnç problemi gelmektedir. Bilindiği üzere bu enzimlerden birini sentezlediği saptanan Gram-negatif bakteriler tüm geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençli kabul edilmelidir. Diğer taraftan da bu enzimleri kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok β -laktam dışı antibiyotige karşı da genetik materyal taşımaktadır. Dolayısıyla GSBL taşıyan bakterilerde başta aminoglikozidler olmak üzere kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim/sülfometaksazol direnci de eş zamanlı olarak bulunabilmektedir (62) GSBL sentezleyen bir bakterinin sentezlediği enzimin farklı sefalosporinlere karşı afinitesinin değişik olması ve inokulum etkisi gibi nedenlerle üçüncü kuşak

sefalosporinlere duyarlı gibi gözükabilir. Bu taktirde verilen üçüncü kuşak sefalosporin tedavisi başarısızlıkla sonuçlanacaktır (62).

GSBL pozitif suşlarla gelişen infeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı yüksektir (63). Özellikle uygunsuz antibiyotik kullanımı tedavi başarısızlığına ve mortalitede artışa sebep olmaktadır. Toplumdan kazanılmış olan infeksiyonların tedavisinin çoğunlukla ampirik olarak yapılması da tedavide başarısızlıkları artırmakta ve maddi kayıplara neden olmaktadır.

GSBL pozitif infeksiyonların dağılımı Tablo 2.2’de gösterilmiştir (64).

Tablo 2.2. GSBL pozitif infeksiyonların dağılımı.

	Toplum Kökenli	Hastane Kökenli
Organizma	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>
GSBL tipi	CTX-M (özellikle CTX-M-15)	SHV (özellikle SHV2, SHV5) ve TEM (özellikle TEM26 ve TEM51)
İnfeksiyon	ÜŞİ, gastroenterit	Bakteriyemi, solunum sistemi infeksiyonları, karın-içi infeksiyonlar
Moleküler epidemiyoloji	Genelde klonal olmayan	Klonal

2.8. GSBL İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları

ÜŞİ özellikle komplike olmayan sistit, ayaktan başvuran hastalarda polikliniklerde en çok tanı alan hastalıktır. Kadınların %40-%50’si hayatlarında en az bir kere ÜŞİ geçirmektedir (65). Bir kere ÜŞİ geçirmiş kadınların %20’sinde, birden fazla ÜŞİ geçirmiş kadınların %48’inde bir yıl içinde tekrar atak gözlenmektedir (66). ÜŞİ; kadınlarda, genç erişkinlerde ve normal üriner sistem anatomisi ve fizyolojisi olanlarda daha sıkken, erkeklerde, yaşlılarda ve eşlik eden üriner sistem patolojisi olanlarda daha siktir.

2.8.1. Üriner sistem infeksiyonlarının tanısı

Hastalarda üriner infeksiyon tanısı için CDC kriterleri kullanıldı (67,68).

Semptomatik üriner sistem infeksiyonu için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik duyarlılık bulgularından biri olan hastada idrar kültüründe $> 10^5$ koloni/ml üreme olması ve en çok iki tür bakteri üremesi,
2. Ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet bulgularından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - “Dipstick” testinin lökosit esteraz ve/veya nitrat için pozitif olması,
 - Piyüri (>10 lökosit/ml idrar veya santrifüj edilmemiş idrarın büyük büyütmesinde >3 lökosit),
 - Santrifüj edilmemiş idrarın Gram yaymasında bakteri görülmesi,
 - Miksiyon yoluyla alınmamış iki idrar kültüründe >100 koloni/ml aynı üropatojenin (Gram-negatif bakteriler veya *Staphylococcus saprophyticus*) üremesi,
 - Uygun antibiyotik alan bir hastada üropatojen bir mikroorganizmanın $< 10^5$ koloni/ml saf olarak üremesi,
 - Doktorun üriner infeksiyon tanısı koyması,
 - Doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması.

2.8.2. Sınıflandırma

ÜSİ’de sınıflandırma tutulum yerlerine göre ve klinik olarak Infectious Diseases Society of America (IDSA) ve European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) protokollerine göre yapılmaktadır:

1. Kadınlarda alt üriner sistem-akut komplike olmayan ÜSİ
2. Akut komplike olmayan pyelonefrit
3. Komplike ÜSİ ve erkeklerde ÜSİ
4. Aseptomatik bakteriüri
5. Tekrarlayan ÜSİ

ÜSİ üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel anormallikleri dışında erkek bebek ve erkek çocuklarda pek sık değildir. 2-13 yaşlar arasında kız çocuklarda da

sık rastlanmaz. Genç kadın ve erişkinlerde akut komplike olmayan sistit, akut komplike olmayan pyelonefrit ya da tekrarlayan ÜSİ olarak kendini gösterir.

Komplike ÜSİ daha çok nozokomiyal infeksiyon olarak kendini gösterir. Kateter ilişkili infeksiyonlar bunun en sık örneğidir (69). Bu infeksiyonlar aynı zamanda dirençli mikroorganizmalar içinde önemli bir rezervuar olarak rol oynarlar. Komplike ÜSİ hastane infeksiyonları yanında toplum kökenli infeksiyonlarda da anatomik ve/veya fonksiyonel üriner sistem patalojileri ya da diğer risk faktörleri olanlarda rastlanmaktadır.

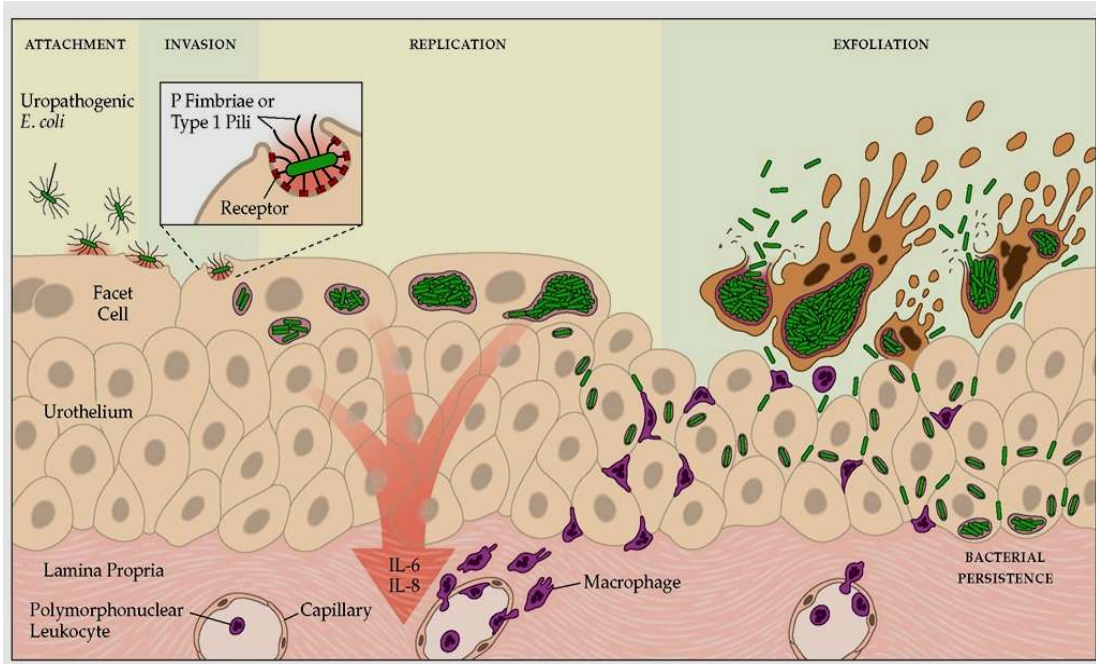
Aseptomatik bakteriüri genç erişkinlerde %5 oranında görülür ve yaşla beraber her on yılda bir insidans %1-2 artar. Kadınlarda daha sıktır ve altta yatan komorbidite veya risklere göre tedavi edilmektedir.

2.8.3. Etken ajanlar

Toplum kökenli ÜSİ'lerde öncelikle etken patojen %80 oranla *E.coli* iken bunu %10-%15 ile *S.saprophyticus* izlemektedir. Altta yatan komorbidite ve hasta faktörlerine bağlı olarak *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Proteus* türleri de tespit edilmektedir (70). GSBL üreten *E. coli* suşları da toplum kökenli ÜSİ'lerde en sık etken patojen olarak rol almaktadır (71).

2.8.4. Patogenez

ÜSİ'de bakteri infeksiyon bölgesine birçok yolla ulaşabilir. En önemli yol asendan yoldur. *Enterobacteriaceae* üyeleri bu yolla üriner sisteme ulaşırlar. Patogenezdeki kritik basamak ise gastrointestinal sistem, perine ve periüretal bölgenin kolonizasyonudur. ÜSİ gelişiminde bakteriyel virulans etmenleri de önemli yer tutar. Bu etmenler; hareketlilik, endotoksin, üreaz yapımı ve bakteriyel yapışma gibi özelliklerdir. Virülansı belirleyen en önemli faktörler bakteriyel yapışma ve invazyon yeteneğidir. Özellikle ÜSİ'lerde izole edilen *E. coli* suşları üzerinde yapılan çalışmalarda, üroepitelyuma ve vajen epiteline yapışmayı sağlayan fimbrialar (P fimbria, Tip 1 fimbria), fimbrial adezhinler (pap, sfa), nonfimbrial adhezinler (AFA, AT ailesi, K-12, Ag43a), toksinler (LT toksin, ST toksin, shiga toksin, endotoksin), sideroforlar, polisakkarit kılıf ve invazinler (hemolizin, shigella-benzeri invazinler) etiyopatogenezin bir parçası olarak kabul edilmiştir (72) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. E.coli patogenezi (73).

Üropatojenik *E.coli* suşlarında virülansla ilişkili tespit edilen genler ise papA, papC, sfalfoc, afa/draBC, intA ve kpsMTII gibi genleridir (74). Toplum kökenli bakteriyemilerde ve komplike ÜSİ'lerde etken *E.coli* suşlarında virülansdan sorumlu bu genlerin daha çok filogenetik grup B2 ve D grubuna ait olduğu ve bu suşlarda CTX-M enziminin sıklıkla birlikteliği birçok çalışmada gösterilmeye çalışılmıştır (75,76). Bu da ilerleyen zamanda GSBL pozitif toplum kökenli ÜSİ patogenezi hakkında yapılacak çalışmalara yardımcı olabilir.

ÜSİ gelişimini önleyici değişik konak savunma mekanizmaları da vardır. Bu mekanizmalar; idrarın kimyasal içeriği, idrar akışı ve miksiyon, üriner sistem mukozasının antibakteriyel özellikleri, mesanenin mukopolisakkarit tabakası, sitokin yanıtı, hücresel bağışıklık yanıtıdır. Kadınlar anatomik özelliklerinden dolayı ÜSİ'lere daha yatkındırlar. Bunlar dışında, dirençli ÜSİ'lere zemin hazırlayan birçok risk faktörü de mevcuttur.

2.8.5. Risk faktörleri

Son beş yılda GSBL pozitif *E.coli* etken toplum kökenli infeksiyonlar ve kolonizasyon hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bakteri suşları, direnç paternleri, hasta faktörleri araştırılmaya çalışılmıştır. Rodrigez-Bano tarafından yapılan

çalışmada Diabetes Mellitus (DM), önceden kinolon kullanmış olmak, tekrarlayan ÜSİ, hastanede yatış öyküsü ve yaş bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (74). Rodrigez-Bano ve ark. tarafından 2008’de yapılan çalışmada da üriner kateter kullanıyor olmak ve ürolojik girişim öyküsü bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (77). Çalışmalarda kontrol grubu farklılıkları, retrospektif yapılmaları ya da hasta sayısı farklılıkları farklı sonuçların çıkmasına neden olmaktadır.

Türkiye’den yapılan bir çalışmada GSBL pozitif *E.coli* etken toplum kökenli ÜSİ’lerde risk faktörleri araştırılmış ancak çalışma vaka-kontrol şeklinde dizayn edilmemiştir (78). Bu çalışmada tespit edilen risk faktörleri; komplike ÜSİ, bir önceki yıl üçten fazla ÜSİ geçirmiş olmak, son üç ayda β -laktam antibiyotik kullanmış olmak şeklindedir.

GSBL kolonizasyonu açısından risk faktörlerine bakıldığında; Ben-Ami ve ark. tarafından yapılan çalışmada 241 hasta değerlendirilmiş ve 26 (%10,7) hastada GSBL üreten *Enterobacteriaceae* taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Fekal taşıyıcılıkta bağımsız risk faktörleri; antibiyotik kullanıyor olmak, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, histamin-2 reseptör antagonisti kullanıyor olmak olarak tespit edilmiştir (79).

Poliklinik hastalarında Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* neden olduğu Enfeksiyonlar için risk faktörlerini araştıran vaka-kontrol çalışmaları mevcuttur.

Vaka grubunda (49 kişi); hastane dışı, GSBL pozitif *E.coli* etken olan, bir ay öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan, kontrol grubunda ise; hastane dışı, GSBL negatif *E.coli* etken olan, bir ay öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan vaka-kontrol çalışmasında, Rodríguez-Baño ve arkadaşları, risk faktörleri olarak; **ileri yaş, erkek cinsiyet, DM, hastanede yatış öyküsü, kinolon kullanımını** anlamlı bulunmuştur (80).

Yine Vaka grubunda (19 kişi); hastane dışı, GSBL pozitif *E.coli* etken olan, kontrol grubunda ise hastane dışı, GSBL negatif *E. coli* etken (yaş ve cinsiyet eşleşmeli), vaka-kontrol çalışmasında; **sefuroksim kullanımı**, Calbo ve arkadaşları tarafından anlamlı bulunmuştur (81).

Diğer bir çalışmada ise vaka grubunda (128 kişi, 74’ü *E.coli*); hastane dışı, GSBL pozitif *E. coli* veya *Klebsiella* etken olan, kontrol grubunda ise hastane dışı, GSBL negatif suşlar etken olan vaka kontrol çalışmasında **60 yaşından büyük olma,**

erkek cinsiyet, sefalosporin ya da kinolon kullanımı, önceden *K. pneumoniae* ile infeksiyon öyküsü gibi risk faktörleri Colodner ve arkadaşları tarafından anlamlı bulunmuştur (82).

2.9. Tedavi

GSBL üreten suşlar doğal olarak penisilinlere, sefalosporinlere (sefamisin hariç), monobaktam ve aztreonama dirençlidirler. Bu antibiyotik dirençlerini taşıyan plazmidler eş zamanlı olarak trimetoprim-sulfamatoksazol (TMP-SMX), kinolonlar ve aminoglikozidlere karşı da direnç taşımaktadırlar. Bir çok çalışmada da çoklu ilaç dirençli (multidrug resistant-MDR; TMP-SMX, aminoglikozid ve kinolon direncinin bulunması) *E.coli* ve *K.pneumoniae* spp. suşları tespit edilmiştir (83). GSBL üreten mikroorganizmalar bu ajanlara in vitro hassas gözükebilir ancak in vivo dirençli kabul edilmektedirler.

Sefalosporinler: Yapılan birkaç küçük çalışmada in vitro etkinlik ve klinik sonlanım değerlendirildiğinde seftazidim/sefepim ve karbapenem kullanımı açısından gruplar arasında fark bulunmamış ancak mikrobiyolojik sonlanım açısından karbapenem grupları daha üstün bulunmuştur (84,85). TEM ve SHV tip GSBL sefepime hassas gözükse bile inokulum etkisiyle dirençleri artabilir. Bu nedenlerle GSBL etken ÜSİ’de pek tercih edilmeyen ajanlardır.

β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları: Antibiyotiklerin inhibitor tiplerine göre etkinlik açısından farklar mevcuttur. Tazobaktam, klavulanata göre CTX-M tip GSBL’lerde daha etkin bulunmuştur. Ancak tedavi sırasında bile piperasilin-tazobaktama (TZP) karşı direnç gelişebilmektedir (86). Toplum kökenli GSBL tespit edilen ÜSİ’de amoksisilin/klavulanat (AMC) tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (77.)

Sefamisinler: Sefoksitin, sefotetan ve sefmetazole GSBL’ler için substrat değildir ancak GSBL’lerde AmpC ekspresyonu mevcutsa eş zamanlı bu ajanlara da direnç gelişebilmektedir. Sefamisinlerin GSBL infeksiyonlarında kullanımı ile ilgili bilgi çok sınırlıdır.

Karbapenemler: GSBL ilişkili infeksiyonların tedavisinde tercih edilecek ajanlar karbapenemlerdir. Imipenem ve meropenem yanında ertapenem kullanımının da mikrobiyolojik sonlanım ve mortalite üzerinde etkin olduğu ispatlanmıştır (87,

88). Ancak karbapenemlerin sık kullanımıyla karbapeneme direnç neden olan β -laktamaz enzim (MBL gibi) üreten suşlar tüm dünyada görülmeye başlanmıştır.

Tigesiklin: Yapılan birçok yeni çalışmada GSBL pozitif *E. coli* suşlarında tigesiklinin etkin olduğu gösterilmiştir (89) ancak ÜSİ'lerde kullanımı için gerekli farmakodinamik ve farmakokinetik parametreler ile ilgili bilgiler henüz çok sınırlıdır.

GSBL ilişkili infeksiyonlarda tercih edilen ajanlar

GSBL ilişkili ÜSİ tedavisinde ilk seçenek Kinolon iken ikinci seçenek Amoksisilin/klavulanat'tır. Bakteriyemide ve hastane ilişkili pnömonide; ilk tercih karbapenem, ikinci tercihse eğer mikroroganizma kinolon hassas ise kinolondur. Batın içi infeksiyonlarda; ilk tercih Karbapenem, ikinci tercihse kinolona ilaveten metronidazoldur. Menenjitlerde ilk seçenek Meropenem, ikinci seçenek; intratekal polimiksin B'dir. (71)

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması ve Veri Toplama

Bu vaka-kontrol çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Polikliniklerine 1 Nisan 2012- 30 Nisan 2013 tarihleri arasında ayaktan başvuran ve ÜSİ tespit edilen toplam 103 hasta dâhil edilmiştir. Vaka grubunu bu dönem boyunca ÜSİ etkeni olarak idrar kültürlerinde GSBL taşıyan *E.coli* tespit edilen 52 hasta oluşturmuştur. Kontrol grubu olarak aynı zaman aralığında, ÜSİ olan ve idrar kültürlerinde etken olarak herhangi bir antibiyotik direnci olmayan *E.coli* tespit edilen 51 hasta alınmıştır. Kontrol grubu seçilirken vaka grubu ile aynı zaman aralığında üremeleri olmasına göre bir eşleştirme yapılmış, başka risk faktörleri açısından eşleştirme yapılmamıştır. Hastalara ÜSİ tanısı ilk değerlendiren poliklinik doktoru tarafından konmuş ve tedavileri başlanmıştır. İdrar kültürü üreme sonuçlarına göre hastalar değerlendirilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Her hastaya ait tek kültür sonucu alınmış, 1 yıl içinde birden fazla üreme tespit edilen hastaların ilk üreme sonuçlarına göre grupları belirlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların kişisel bilgileri, değerlendirildikleri poliklinikler, dirençli ÜSİ risk faktörleri araştırılarak standart forma kaydedilmiştir (Bkz. Ek-1).

Çalışma süresince vaka ve kontrol grubuna ait aşağıdaki risk faktörleri araştırılmıştır;

- Yaş
- Cinsiyet
- Bakımevinde yaşama hikayesi
- Son bir yıl içinde hastanede yatış öyküsü, süresi, sıklığı
- Son bir yıl içinde yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü, süresi, sıklığı
- Hastanede yatış öyküsü olanlarda taburculuk tarihi ve idrar kültürü üreme tarihi arasında geçen süre
- Kortikosteroid kullanım öyküsü, süresi
- İmmüsupresif tedavi kullanım öyküsü, süresi
- Üretral kateter kullanım öyküsü, süresi
- Eşlik eden üriner sistem anormalliği
- Eşlik eden komorbidite varlığı, sayısı ve ciddiyeti (Charlson Skoru)

- Son üç ay içerisinde herhangi bir nedenle >72 saat antibiyotik kullanmış olmak, kullanılan antibiyotik çeşidi
- Son üç ay içerisinde herhangi bir nedenle hastanede yatış gerektirmeyecek ilaç tedavisi için ayaktan tedavi programında olmak
- Son bir yıl içerisinde ürolojik ya da gastroenterolojik girişim öyküsü
- Son bir yıl içerisinde cerrahi girişim öyküsü, uygulanan cerrahinin çeşidi
- Son bir yıl içerisinde üçten fazla üriner sistem infeksiyonu öyküsü

Hastaneye ve yoğun bakım ünitelerine yatış öyküsünün tespitinde süre son üç ay olarak alınmış ve taburculuk tarihinden itibaren 72 saat içindeki idrar kültürü üremesi tespit edilen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Sistemik kortikosteroid ve/veya herhangi bir nedenle onkolojik, romatolojik, nefrolojik, immunsupresif tedavi kullanım öyküsü olan hastalar ve kullanım süreleri belirlenmiştir. Eşlik eden üriner sisteme ait anatomik ve/veya fonksiyonel ve/veya renal bozukluklar; son bir yıl içinde uygulanmış ürolojik, gastroenterolojik ya da cerrahi girişimler ve çeşitleri, girişimlerin özellikleri; son bir yıl içinde herhangi bir damar içi prosedür uygulanması (intravenöz ilaç uygulamaları, kardiyolojik ya da radyolojik girişimler) sorgulanmıştır. Tekrarlayan ÜSİ tanısı için son bir yılda üçten fazla semptomatik ÜSİ hikayesi kabul edilmiştir (90).

Antibiyotik hikayesini araştırmak için son üç ayda herhangi bir nedenle 72 saatten uzun süreli antibiyotik kullanım hikayesi hastaların dosyalarından araştırılmış, kullanılan antibiyotik çeşitleri (β -laktam/ β -laktamaz inhibitörleri, sefalosporinler, kinolonlar gibi...) tespit edilmiştir.

Hastaların eşlik eden hastalıklarının ve bu hastalıkların ciddiyetinin tespiti için Charlson Komorbidite İndeksi [Charlson Comorbidity Index (CCI)] kullanılmıştır. CCI hastaların komorbiditelerine göre bir yıllık mortalite hakkında fikir veren skorlama sistemidir (91) (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Charlson Komorbidite İndeksi Parametreleri (Yaş uyumlu) (91).

	Skor
Yaş	1
HIVpozitif	6
Serebro Vasküler Olay	1
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)	1
Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)	1
Bağ Dokusu Hastalığı	1
Demans	1
Hemipleji	2
Lösemi	2
Lenfoma	2
Myokard Infarktüsü	1
Periferik Vasküler Hastalık	1
Peptik Ülser	1
Diabetes Mellitus: Son organ hasarsız / hasarlı	1 - 2
Karaciğer Hastalığı: Hafif / Orta-Ciddi	1 - 3
Böbrek Hastalığı: Hafif / Orta- Ciddi	1 - 2
Son 5 yıl içerisinde solid organ kanseri: Metastaz yok / Metastaz var	2 - 6

3.2. Mikrobiyolojik Çalışma

Vakalardan ÜSİ tanısı ile polikliniklerden gönderilen idrar kültürleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji rutin laboratuvarında değerlendirildi. Gönderilen örneklerden 10 µl idrar örneği kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekilmiştir. 35°C’de bir gecelik inkübasyondan sonra ml’de 100.000 cfu üzerinde bakteri üreyen kültürlerdeki bakteriler tanımlanmış ve antibiyotik duyarlılık testleri [Phoenix Automated Microbiology System (BD, Sparks, USA)] uygulanmıştır. Çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılık, disk diffüzyon yöntemi ile saptanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testlerinde ve GSBL enzimlerinin tanımlanmasında CLSI’nın standartları uygulanmıştır (92). Kullanılan antibiyotik diskleri; ampicilin, amoksisilin-klavulonat, sefotaksim, seftazidim, siprofloksasin, gentamisin,

ertapenem, TMP-SMX ve nitrofrontaindir (BBL, Dickson and Company, Sparks, U.S.A).

3.2.1. GSBL pozitif suşların tespiti

Bakterilerin genişlemiş spektrumlu β -laktamaz varlığı fenotipik doğrulama yöntemi ile CLSI standartlarına uygun olarak yapılmıştır. 0.5 McFarland bulanıklığına göre hazırlanan bakteri süspansiyonu 4 mm kalınlığındaki Mueller-Hinton agar yüzeyine ekilmiş, besiyerine seftazidim (30 μ g), seftazidim/klavulanik asit (30/10 μ g) ve sefotaksim (30 μ g), sefotaksim/klavulanik asit (30/10 μ g) diskleri yerleştirilmiştir. $35\pm 2^\circ\text{C}$ 'de 16-18 saat inkübasyondan sonra sonuçlar değerlendirilmiştir. Klavülonik asit-seftazidim ve klavülonik asit-sefotaksimin kombinasyonlarının zon çapları, tek başına seftazidim ve sefotaksim ile oluşan zon çaplarından 5 mm'den büyük veya eşit olması GSBL pozitif olarak değerlendirilmiştir (92).

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 18.0 (Chicago) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. İki grubun sürekli dağılımların analizinde test varsayımlarına göre Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi yapıldı. Gruplara göre kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır. $p \leq 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Polikliniklerine Nisan 2012 – Nisan 2013 arasında başvuran hastalardan ÜSİ ön tanısıyla gönderilen ve idrar kültürlerinde *E.coli* üreyen hastaların retrospektif dosyaları, laboratuvar bulguları, çıkış özetleri, radyolojik görüntülemelerine ulaşıldı. Toplum kökenli 103 hasta çalışmaya dahil edildi. Vaka grubunda GSBL üreten *E.coli* idrar örneklerinden izole edilmiş 52 hasta, kontrol grubunda ise idrar kültürlerinde *E.coli* üremesi olan 51 hasta mevcuttu.

Hastaların polikliniklere göre dağılımı vaka grubunda %82'si erişkin acil polikliniği, ikinci sıklıkta infeksiyon hastalıkları polikliniğinden %15,4 olarak gönderilmişken, kontrol grubunun %47'si acil poliklinik ve ikinci sıklıkta üroloji polikliniğinden %11 olarak gönderilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik ve klinik özellikler.

		VAKA (n, %)	KONTROL (n, %)	P DEĞERİ
YAŞ		64.87± 18.510	52.24 ± 19.023	0.001
CİNSİYET	KADIN	33 (63,5)	43 (84,3)	0.024
	ERKEK	19 (36,5)	8 (15,7)	0.024
HASTANEDE YATIŞ ÖYKÜSÜ		8 (15,4)	3 (5,9)	0.201
SİSTEMİK STEROİD ÖYKÜSÜ		3 (5,8)	5 (9,8)	0.488
İMMÜNSUPRESİF, KEMOTERAPİ ALMA ÖYKÜSÜ		10 (19,2)	5 (9,8)	0.264
ÜRİNER SİSTEMDE ANOMALİ	FONKSİYONEL	11 (21,2)	2 (3,9)	0.015
	ANATOMİK	16 (30,8)	11 (21,6)	0.371
	RENAL	12 (23,1)	7 (13,7)	0.221
GEÇİRİLMİŞ CERRAHİ ÖYKÜSÜ	ÜRİNER	14 (26,9)	5 (9,8)	0.026
	JİNEKOLOJİK	3 (5,8)	6 (11,8)	0.319
	DİĞER	8 (15,4)	4 (7,8)	0.233
RENAL TAŞ ÖYKÜSÜ		6 (11,5)	2 (3,9)	0.149
TEKRARLAYAN ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU		23 (44,2)	6 (11,8)	0.001
SON ÜÇ AYDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI		18 (34,6)	6 (11,8)	0.006
KORONER ARTER HASTALIĞI		10 (19,2)	8 (15,7)	0.636
KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ		8 (15,4)	8 (15,7)	0.966
KRONİK PULMONER HASTALIK		6 (11,5)	3 (5,9)	0.309
PEPTİK ÜLSER		2 (3,8)	1 (2)	0.569
PERİFERİK DAMAR HASTALIĞI		0	2 (3,9)	0.243
SEREBRAL VASKÜLER HASTALIK		3 (5,8)	3 (5,9)	0.980
DİABET (UÇ ORGAN HASARSIZ)		6 (11,5)	6 (11,8)	0.971
KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI (HAFİF)		1 (1,9)	1 (2)	0.989
BAĞ DOKU HASTALIĞI		2 (3,8)	6 (11,8)	0.133
DEMANS		3 (5,8)	0	0.082
DİABET (UÇ ORGAN HASARLI)		4 (7,7)	6 (11,8)	0.485
RENAL HASTALIK (ORTA-AĞIR)		14 (26,9)	5 (9,8)	0.025
HEMİPLEJİ		4 (7,7)	3 (5,9)	0.718
SOLİD TÜMÖR (NONMETASTATİK)		7 (13,5)	3 (5,9)	0.194
KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI (ORTA- AĞIR)		1 (1,9)	1 (2,0)	0.989
SOLİD TÜMÖR (METASTATİK)		8 (15,4)	1 (2,0)	0.031
CHARLSON KOMORBİDİTE SKOR ORTALAMASI		2.7 ± 0.348	1.49 ± 0.214	0.019
KOMPLİKE		31 (59,6)	31 (60,8)	0.904
KOMPLİKE OLMAYAN		20 (38,5)	20 (39,2)	0.937

4.1. E. Coli Üreme ve Direnç Özellikleri

GSBL pozitif ÜSİ tespit edilen hastalarda antibiyotik dirençlerine bakıldığında, bütün suşların AMC ve seftriaksona dirençli, ertapeneme hassas oldukları tespit edildi. Suşlardaki en sık duyarlılık oranları ise sırayla nitrofurantoinde %90,4, gentamisinde %48,1, siprofloksasin %26, Trimetoprim+sulfametoksazolde %19,2 şeklindeydi.

Tablo 4.2. Kontrol grubunda E.coli suşlarının antibiyotiklere karşı direnç durumu.

Antibiyotikler	Dirençli Vaka Sayısı (n=51)	Yüzde (%)
Ampisilin	23	45,1
Amoksisilin+kalavulonat	5	9,8
Ertapenem	0	0
Gentamisin	3	5,9
Siprofloksasin	7	13,7
Seftazidim	6	11,8
Sefotaksim	6	11,8
Trimetoprim+sulfametoksazol	9	17,6
Nitrofurantoin	1	2

Tablo 4.3. GSBL pozitif E.coli suşlarının antibiyotiklere karşı direnç durumu.

Antibiyotikler	Dirençli Vaka Sayısı (n=52)	Direnç Oranı (%)
Ampisilin	52	100
Amoksisilin+klavulonik asit	46	88,5
Ertapenem	0	0
Gentamisin	27	51,9
Siprofloksasin	38	73,1
Seftazidim	51	98,1
Sefotaksim	49	94,2
Trimetoprim+sulfametoksazol	42	80,8
Nitrofurantoin	5	9,6

4.2 Hastaların GSBL Pozitif *E.coli*'nin Etken Olduğu ÜSİ'ye Neden Olabilecek Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmeleri

Çalışma popülasyonunu oluşturan 103 hastada vaka grubunda yaş ortalaması 64,8 (min-max) (21-96), kontrol grubunda 52,2 (19-87) idi. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından bir farklılık saptanmazken, vaka grubunun yaş ortalamasının fazla oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). İleri yaş dirençli ÜSİ riskini artırmaktaydı.

Hastaların çoğunluğu her iki grupta kadınlardan oluşmaktaydı (%73,8). Ancak idrar kültüründe GSBL pozitif *E. coli* tespit edilen vaka grubunda kadın hastalar %63,5, kontrol grubunda %84,3 ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Ayrıca kadınlarda dirençli ÜSİ riski erkeklere göre 1,73 kat artmıştı. Yine vaka grubundaki erkek hastalar (%36,5), kontrol grubundaki erkek hastalar ile kıyaslandığında (%15,2) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Son bir yıl içinde hastaneye yatış öyküsü olan hastalar olarak değerlendirildiğinde vaka grubunda %15,4, kontrol grubunda %5,9 olarak bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiki olarak anlamlı çıkmamıştır.

Cerrahi operasyon geçirmiş olma hikayesi araştırıldığında üriner cerrahi öyküsü bulunması durumunda üriner Enfeksiyon gelişmesi vaka grubunda %26,9, kontrol grubunda %9,8 olarak bulunmuş ve istatistiki olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,025$). Yine benzer şekilde jinekolojik cerrahi, genel cerrahi, diğer cerrahi girişim öyküleri dikkate alındığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hafif renal hastalıkta gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmada değerlendirdiğimiz diğer komorbiditeler; KAH vaka ve kontrol gruplarında (%19,2'ye karşılık %15,2), KKY (%15,4'e karşılık %15,7), KPH (%11,5'a karşılık %5,9), p.ulcus (%3,8'e karşılık %2), PDH (%0'a karşılık %2), SVH (%5,8'e karşılık %5,9), DM (%11,5'e karşılık %11,8), Kronik Karaciğer Hastalığı (%1,9'a karşılık %2), Bağ doku hastalığı (%3,8'e karşılık %11,8), hemipleji (%7,7'e karşılık %5,9), solid tümör non metastatik hastalarda (%13,5'a karşılık %5,9) GSBL üretimi için anlamlı farklılık yaratmamışken ($p > 0,05$), solid metastatik tümörlü hastalarda (%15,4'e karşılık %2), orta-ağır renal hastalıkta

(%26,9'a karşılık %9,8) anlamlı farklılık vardır ($p < 0,05$). Demansta (%5,8'e karşılık %0) çıkmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.4. Üropatojenik *Escherichia coli* izolatlarının antimikrobiyal ajanlara karşı direnç oranları.

	Üriner Sistem İnfeksiyonu		Toplam
	Komplike	Komplike olmayan	
GSBL negatif	31	20	51
	%60,8	%39,2	%100
GSBL pozitif	31	21	52
	%59,6	%40,4	%100
Toplam	62	41	103
	%60,2	%39,8	%100

Charlson skoru puanlaması değerlendirildiğinde GSBL *E.coli* üreyen hastaların ortalama puanı 2,71 ve kontrol gruplarının ortalama puanı 1,49 olduğu saptanmıştır, dirençli grupta skor puanlarının yüksek olması anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Hastaların klinik durumları göz önüne alındığında komplike ÜSİ ile başvurma oranı hasta grubunda %59,6, kontrol grupta %60,8 olarak bulundu. Bu durum istatistiki olarak anlamlı değildir.

Komplike ÜSİ-komplike olmayan ÜSİ ile gelen hastalar değerlendirildiğinde Charlson skoru puanı ortalaması komplike olmayanlarda 1,59 iken 2,4 olarak bulunmuştur. Komplike ÜSİ olanlarda skor puanı daha yüksek saptanması anlamlı olarak saptanmıştır ($p < 0,05$).

Renal taş öyküsü bulunması vaka grubunda %11,5, kontrol grubunda %3,9 olarak bulunmasına rağmen gruplar arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tekrarlayan ÜSİ öyküsüne bakıldığında vaka ve kontrol grubunda sırasıyla %44,2 ve %11,8 olarak bulunmuştur. Bu durum istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Son üç ayda antibiyotik kullanımı ise vaka grubunda %34,6, kontrol grubunda %11,8 olarak bulunmuş olup anlamlıdır ($p < 0,05$).

4.3. Çoklu Değişken Analizinin Sonuçları

Tablo 4.5. GSBL pozitif *E. coli*'nin etken olduğu ÜSİ'ye neden olabilecek risk faktörleri açısından değerlendirilmeleri.

Risk faktörü	Vaka (n, %)	Kontrol (n, %)	p
Üriner sistemde fonksiyonel anomali	11 (21,2)	2 (3,9)	0,008
Son üç ayda ürolojik girişim öyküsü	14 (26,9)	5 (9,8)	0,025
Son bir yılda üçten fazla tekrarlayan ÜSİ	23 (44,2)	6 (11,8)	0,001
Son üç ayda antibiyotik kullanımı	18 (34,6)	6 (11,8)	0,006
Orta-ağır renal hastalık öyküsü	14 (26,9)	5 (9,8)	0,025
Solid metastatik tümör varlığı	8 (15,4)	1 (2,0)	0,031
Charlson skor puanı ortalaması	1,5	2,45	0,019
Komplike ÜSİ'de Charlson puanı ortalaması	1,49	2,71	0,047

5. TARTIŞMA

1980'lerin başında üçüncü kuşak sefalosporinlerin klinik uygulamaya girişi beta-laktamaz aracılı bakteriyel dirençle mücadelede önemli bir atılım olarak gösterildi. Sefalosporinleri artan kullanımıyla bazı organizmalarda bunlara yanıt olarak geliştirilen beta-laktamazların artışı (örneğin, ampisilini hidrolize eden *E. coli* ve *K. pneumoniae* bulunan TEM-1 ve SHV-1 beta-laktamaz) ve bunların yeni konaklara yayılımı başladı. (örneğin, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae*). Üçüncü kuşak sefalosporinlerin sadece birçok beta-laktamaza etkili olması değil aynı zamanda aminoglikozidlere ve polimiksinlere göre azalmış nefrotoksitesi önemli bir avantajıydı (93).

Genişlemiş spektrumlu sefalosporinleri hidroliz eden plazmid kontrolünde beta-laktamaz ilk kez 1983 yılında yayınlandı (93). Almanya'dan izole edilen bir *K. pneumoniae* suşunun oksimino-sefalosporinler olan sefotaksim, seftazidim ve seftriaksona direnç geliştirebildiğini ve bu direnç geninin transfer edilebildiği bildirildi (32). Ülkemizde GSBL'ler 1992 yılından beri bildirilmektedir (13).

Dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı gram negatif basillerde saptanan; geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere direnç gösterdikleri için GSBL olarak adlandırılan bu enzimler tedavide oluşturdıkları sorunlar nedeniyle günümüzde halen önemini korumaktadır (94).

Enzimatik direnç içinde önemli bir fenotip gösteren GSBL'ler Enterobacteriaceae ailesinin üyeleri arasında özellikle *E.coli* ve *K.pneumoniae* türlerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Bu enzim ailesi değişik antibiyotik direnç genlerini içeren büyük plazmidler aracılığıyla taşındıkları için çoklu dirence neden olur ve suşlar arasında kolayca yayılabilir. Klinik olarak da önemli enzimlerdir; varlıklarının gösterilmesi tedavide kısıtlılığa yol açar. Bu nedenle hastanelerde GSBL salgılayan bakterilerin sıklığının düzenli olarak izlenmesi ve yayılımının önlenmesi gerekmektedir (95).

Gerek ülkemizde gerekse yurt dışındaki GSBL oranlarında görülen farklılıklar, bakterilerdeki enzim üretim sıklığının belli şartlarla değişiyor olmasıyla ilgilidir. Ayrıca, enzim üretimindeki artışın GSBL antibiyotik kullanımıyla yakın ilişkili ve beta-laktam direncindeki artışla paralel olduğu bilinmektedir (95). GSBL tespiti

yönelik olarak ülkemizde değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda farklı oranlar elde edilmiştir. Mumcuoğlu ve arkadaşları (96). *E.coli*'de %20, *Klebsiella* suşlarında %44, Delialioğlu ve arkadaşları (97) *E.coli*'de %18.3, *K. pneumoniae*'da %29.7, Geyik ve arkadaşları (98). *E. coli*'de %32, *Klebsiella* suşlarında %45, Baykal ve arkadaşları (95). *E.coli*'de %26.2, *K. Pneumoniae*'da %61.4 oranlarında GSBL varlığı saptamışlardır. Ancak kan kültürlerinden izole edilen bakterilerdeki GSBL oranları konusundaki çalışmalar yetersizdir; yapılan az sayıda çalışmada GSBL sıklığı bazı merkezlerde *E.coli*'de daha yüksek, bazı merkezlerde ise *K. pneumoniae*'da daha yüksektir. Genel olarak ülkemizde GSBL sıklığı *E.coli*'de %13-36, *Klebsiella* suşlarında ise %60-70 oranlarında değişmektedir (95). Dünyada yapılan çalışmalarda; TEST (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) çalışması verilerine göre *K. pneumoniae*'da GSBL oranı en yüksek Latin Amerika'da bildirilmekteyken bunu sırasıyla Asya/Pasifik Adaları, Avrupa ve Kuzey Amerika (%44, %22.4, %13.3, %7.5) izlemektedir. *E. coli*'de ise GSBL oranları daha düşük bulunmuştur (sırasıyla; %13.5, %12, %7.6, %2.2). TEST çalışması sonuçlarında 2004-2007 yılları arasında 22 Avrupa ülkesinde GSBL oranı 515 *K. pneumoniae* izolatu ve 794 *E. coli* izolatında %15.5 ve %9.8 olarak bulunmuştur. GSBL oranlarının en yüksek olduğu ülke Yunanistan ve en düşük olduğu ülke ise Danimarka olarak bildirilmiştir (99). İneli ve ark. (100) toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında GSBL oranını *E. coli* suşlarında %19 *Klebsiella* suşlarında %4 olarak bulmuşlardır.

Ülkemizde GSBL sentezleyen izolatlar ilk kez 1992 yılında bildirilmiştir (101). Bu tarihten sonra ülkemizden yapılan birçok çalışmada GSBL sentezleyen bakterilerin neden olduğu nozokomiyal infeksiyonlar ve son zamanlarda da toplum kökenli infeksiyonlar bildirilmeye başlanmıştır (102,103) Bu çalışmalar sıklıkla toplum kökenli üriner sistem infeksiyonları üzerine yapılan çalışmalardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarında farklı oranlarda GSBL pozitifliği bildirilmiştir. Ertuğrul ve Çolak (104) *E. coli*'lerde GSBL sıklığını %7, Pullukçu ve arkadaşları (105) %17.7 olarak bildirmişler. Ülkemizde yapılan ve 15 farklı merkezin verilerini içeren başka bir çalışmada da toplum kökenli komplike olmayan üriner sistem infeksiyonuna neden olan *E. coli* izolatlarının %5'inde ve komplike üriner sistem infeksiyonu izolatlarının %15'inde GSBL pozitifliği saptanmıştır (106). Delialioğlu ve arkadaşlarının

çalışmasında; poliklinik hastalarından alınan çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli* suşlarında %7.7, *K. pneumoniae* suşlarında ise %15.4 oranında GSBL pozitifliği saptanmıştır (107).

Diğer çalışmalarda en çok üzerinde durulan ve önemi gösterilen risk faktörü önceden antibiyotik kullanımı olmuştur. Calbo ve arkadaşları GSBL pozitifliğinin gün geçtikçe arttığını ve daha önceki antibiyotik kullanımının risk faktörü olarak önemli payı olduğunu vurgulamaktadır (108). Antibiyotik kullanımı; kolon florasının inhibisyonuna neden olarak antibiyotik dirençli gram negatif bakterilerin proliferasyonuna ve bu bakterilerin florada seçilmesine katkıda bulunmaktadır (109). Antibiyotik kullanımı ile gastrointestinal sistemde GSBL üreten mikroorganizmalar seçilmekte bu da GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonların oluşumu için ön koşul olan kolonizasyona neden olmaktadır.

Daha önce antibiyotik kullanımının; GSBL üreten bakterilerin neden olduğu gerek hastane kökenli gerekse toplum kökenli infeksiyonlar için risk faktörü olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (103,104, 110-117). Antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılan ilk çalışmalar özellikle geniş spektrumlu sefalosporinler olmak üzere florokinolon, trimetoprim-sulfometaksazol ya da aminoglikozid gibi farklı gruptan antibiyotik kullanımı ile direnç arasında ilişki olduğunu göstermiştir (116). GSBL üretimi ile florokinolon direnci arasında yakın ilişki olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Lautenbach ve arkadaşlarının florokinolon direnci gelişmesinde rolü olan risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada, GSBL üretimi çalışma grubunda %25.2, kontrol grubunda ise %4.3 oranında saptanmıştır (118). Arslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplum kökenli üriner sistem infeksiyonuna neden olan izolatlarda GSBL üretimi; siprofloksasin alanlarda almayanlardan 2 kat daha yaygın olarak bulunmuştur (106). GSBL ve florokinolon direnç birlikteliği hem florokinolonların yaygın kullanılması, hem de GSBL kodlayan genleri taşıyan plazmidlerde çoklu direnç genleriyle birlikte bulunmasıyla açıklanabilmektedir (116). Bizim çalışmamızda son 3 ayda antibiyotik kullanımı vaka grubunda %34,6, kontrol grubunda %11,8 olarak bulunmuş olup anlamlıdır ($p<0,05$). Bu hastalarda florokinolon ve sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı yaygın olarak bulunmuştur.

GSBL üreten suşlarla meydana gelen infeksiyonların yıllar içinde gerek sayılarındaki gerekse hastanede ve toplumda görülme oranlarındaki dikkati çeken artış nedeniyle, bu artışın önüne geçecek önlemleri belirlemek amacıyla hazırlayıcı risk faktörlerini araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda erkek olma, malignite, önceden hastaneye yatış, YBÜ'nde yatış, geçirilmiş cerrahi operasyon, önceden antibiyotik kullanımı (özellikle kinolon), hastaya yapılan invaziv girişimler (üriner kateter, santral venöz kateter, mekanik ventilasyon), GSBL üretiminde bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (54,94). Azap ve ark. yaptığı çalışmada toplum kökenli komplike ÜSİ olgularında risk faktörlerine bakıldığında son üç ayda antibiyotik kullanımı, prostat hastalıkları, son bir yılda üçten fazla geçirilmiş ÜSİ olması risk faktörü olarak anlamlı bulunmuş (125).

Daha önce yapılan birçok çalışmada komorbid hastalıklar GSBL risk faktörleri olarak araştırılmıştır. Rodriguez-Bano ve arkadaşları (119) çalışmalarında diabetes mellitus'u bağımsız risk faktörü olarak bulmuşlardır. Demir ve ark. (54) çalışmasında altta yatan hastalıklardan sadece malignite varlığını, GSBL üretimi açısından risk faktörü olarak bildirmişlerdir. Bu grup hastaların sık sık hastaneye yatışı, sık antibiyotik kullanımı, tekrarlayan infeksiyonlara ve kateterizasyonlar gibi invaziv işlemlere maruz kalmaları GSBL üreten etkenlerle karşılaşma riskini arttırmaktadır. Bellissimo ve arkadaşlarının (120) GSBL pozitif *Klebsiella spp.*'de risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarında komorbid hastalıklardan hiçbirini risk faktörü olarak saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda GSBL *E.coli* izole edilen hastaların yaş, cinsiyet, daha önceki hastaneye yatış öyküsü, altta yatan hastalıkları, immünsüpresif tedavi alımı, operasyon varlığı, invaziv girişimleri, üriner girişim öyküsü, Charlson komorbidite skoru GSBL üretimi açısından risk faktörü olup olmadığı değerlendirildi. Çalışmamızda solid metastatik tümörlü hastalarda, orta-ağır renal hastalıkta, demansta GSBL *E.coli* ile üriner sistem İnfeksiyonunun sıklığının arttığı görülmüş, bu artış anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Charlson komorbidite skoru puanlaması değerlendirildiğinde dirençli grupta skor puanlarının yüksek olması anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* sıklıkla hastane kökenli izolatlar olmakla birlikte, son dönemlerde toplum kökenli izolatlara da rastlanmaktadır. GSBL salgılayan *E. coli* suşları hastane ortamında altta ciddi hastalığı bulunan, maligniteli ve daha önce antibiyotik kullanımı olan hastalarda daha yaygındır.

Toplum kaynaklı olanlar ise daha fazla oranda üriner sistem infeksiyonu gelişenlerde görülmektedir (121). Quirante ve ark. çalışmalarında infeksiyonların %47.2 oranında hastaneden, %35.8 oranında toplumdan, %17 oranında yoğun bakımlardan kazanıldığını ve %5.7 oranında son 3 ayda hastane yatış öyküsü olduğunu bildirmişlerdir (122).

Çalışmamızda vaka grubu ile kontrol grubu arasında son 1 yıl içinde hastaneye yatış öyküsü araştırılmış ve anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır. Son 1 ay içinde hastaneye yatış olan olgular çalışmanın dışında tutulmuştur.

EUCAST ve CLSI yeni duyarlılık sınırları uygulandığında GSBL ve karbapenemaz suşlarının duyarlı olarak bildirilmesini önermektedir. CLSL, GSBL'nin rutin olarak taranması ve bildirilmesini önermemektedir. Ancak bu yaklaşımın ülkemiz koşullarında tanı, tedavi ve infeksiyon kontrol uygulamaları açısından uygun olmadığı kanaatindeyiz. Azap ve ark. çalışmalarında 2010 yılında değişik klinik materyallerden elde edilen 100 adet GSBL pozitif *E. coli* ve 92 GSBL pozitif *Klebsiella* suşunda disk difüzyon yöntemi ile 2010 CLSI kriterlerine göre antimikrobiyal duyarlılıkları değerlendirmişlerdir (123). *E. coli* suşlarında sefotaksim, seftazidim, sefepim duyarlılıkları sırasıyla %3, %13, %16 bulmuşlardır. *E.coli* izolatlarının hiçbirisi seftriakson, sefuroksim ve sefazoline duyarlı bulunmamıştır. *Klebsiella* suşlarında seftriakson, seftazidim, sefepim duyarlılıkları sırasıyla %1, %5.4, %22.8 bulunmuştur. Bu çalışma sonucuna göre direnç mekanizmalarını dikkate almaksızın, antimikrobiyal duyarlılığın sadece disk difüzyon veya minimum inhibisyon konsantrasyon değerlerine bakarak belirlenmesi yanlış duyarlılık sonuçlarına neden olabileceği belirtilmiştir. Sadece yeni inhibisyon zon çaplarına göre değerlendirme yapıldığında sefepimin GSBL pozitif suşların neden olduğu infeksiyonların yaklaşık %15-20'si için iyi bir tedavi alternatifi olabileceği gösterilmiştir. Livermore ve ark. (124) çalışmalarında bu görüşün yanlış olduğunu savunmuşlardır. Aynı MİK değerleri ile tedavi yetersizlikleri olacağını düşünmektedirler. Rutin duyarlılık testlerinin araştırma amaçlı testlere göre daha az hassas olduğunu, 1-8 mg/ ml duyarlı sınırı kime göre ve nasıl yapılacağının

bilinmediğini belirtmişlerdir. Üçüncü olarak sadece epidemiyolojik amaçlı araştırılmasının öneriliyor olmasına rağmen bazı laboratuvarların tedavi sonucunu değiştirmede için GSBL olarak bildirmeyeceklerini ve bu da infeksiyon kontrolü açısından önemli bilgi eksikliğine neden olacağını düşünmektedirler. Bizim hastanemizde CLSI yeni duyarlılık sınırları uygulanmıştır ve epidemiyolojik amaçlı GSBL olarak bildirilmeye devam edilmiştir. Biz çalışmamızın sonucuna göre GSBL üreten mikroorganizmaların rutin laboratuvarlarda araştırılması ve klinisyenlere bildirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı infeksiyonlarda tedavi başarısı için gereklidir.

6. SONUÇLAR

GSBL'ler son yıllarda sayı ve tür yönünden büyük bir artış göstermiştir. Toplum kaynaklı GSBL salgılayan izolatlarda da giderek artış görülmektedir. Mortalitenin yüksek olduğu bu infeksiyonlarda ampirik tedavinin belirlenmesinde GSBL oranlarının ve risk faktörlerinin bilinmesi önemlidir.

GSBL risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmamızda solid metastatik tümör varlığı, orta-ileri karaciğer hastalığı, orta-ileri renal hastalık, renal taş öyküsü, son üç ayda ürolojik girişim yapılması, son üç ayda antibiyotik (sefalosporin, kinolon) kullanımı, kemoterapi veya immünsupresif tedavi almış olmak, tekrarlayan ÜSİ ve daha önce GSBL üremesi olması GSBL üretimi açısından risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Toplum kaynaklı GSBL infeksiyonlarında artış olup, bu infeksiyonların da kinolonların güvenilirlikleri giderek azalmaktadır. Toplum kökenli infeksiyonların ampirik tedavilerinde karbapenemlerin kullanımı uygun değildir. Bununla birlikte hastane kökenli ciddi ürosepsis olgularında, GSBL oranları yüksek tedavi merkezlerinde ampirik tedavi amacıyla bu ajanlar kullanılabilir. Karbapenemlerin aşırı kullanımı da GSBL salgılayan suşlarda karbapenem direncini beraberinde getirmektedir. Karbapenemlerin ampirik tedavide kullanımı mutlaka sınırlandırılmalı, gereksiz kullanımından kaçınılmalıdır.

Bu çalışmayla GSBL üreten E.coli'nin etken olduğu toplum kökenli ÜSİ'nde risk faktörleri saptanmıştır. Bundan sonraki tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve akılcı antibiyotik kullanımı konusunda çalışmamızın yol gösterici olacağı kanaatindeyiz. GSBL üreten mikroorganizmaların rutin laboratuvarlarda araştırılması ve klinisyenlere bildirilmesi, bu mikroorganizmalara bağlı infeksiyonlarda tedavi başarısı için gereklidir. Polikliniklerimize başvuran hastalarında risk faktörleri değerlendirilip uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanması mortalite ve morbiditenin artmasını engelleyecektir.

7. ÖZET

GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETEEN *ESCHERİCHİA COLİ*'NİN NEDEN OLDUĞU TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ

Hastane ve toplum kökenli infeksiyonlarda etken olarak önemli rol oynayan Gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç giderek artmaktadır. Bu direncin en sık edenlerinden biri de β -laktamaz enzim-GSBL-üretimidir. GSBL üreten mikroorganizmalar sadece hastane kökenli infeksiyonların değil son on yılda toplum kökenli infeksiyonların da önemli etkenleri arasında yer almaya başlamıştır. Toplum kökenli infeksiyonların çoğunluğunu da GSBL pozitif *Escherichia coli* (*E. coli*)'nin etken olduğu üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) oluşturmaktadır. GSBL pozitif mikroorganizmaların toplum kökenli ÜSİ'lerde sıklığının artması ampirik oral tedavi seçeneklerini sınırlandırmakta, uygun olmayan tedavi seçenekleriyle maliyeti artırmaktadır. Yapılan çalışmalarla da bu infeksiyonlarla etkilenen hastaların daha çok altta yatan risk faktörleri olan hastalar olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu üriner sistem infeksiyonlarında GSBL üretimine yol açan risk faktörlerinin belirlenerek GSBL üretimi ve buna bağlı mortalitenin ve morbiditenin en aza indirilmesini sağlayacak korunma ve kontrol önlemlerini almak amaçlanmıştır.

Nisan 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında polikliniklerimize ayaktan başvuru yapan ve idrar kültüründe *E. coli* üremesi olan ve toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu kriterlerini karşılayan 103 hasta çalışmaya alınmış, GSBL-pozitif *E. coli* infeksiyonlu olgular vaka grubu, GSBL-negatif *E.coli* infeksiyonlu olgular kontrol grubuna dahil edilmiştir. *E.coli* izole edilen hastaların demografik özellikleri, hastane yatışı, idrar kültürünün gönderildiği poliklinik, daha önceki hastaneye yatış öyküsü, altta yatan hastalıkları, immünsüpresif tedavi alımı, operasyon varlığı, invaziv girişimleri (üriner kateter, sistoskopi, kolonoskopi), geniş spektrumlu antibiyotik alımı, Charlson komorbidite skoru gibi risk faktörleri değerlendirilmiştir. İki grup risk faktörleri yönünden karşılaştırılmıştır. Solid metastatik tümörlü hastalarda (%15,4'e karşılık %2), orta-ağır renal hastalıkta (%26,9'a karşılık %9,8), demansta

(%5,8'e karşılık %0) anlamlı farklılık vardır ($p < 0,05$). Üriner cerrahi öyküsü bulunması durumunda üriner Enfeksiyon gelişmesi vaka grubunda %26,9, kontrol grubunda %9,8 olarak bulunmuş ve istatistiki olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,025$). Komplike ÜSİ olanlarda skor puanı daha yüksek saptanması anlamlı olarak saptanmıştır ($p < 0,05$). Tekrarlayan ÜSİ öyküsüne bakıldığında vaka ve kontrol grubunda sırasıyla %44,2 ve %11,8 olarak bulunmuştur. Bu durum istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Antibiyotik kullanımı ise vaka grubunda %34,6, kontrol grubunda %11,8 olarak bulunmuş olup anlamlıdır ($p < 0,05$).

Komplike ÜSİ-komplike olmayan ÜSİ ile gelen hastalar değerlendirildiğinde Charlson skoru puanı ortalaması komplike olmayanlarda 1,59 iken 2,4 olarak bulunmuştur. Komplike ÜSİ olanlarda skor puanı daha yüksek saptanması anlamlı olarak saptanmıştır ($p < 0,05$).

Hastanemize başvuran ve GSBL üreten E.coli nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörlerinin saptanması ile bundan sonraki tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasında çalışmamızın yol gösterici olacağını düşündürmektedir. CLSL, GSBL'nin rutin olarak taranması ve bildirilmesini önermemektedir. Ancak bu yaklaşımın ülkemiz koşullarında tanı, tedavi ve enfeksiyon kontrol uygulamaları açısından uygun olmadığı kanaatindeyiz. Biz çalışmamızın sonucuna göre GSBL üreten mikroorganizmaların rutin laboratuvarlarda araştırılması ve klinisyenlere bildirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlarda tedavi başarısı için gereklidir.

Anahtar kelimeler: GSBL, Üriner Sistem Enfeksiyonu, Risk Faktör.

8. ABSTRACT

RISK FACTORS FOR COMMUNITY-AQUIRED URINARY TRACT INFECTIONS CAUSED BY EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE-PRODUCING *ESCHERICHIA COLI*

Hospital and community-acquired infections play an important role as a factor in Gram-negative bacteria resistant to antibiotics is increasing. One of the most common of these resistors which-ESBL-producing enzyme is β -lactamase. ESBL-producing microorganisms, not just the last ten years of hospital-acquired infections in community-acquired infections began to take place among the important factors. Community-acquired infections in the majority of ESBL positive *Escherichia coli* (*E.coli*) as a factor of urinary tract infections (UTI) constitute.ESBL positive microorganisms community-aquired UTI increase in the incidence of oral empirical limits their treatment options, increases the cost of treatment options are not appropriate. From the studies of patients affected with this infection mostly patients with underlying risk factors that have been identified.

In this study, ESBL-producing *E. coli* in urinary tract infections caused by ESBL-producing ESBL determine risk factors that lead to the production and the associated mortality and morbidity minimized take measures to ensure the protection and control is intended.

Between April 2012- April 2013 our outpatient clinic applicants and urine cultures *E.coli* with color reproduction and community-acquired urinary tract infection in 103 patients included in the study meets the criteria, ESBL - positive *E. coli* infection case group patients, ESBL -negative *E. coli* infection cases were included in the control group. *E.coli* isolated from patients'demographic characteristics, hospitalization, urine culture was sent to clinics, previous history of hospitalization, underlying diseases, immunosuppressive therapy retrieval operations, assets, invasive interventions (urinary catheter, cystoscopy, colonoscopy), broad-spectrum antibiotics, Charlson comorbidity scores were evaluated as risk factors. The two groups were compared in terms of risk factors. In patients with metastatic solid

tumors (15.4% vs. 2%), moderate-to- severe renal disease (26.9% versus 9.8%), dementia (5.8% vs. 0%) There are significant differences ($p < 0.05$). Urinary history of surgery in the case of urinary tract infection development in case group 26.9% in the control group 9.8% and statistically significant as was observed ($p < 0.025$). Complicated U in those with score point higher as significant, respectively ($p < 0.05$).

Recurrent UTI history in considering the case and control groups, respectively, 44.2% and 11.8%, respectively. This condition is statistically significant ($p < 0.001$). 34.6% in the case of the use of antibiotics, has been found to be 11.8% in the control group was significant ($p < 0.05$).

Complicated UTI-uncomplicated UI that comes with patients evaluated Charlson score point average uncomplicated at 1.59, while at 2.4 bulunmuştur. Complicated UTI in those with score point higher as significant, respectively ($p < 0.05$).

Admitted to our hospital and ESBL-producing *E. coli*, caused by community-acquired urinary tract infections risk factors in determining our future treatment options will be identified and infection control measures in our study to be a guiding suggests. ESBLs CLSL does not recommend routine screening and be notified. However, this approach in our country's diagnosis, treatment and infection control practices we believe is not appropriate in terms. According to the results of our study, we ESBL-producing microorganisms in routine laboratories to investigate and suggest that clinicians should be reported. In the treatment of infections due to ESBL-producing organisms that are necessary for success.

Key words: ESBL, Urinary Tract Infection, Risk Factors.

9. KAYNAKLAR

1. Bush K. New beta-lactamases in gram negative bacteria. Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 2001; 32, 1085-9.
2. Bradford P.A. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933-51.
3. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: The CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1-14.
4. Romero L, Rodriguez-Bano J, Ramon Hernandez J, Martinez-Martinez L, Pascual A. Long-term study of the frequency of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates producing extended-spectrum β -lactamases. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 625-31.
5. Hernandez JR, Canton R, Martinez-Martinez L, Grupo de Estudio de Infeccion Hospitalaria (GEIH). Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales espanoles proyecto GEIH-BLEE 2000. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 77-82.
6. Rodriguez-Bano J, Cisneros JM. Community infections caused by extended spectrum beta lactamase producing E.coli. Arch Intern Med 2008; 168: 1897-902.
7. Paterson DL. Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 657-86.
8. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. Journal of Hospital Infection 2009; 73: 345-54.
9. Calbo E, Xercavins M, Gomez L, Vidal CG, Quintana S, Vila J and Garaul J. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to Escherichia coli harbouring extended-spectrum β -lactamases. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 780-83. 47.
10. Yalçın AN. Yoğun Bakım Ünitesinde Antibiyotik Kullanımı ve Direnç Sorununa Genel Bakış. Ankem Derg 2009; 23 (Ek 2): 136-42.
11. Alos I, Gomez-Greces L, Perianes J. Antibiotic resistance of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 199-203.
12. Arslan H, Ergönül Ö, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 914-8.
13. Gülay Z. Antibakteriyel İlaçların Etki Mekanizmaları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar. 3. Baskı 2008; 227-42.

14. <http://dragon.klte.hu/~gundat/betalaca.htm>
15. Chambers HF, Penicillins and β -Lactam Inhibitors Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Elsevier Churchill Livingstone Inc 2010; 309-22.
16. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları. 2. Baskı, Bilimsel Tıp Yayınları, Ankara 2012.
17. Harold C, Neu MD. Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. Am J Med 1985; (Suppl 2A): 2-13.
18. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? Curr Opin Microbiol 2000; 3: 489-95.
19. Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11(4): 529-44.
20. Endtz HP, Dijk WC, Verbrugh HA and Mustin Study Group. Comparative in vitro activity of meropenem against selected pathogens from hospitalized patients in the Netherlands. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 149-56.
21. Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. J Antimicrob Chemother 1995; 36 (Suppl A): 1-17.
22. Friedrich WL, Burgess D, Warkentin D, Bosso J. Comparative in vitro pharmacodynamics of imipenem and meropenem against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40(4): 904-8.
23. <http://textbookofbacteriology.net/themicrobialworld/bactresanti.html>
24. Özsoy FM, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişletilmiş spektrumlu Beta-laktamazlar: Klinik önemi ve getirdiği sorunlar. Flora Dergisi 2001; 6: 3-21.
25. Charlson ME, Ales KL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis 1987; 40: 373-83.
26. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of Lactamases. Antimicrobial Agents And Chemotherapy 2010; 969-76.
27. Gür D. Beta-laktamazların sınıflandırılması. Flora, 1996; 2: 80-86.
28. Özsoy FM, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişletilmiş spektrumlu Beta-laktamazlar: Klinik önemi ve getirdiği sorunlar. Flora dergisi, 2001; 6: 3-21.
29. Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1 beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1995; 35: 281-94.
30. Vahapoğlu H, Hall LM, Mülazimoğlu L. Resistance to extended spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. J Med Microbiol 1995; 43: 294-9.

31. Hall LMC, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalın HE. OXA-11, an extended spectrum variant of OXA-10 (PSE-) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1637-44.
32. Chong Y, Ito Y, Kamimura T. Genetic evolution and clinical impact in extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infection, Genetic and Evolution* 2011; 11: 1499-504.
33. Opal SM, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Elsevier Churchill Livingstone Inc 2010; 279-95.
34. www.Lahey.org/studies/webt.htm (Accessed 3/8/12).
35. Gür D. Beta-laktamazların sınıflandırılması. *Flora* 1996; 2: 80-6.
36. Özsoy FM, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişletilmiş spektrumlu Beta-laktamazlar: Klinik önemi ve getirdiği sorunlar. *Flora Dergisi* 2001; 6: 3-21.
37. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Mangold P, Amann S, Akalın E, Ang Ö, Bal C, Casellas JM. Characterization of beta-lactamase gene blaPER-2, which encodes an extended- spectrum class A beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 616–20.
38. Nordmann P, Naas T. Sequence analysis of PER-1 extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* and comparison with class A beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 104–14.
39. Nordmann P, Ronco E, Naas T, Duport C, Michel-Briand Y, Labia R. Characterization of a novel extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 962-9.
40. Vahaboğlu H, Dodanlı S, Eroğlu C, Öztürk R, Söyletir G, Yıldırım İ, Avkan V. Characterization of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella typhimurium* stains: molecular epidemiology of PER-1-producing isolates and evidence for nosocomial plasmid exchange by a clone. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2942-6.
41. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, Coşkun F, Yaman A, Kaygusuz A, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2265-9.
42. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003; 289: 885–8.
43. Petroni A, Corso A, Melano R, Cacace ML, Bru AM, Rossi A, Galas M. Plasmidic extended-spectrum beta-lactamases in *Vibrio cholerae* O1 El Tor isolates in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1462–8.

44. Weldhagen G, Poirel FL, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2385–92.
45. Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-84.
46. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-51.
47. Danel F, Hall LM, Duke B, Gür D, Livermore DM. OXA-17, a further extended-spectrum variant of OXA-10 beta-lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1362-6.
48. Nordmann P, Guibert M. Extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 128-31.
49. Poirel L, Gerome P, De Champs C, Stephanazzi J, Naas T, Nordmann P. Integron-located oxa-32 gene cassette encoding an extended-spectrum variant of OXA-2 beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 566-9.
50. Karlı Ş. Toplum ve Hastane Kaynaklı İnfeksiyonlardan İzole Edilen GSBL Pozitif *Escherichia Coli* Suşlarında Tigesiklin Duyarlılığının İn-Vitro Araştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2009.
51. CLSI-M100 S22; 2012.
52. Gür D. Yeni Direnç Mekanizmaları ve Rutin İnvitro Testlerin Kliniğe Yansıması. *İnfeksiyon Dünyası Dergisi* 2012.
53. Gülay Z. GSBL’lerin tanı yöntemleri. Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004; 13-26.
54. Demir N. Gram Negatif Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üretimine Katkıda Bulunan Çeşitli Risk Faktörlerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2006.
55. Gür D. Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamazlar: Epidemiyolojisi ve Tanı. Arman D, Ünal S. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar. *Bilimsel Tıp Yayınları*, Ankara 2009; 82-99.
56. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001; 32(2), 94-103.
57. Romero L, Lopez L, Rodriguez-Bano J, Ramon Hernandez J, Martinez-Martinez L, Pascual A. Long-term study of the frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella*

- pneumoniae isolates producing extended-spectrum beta-lactamases. Clin Microbiol Infect 2005; 11(8): 625-31.
58. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. J Clin Microbiol 2004; 42(3): 1089-94.
 59. Livermore DM, Gniadkowski RCM, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, Ayala J, et al. CTX-M: Changing the face of ESBLs in Europe. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 165–74.
 60. Gales AC, Biedenbach DJ, Winokur P, Hacek DM, Pfaller MA, Jones RN. Carbapenem-resistant *Serratia marcescens* isolates producing Bush group 2f beta-lactamase (SME-1) in the United States: Results from the MYSTIC Programme. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 39(2): 125-7.
 61. Cantón R, Coque TM. Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, 28034-Madrid, Spain, The CTX-M β -lactamase pandemic, Current Opinion in Microbiology, Antimicrobials/Genomics 2006; 9(5): 466–75.
 62. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI document M100S-18. (2008) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania, USA
 63. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: Current data. Clin Infect Dis 2006; 42(4): 164-72.
 64. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: An emerging public-health concern. Lancet Infect Dis 2008; 8(3): 159-66.
 65. AR. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Dis Mon 2003; 49: 71–82.
 66. Hoa PL, Yipa KS, Lokec SL. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates from women: emerging multidrug resistance phenotypes. Diagn Microbiol and Infect Dis 2007; 59: 439–45.
 67. www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pseManual/7pscCAUTICurrent.pdf
 68. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988; 16: 128-40.
 69. Urinary tract abnormalities are most associated with infections other than *E coli*. BMJ 1999; 318 (7186).

70. Hoa PL, Yipa KS, Lokec SL. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates from women: emerging multidrug resistance phenotypes. *Diagn Microbiol and Infect Dis* 2007; 59: 439-45.
71. Paterson DL. Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-86.
72. Mulvey M. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2002; 4: 257.
73. <http://what-when-how.com/acp-medicine/urinary-tract-infections-part-1/>
74. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=antibiot/11883&selected/Title=1%7E24&source=search_result.
75. Karisik E, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Virulence factors in *Escherichia coli* with CTX-M-15 and other extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(1): 54-8.
76. Khanfar HS, Bindayna KM, Senok AC, Botta GA. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Trends in the hospital and community settings. *J Infect Dis* 2009; 3(4): 295-99.
77. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168(17): 1897-902.
78. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan H, Timurkaynak F, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(2): 147-51.
79. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 42(7): 925-34.
80. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in non-hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1089-94.
81. Calbo E, Román V, Xercavins M. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 780-3.
82. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Raz R. Risk factors for the development of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in non-hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 163-7.
83. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Fishman NO, Bilker WB, et al. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-

- lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis* 2005; 40(9): 1317-24.
84. Bin C, Hui W, Renyuan Z, Yongzhong N, Xiuli X, Yingchun X, et al. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56(4): 351-7.
 85. Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C, Jansens H, Baraniak A, Gniadkowski M, et al. High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-5224 ESBL-producing *Enterobacter aerogenes* in severely-ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(1): 56-62.
 86. Zimhony O, Chmelnitsky I, Bardenstein R, Goland S, Hammer Muntz O, Navon Venezia S. Endocarditis caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Emergence of resistance to ciprofloxacin and piperacillin-tazobactam during treatment despite initial susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(9): 3179-82.
 87. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39(1): 31-7.
 88. Bassetti M, Righi E, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, Di Biagio A, et al. Efficacy of ertapenem in the treatment of early ventilator-associated pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(2): 433-5.
 89. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*: A systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(5): 895-904.
 90. Bou G, Cartelle M, Tomas M, Canle D, Molina F, Moure R. et al. Identification and broad dissemination of the CTX-M-14 beta-lactamase in different *Escherichia coli* strains in the northwest area of Spain. *J Clin Microbiol* 2002; 40(11): 4030-6.
 91. Arpin C, Dubois V, Coulange L, Andre C, Fischer I, Noury P, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in community and private health care centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(11): 3506-14. 78. O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2000; 54: 227-40.
 92. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI document M100S-18. (2008) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania, USA.

93. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum-Lactamases: a Clinical Update. *Clinical Microbiology Reviews* 2005; 18(4): 657–86.
94. Kurşun E. Toplumda Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Salgılayan *Escherichia Coli* ve *Klebsiella* Suşlarının Etken Olduğu İnfeksiyon Hastalıklarındaki Risk Faktörlerinin ve GSBL Fekal Kolonizasyonu İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Ankara 2008.
95. Baykal A, Çöplü N, Şimşek H, Esen B, Gür D. Kan İzolatı *E. coli* ve *K. pneumoniae* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz, KPC-Tip Karbapenemaz ve Plazmid Aracılı AmpC Beta-Laktamaz Varlığının Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, Nisan 2012; Cilt: 46(2): 159-69.
96. Mumcuoğlu İ, Gündüz T, Baydur H. *Escherichia*, *Klebsiella* ve *Proteus* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM* 2004; 18(1): 9-11.
97. Delialioğlu N, Öcal ND, Emekdaş G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. *ANKEM* 2005; 19(2): 84-7.
98. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C. Hastane kaynaklı gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. *İnfeksiyon Derg* 2002; 16(2): 175-8.
99. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum b-lactamase-producing organisms. *Journal of Hospital Infection* 2009; 73: 345-54.
100. Törüner İneli Ç, Baysan BÖ, Yalçın AN. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında GSBL üreten gram negatif mikroorganizmaların yeri. 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2011). 23-27 Mart 2011 Manavgat/Antalya. (P08-01) 242.
101. Gür D, Pitt TL, Hall LM, Akalın HE, Livermore DM. Diversity of *Klebsiella* with extended-spectrum beta-lactamases at a Turkish university hospital. *J Hosp Infect* 1992; 22: 163-7.
102. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-production *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1089-94.
103. Öztürk S, Birengel S, Tekeli A, Dolapçı İ, Azap A, Karamercan G. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında GSBL positive *E. coli* izolatlarında risk faktörleri ve moleküler tiplendirme. EKMUD Kongresi 24-28 Ekim Ankara. Poster 29. 2007.
104. Ertuğrul MB, Çolak N. İdrardan izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2004; 18: 161-5.

105. Pullukçu H, Taşbakan M, Aydemir Ş. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Ankem Derg* 2006; 20: 26-30.
106. Arslan H, Kurt Azap Ö, Ergönül Ö, Timurkaynak F, Urinary tract infection study group. Risk factor for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 914-8.
107. Delialioğlu N, Öcal DN, Emekdaş G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. *Ankem Derg* 2005; 19: 84-7.
108. Calbo E, Romani 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.
109. Curtis JD. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic resistance gram negative bacilli. *CID* 2006; 43: 262-9.
110. Paterson DL, Ko WC, Mohapatra S. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: impact of extended spectrum b-lactamase (ESBL) produced in a global study of 216 patients. (Abstract J-210) In: Program and Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Toronto, Washington DC: American Society of Microbiology 328, 1997.
111. Hibberd PL, Jacoby GA. Multiply drug resistant *Klebsiella pneumoniae* (MDRDP) strains: predictors of acquisition and mortality. In. Abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Orlando, USA. American Society of Microbiology, Abstract C46, 1994.
112. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. *Drugs* 2003; 63: 353-65.
113. Schiappa DA, Hayden MJ, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiology investigation. *J Infect Dis* 1996; 174: 529-39.
114. Bush K. New beta-lactamases in gram negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1085-9.
115. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: *Enterobacteriaceae* *Am J Infect Control* 2006; 34: 20-8.
116. Lautenbach E, Patel BJ, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1162-71.

117. Borer A, Gilad J, Menashe G, Peled N, Riesenbergr K, Schlaeffer F. Extended-spectrum beta-lactamase- producing Enterobacteriaceae strains in community-acquired bacteremia in Southern Israel. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR44-7.
118. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB. Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial *E. coli* and *K. pneumoniae* infections. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2469-77.
119. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, Hernandez JR. Risk Factors and Prognosis of Nosocomial Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010; 48(5): 1726-31.
120. Bellissimo-Rodrigues F, Gomes ACF, Passos ADC. Clinical outcome and risk factors related to extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella* spp. infection among hospitalized patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2006; 101(4): 415-21.
121. Öncül O. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonları ve Tedavisi. XIII. TÜRK Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Antalya 2007.
122. Quirante OF, Cerrato SG, Pardos SL. Risk factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Braz J Infect Dis* 2011; 15(4): 370-6.
123. Azap ÖK, Arslan H, Timurkaynak F, Yeşilkaya A, Enterobacteriaceae / Sefalosporinler zon çapları önerileri. Neler değişti? 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2011). 23-27 Mart 2011 Manavgat/ Antalya (P01-03) 208.
124. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, Ho P-L, Keness Y, Doi Y, Paterson D, Woodford N, Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1569–77.
125. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K. Risk factors for extended-spectrum b-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections, *Journal Compilation 2009 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI* 2009; 16: 147–51.

10. EKLER

EK-1. Hasta Formu.

- HASTANIN ADI, SOYADI:
- HASTANIN DOSYA NO:
- HASTANIN YAŞI:
- GÖNDERİLEN POLİKLİNİK:
- İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREME SONUCUNA GÖRE:
 - DUYARLI
 - DİRENÇLİ
- ANTİBİYOGRAF:
 - Ampisilin:
 - Amoksisilin-klavulonik asit:
 - Cefprozidim:
 - Ciprofloksasin:
 - Cefotaksim:
 - Nitrofurantoin:
 - Ertapenem:
 - Trimetoprim-sulfametoksazol:
 - Gentamisin:
 - Meronem:
- CİNSİYET :
 - ERKEK
 - KADIN
- BAKIM EVİNDE YAŞAMA:
- HASTANEDE YATIŞ ÖYKÜSÜ (SON 1 YIL):
- SİSTEMİK STEROİD ÖYKÜSÜ:
- İMMÜNSUPRESİF KT ALMA ÖYKÜSÜ:
- KOMORBİDİTE

Charlson indeksine göre komorbidite değerlendirme çizelgesi

<u>Hastalık puanı</u>	<u>Komorbidite</u>	VAR	YOK
1	Koroner arter hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Kronik pulmoner hastalık Peptik ulser hastalığı Periferik damar hastalığı Serebrovasküler hastalık Diabetes mellitus Karaciğer hastalığı (hafif derecede) Konnektif doku hastalığı Demans		
2	Diabetes mellitus (uc organ hasarının eşlik ettiği) Renal hastalık (orta veya ağır derecede) Hemipleji Nonmetastatik solid tümör Lösemi Lenfoma Multipl myeloma		
3	Karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede)		
6	Metastatik solid tumor AIDS		

- ÜRİNER SONDA KULLANIM ÖYKÜSÜ (SON 3 AYDA)
- ÜRİNER SİSTEMDE BOZUKLUK (FONKSİYONEL, ANATOMİK, RENAL)
- CERRAHİ GİRİŞİM ÖYKÜSÜ
 - ÜRİNER
 - JİNEKOLOJİK
 - GENEL CERRAHİ
- RENAL TAŞ ÖYKÜSÜ:
- TEKRARLAYAN ÜSİ (SON 1 YILDA 3 TEN FAZLA)
- ANTİBİYOTİK KULLANIMI: