

T.C

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**HASTANEDE YATAN HASTALARDA GENİŞLEMİŞ
SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ (GSBL) POZİTİF
ESCHERİCHİA COLİ VE *KLEBSİELLA SPP.*'YE BAĞLI İDRAR
YOLU ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ VE
MOLEKÜLER TİPLENDİRME**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLÇİN OLTULU

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. ÇİĞDEM BANU ÇETİN

MANİSA, 2014

ÖNSÖZ

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım yakın ilgi ve destekleriyle hekimlik tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özlem TÜNGER, Doç. Dr. Çiğdem Banu ÇETİN ve Yard. Doç. Dr. Şebnem ŞENOL'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince büyük destek aldığım Prof. Dr. Semra KURUTEPE başta olmak üzere tüm Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri ve laboratuvar çalışanları ile asistanlığa birlikte başlayıp birlikte bitirdiğim, her zaman birbirimize destek olduğumuz değerli arkadaşım Dr. Deniz ÖZER TÜRK'e teşekkür ederim.

Son olarak hayatımı anlamlı kılan yaşama sevincimi her daim canlı tutan, onlar olmadan asla varolamayacağım, büyük bir sevgiyle bağlı olduklarım; sevgili eşim Fatih ve canım aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ:	v
TABLolar LİSTESİ:	vi
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI	3
2.1.1.TANIMLAR:.....	4
2.1.2.ETİYOLOJİ:	5
2.1.3.EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ:	6
2.1.4.PATOGENEZ:	7
2.1.5.KLINİK:	12
2.1.6.TANI:	12
2.1.7.TEDAVİ:.....	13
2.2.NOZOKOMİYAL ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI:	17
2.2.1.ETİYOLOJİ:	17
2.2.2.EPİDEMİYOLOJİ:.....	17
2.2.3.TANI:	19
2.2.4.TEDAVİ:.....	21
2.3.GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZLAR (GSBL)	21
2.3.1.B-LAKTAMAZLAR:.....	21
2.3.2.GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZLAR (GSBL):	23
III- GEREÇ VE YÖNTEM:	38
3.1.OLGULARIN SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI:	38
3.2. MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMA.....	38
3.3 MOLEKÜLER ÇALIŞMA (REAL –TIME PCR YÖNTEMİ).....	38
3.3.1.DNA İZOLASYONU:	39
3.3.2.REAL TIME PCR ÇALIŞMASI:.....	40
3.3.3.DATA ANALİZİ:.....	42
3.3.4.CTX- M POZİTİF OLAN ÖRNEKLERDE M ALT TİPLERİ BELİRLEMEK İÇİN YAPILANLAR.....	42
IV- BULGULAR:	44
V-TARTIŞMA	61
VI- SONUÇ:.....	74
VII- ÖZET.....	76
VIII- SUMMARY	78
IX- KAYNAKLAR:	80

Kısaltmalar

ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonları

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta- laktamazlar

IDSA: ABD enfeksiyon hastalıkları derneği

ESCMID: Avrupa klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları derneği

HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü

CD: Cluster of differentiation (Farklılaşmış kümeler)

FM: Fizik muayene

DNA: Deoksiribo nükleik asit

RNA: Ribonükleik asit

TMP- SMX: Trimetoprim sülfometoksazol

GIS: Gastrointestinal sistem

NÜSE: Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları

CDC: Hastalık kontrol merkezleri

TEST: Tigesiklin değerlendirme ve sürveyans çalışması

SMART: Antimikrobiyal direnç eğilimlerini izlem çalışması

MİC: Minumum inhibitör konsantrasyon

CLSI: Klinik laboratuvar standartları enstitüsü

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PBS: Fosfatlı tuz çözeltisi

İYE: İdrar yolları enfeksiyonu

DM: Diabetes mellitus

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KVAH: Kosto- vertebral aç ı hassasiyeti

CRP: C- reaktif proteini

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ETA: Endotrakeal aspirat

Şekiller Listesi:

Şekil 1: GSBL (+) *E.coli* ve *Klebsiella*'nın Avrupa'daki dağılımı

Şekil 2: *E.coli*, katılımcı laboratuvar sayısı, 3.kuşak sefalosporin dirençli invaziv izolat sayısı ve bu izolatlardaki GSBL %'si

Şekil 3: *Klebsiella*, katılımcı laboratuvar sayısı, 3.kuşak sefalosporin dirençli invaziv izolat sayısı ve bu izolatlardaki GSBL %'si

Şekil 4: Çift disk sinerji testi

Şekil 5: Kombinasyon disk testi

Şekil 6: E test

Şekil 7: F ve R primerleri için hazırlanan reaksiyon

Şekil 8: A1 ve A5 primerleri için hazırlanan reaksiyon

Şekil 9: PCR' da CTX- M tiplendirmesi.

Tablolar Listesi:

Tablo 1: ÜSE'da komplikasyona yol açan nedenler

Tablo 2: ÜSE'de risk faktörleri

Tablo 3: Konak üriner sisteminde ki anti-bakteriyel savunma mekanizmaları

Tablo 4: Üriner katetere bağlı oluşan akut ve kronik komplikasyonlar

Tablo 5: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki cinsiyet oranı

Tablo 6: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki yoğun bakım yatış oranı

Tablo 7: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki altta yatan hastalıkların oranı

Tablo 8: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki nefrostomi oranı

Tablo 9: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki tekrarlayan İYE öyküsü oranı

Tablo 10: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki üriner operasyon öyküsü oranı

Tablo 11: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki anomali oranı

Tablo 12: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki üriner sistemde yabancı cisim oranı

Tablo 13: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki son 6 ayda antibiyotik kullanımı oranı

Tablo 14: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki son 6 ay içinde kullanılan antibiyotik oranı

Tablo 15: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki son 6 ayda İYE öyküsü oranı

Tablo 16: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki son 6 ayda hastaneye yatış oranı

Tablo 17: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki çeşitli risk faktörlerinin oranı

Tablo 18: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki nötropeni oranı

Tablo 19: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki başka odakta enfeksiyon oranı

Tablo 20: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki sık görülen enfeksiyonlar

Tablo 21: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplardaki enfeksiyon belirti ve bulguları

Tablo 22: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki renal ağrı oranı

Tablo 23: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki enfeksiyon kökenleri oranı

Tablo 24: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplarda üreyen mikroorganizmalar

Tablo 25: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplardaki uygulanan tedavi

Tablo 26: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplarda başlanan antibiyotik uygunluğu oranı

Tablo 27: GSBL (+) ve GSBL (-) grupların laboratuvar değerleri

Tablo 28: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki sedimentasyon oranı

Tablo 29: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki CRP oranı

Tablo 30: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki kreatin oranı

Tablo 31: GSBL (+) ve GSBL (-) üremelerin antibiyotik duyarlılık sonuçları

Tablo 32: GSBL(+) *E.coli* PCR sonuçları

Tablo 33: GSBL(+) *Klebsiella spp.* PCR sonuçlar

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), günümüzde tüm yaş gruplarında gerek hastane ortamında gerekse toplumda en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlardır. *Escherichia coli*, akut üriner sistem enfeksiyonlarında en sık izole edilen mikroorganizma olup sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda etken olarak gözlenirken, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* türleri, enterokoklar ve stafilokoklar genellikle hastane kökenli enfeksiyonlarda izole edilmektedirler (1).

ÜSE’de kinolon ve kotrimoksazol sık tercih edilen antibiyotiklerdir, fakat bu antimikrobiyallere karşı artan direnç oranları bildirilmektedir (2). Bir çok hastaya kültür antibiyogram yapılmadan antibiyotik başlanması, uzun süren tedavilerin hasta uyumunu azaltması, gereksiz antibiyotik kullanımı, son yıllarda yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı direnç problemini ortaya çıkarmıştır (3). Özellikle geniş spektrumlu beta- laktamaz (GSBL) üretimi, gram negatif bakterilerde beta- laktam antibiyotiklere karşı direncin önemli bir mekanizmasıdır (4).

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamazlar (GSBL) ilk olarak 1983 yılında tanımlanmış olup (5) ilk hastane kaynaklı salgın 1985’de Fransa’dan bildirilmiştir (6). Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) ve bugün de tüm dünyada GSBL üreten suşlarla meydana gelen enfeksiyonlar bildirilmektedir (7). GSBL(+) suşlar penisilin, sefalosporin ve monobaktamlardan aztroenam gibi birçok beta-laktam antibiyotiğe dirençlidir. GSBL kromozomal olarak kodlanabilir veya plasmid ve transpozonlar üzerinde bulunabilir ki plazmid ve transpozonlar üzerinde bulunanlar kolayca yayılabilirler (8). Beta-laktam antibiyotiklere direnç gelişiminde önceleri TEM ve SHV enzimleri tüm dünyada yaygın olarak bulunan tiplerken, günümüzde CTX-M tipi beta laktamazlar sık olarak görülmektedir (8, 9). CTX-M’nin farklı varyantları, ülkelere göre değişiklik gösterirken, CTX-M 15 tüm dünyada en yaygın olarak bulunan tiptir (10- 12). GSBL 1980-1990 yılları arasında *K.pneumoniae*’da baskın iken, 2000’li yıllardan beri *Escherichia coli*’de de

giderek artmaktadır. GSBL üreten *Klebsiella* türleri genelde nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilirken, *Escherichia coli* daha sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda görülmektedir (10). GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin tanımlanması, bu suşlarla enfekte hastaların tedavisinde uygun antibiyotik seçimi için önemlidir ve bu suşların oranının bilinmesi ampirik tedavide antibiyotik seçimi için yol göstericidir (4)

Çalışmamızda Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde yatarak tedavi gören ve *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerine bağlı üriner enfeksiyonu olan hastaların GSBL (+) olma özelliğine göre yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar gibi risk faktörleri açısından karşılaştırılması ve izole edilen GSBL (+) kökenlerde moleküler tür tayininin yapılması amaçlanmıştır. Bu çalışma sonucuna göre hastalardaki risk faktörleri göz önüne alınarak uygun ampirik antibiyotik tedavisinin en kısa sürede başlanması ile dirençli enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalite oranlarının azalacağı düşünülmektedir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) terimi, asemptomatik bakteriüriden sepsise yol açabilecek akut piyelonefrite kadar değişebilen çok farklı klinik formları tanımlar (2). Günümüzde ÜSE, tüm yaş gruplarını kapsayacak şekilde hem hastanede yatan hastalarda hem de ayaktan polikliniklere başvuran hastalarda, hekimlerin en sık karşılaştıkları bakteriyel enfeksiyonlardır (13). ABD’de yapılan çeşitli çalışmalarda her yıl 7 milyondan fazla hastanın ÜSE yakınmaları ile kliniklere başvurdukları bildirilmiştir. Bu çalışmalarda tedavi maliyetinin yıllık ortalama 1 milyardan fazla olduğu ve insidansın kişi başına yıllık %0,5- 7 olduğu rapor edilmiştir (13, 14). ÜSE, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülürken, kadınların %40-50’si yaşamlarının bir döneminde en az bir kez ÜSE geçirmekte ve bunların %20’sinde de takip eden ilk 6 ay içerisinde ÜSE tekrar etmektedir (15, 16). ÜSE’de en sık insidans, 20-40 yaş arasında, cinsel olarak aktif kadınlarda saptanmıştır (17). Ülkemizdeki resmi veriler net olmamakla birlikte 1,5milyon/yıl non- komplike ÜSE atağı olduğu tahmin edilmektedir (18).

ÜSE bulunduğu anatomik lokalizasyona göre kabaca üst üriner (akut, kronik ve subakut piyelonefrit) ve alt üriner sistem enfeksiyonları (sistit, üretrit, akut ve kronik prostatit) şeklinde ayrılabilir. Ancak sınıflandırma yapılırken daha çok, ABD Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) tarafından semptomlar göz önünde bulundurularak yapılan sınıflandırma kullanılır (19). Buna göre:

- 1- Kadınlarda akut komplike olmayan sistit
- 2- Kadınlarda akut non- komplike piyelonefrit
- 3- Kadınlarda komplike idrar yolu enfeksiyonu
- 4- Erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu
- 5- Asemptomatik bakteriüri ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (20).

2.1.1.Tanımlar:

Bakteriüri: İdrarda bakteri bulunması anlamına gelir. Anlamli bakteriüri; idrarda 10^5 /ml bakteri olmasıdır. Hastada ÜSE'ye ait hiçbir semptom ve bulgu yok iken idrarda anlamli bakteriüri saptanması asemptomatik bakteriüri olarak tanımlanır (2).

Sistit: Dizüri, sık idrara çıkma, idrara sıkışma hissi ve sıklıkla suprapubik hassasiyetle karakterize olan tabloyu tarifler (2).

Akut piyelonefrit: Ateş, yan ağrısı ve kostovertebral açısı hassasiyetine, anlamli bakteriürinin eşlik ettiğı böbreğin akut enfeksiyonudur. Bu bulgulara alt ÜSE semptomları da eşlik edebilir (21). Belirtilen semptomlara anlamli bakteriüri ve akut enfeksiyon varlığının gösterilmesiyle akut pyelonefrit tanısı kesinleştirilir (2).

Papiller nekroz piyelonefritte gelişen akut bir komplikasyondur ve daha çok orak hücreli anemi ve diabetes mellitusu olan hastalar ile aşırı derecede analjezik kullanan kişilerde görülür (2).

Non-komplike ÜSE: Anatomik ve nörolojik olarak doğal bir üriner sisteme sahip olan ve genellikle genç kadınlarda görülen enfeksiyonlardır (21).

Komplike ÜSE: Üriner sisteme ait fonksiyonel veya anatomik bozukluğu olan kişilerde görülen enfeksiyonlardır. Genel olarak çocuk yaştakilerde, erkeklerde, hamilelerde ve hastanede yatan hastalarda görülür (21).

Tablo 1: ÜSE'da komplikasyona yol açan nedenler (21).

Metabolik	Anatomik	Bağışık yetmezliğı
Diabetes mellitus Böbrek yetmezliğı Primer biliyer siroz Nefrokalsinozis	Benign prostat hipertrofisi Böbrek kistleri Mesane divertikülleri Nörojenik mesane Vezikoüreteral reflü Obstrüksiyon(taş,tümör)	İmmün yetmezlikler Nötropeni Böbrek nakli

Tekrarlayan ÜSE: Relaps ya da reenfeksiyon şeklinde seyreder. Relaps tedaviden sonraki ilk 2 hafta içerisinde aynı etken mikroorganizma ile, reenfeksiyon ise ilk 6 ay içerisinde farklı bir mikroorganizma ile enfeksiyon oluşmasıdır (7).

Ürosepsis: ÜSE'den kaynaklanan sepsis gelişmesidir. ÜSE bulgularına aşağıda sıralanan bulgulardan en az 2 tanesinin eşlik etmesi ile teşhis konulur:

- 1- Vücut ısısının 36°C'den düşük veya 38°C'den yüksek olması.
- 2- Kalp hızının 90/dakika üzerinde olması
- 3- Solunum sayısının 20/dakikadan fazla veya PaCO₂'nin 32mmHg'den düşük olması.
- 4- Lökosit sayısının 4000/mm³'den düşük veya 12000mm³'den yüksek olması ya da band formasyonunun %10'dan fazla olması (21).

Kronik ÜSE: Tedavi sonrası ÜSE'nin aylar veya yıllar boyunca relapslarla seyretmesidir (7).

2.1.2.Etiyoloji:

ÜSE'nin %95'inden fazlası tek bir bakteri türü ile gelişirken, akut ÜSE'de ve toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık etken mikroorganizma *Escherichia coli*'dir (22, 23). Özellikle yapısal anomalileri (obstrüktif üropati, konjenital anomaliler, nörojenik mesane v.b) olan hastalarda gelişen tekrarlayan ÜSE'de ve hastane kökenli enfeksiyonlarda ise, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* türleri, *Enterokok* ve stafilokokların görülme sıklığı artar (2, 24).

Koagülaz negatif stafilokoklardan olan *Staphylococcus saprophyticus* cinsel aktif genç kadınlarda görülen akut sistit ataklarının %5-15'inden sorumludur (2). Prostat bezi ile ilgili anomalileri olan yaşlı erkeklerde ise enterokoklar en sık etken mikroorganizmalar olarak karşımıza çıkarlar (25). Ayrıca koagülaz pozitif stafilokoklar hematogen yolla böbreklere ulaşarak intra ve perirenal abselere yol açarlar (26).

Mantarlardan özellikle *Candida* türleri antibiyotik tedavisi alan kateterize hastalarda enfeksiyonlara yol açarlarken, anaerob mikroorganizmalar nadiren ÜSE'ye neden olurlar. *Gardnerella vaginalis* ÜSE semptomları olan kadınlarda sıklıkla izole edilmesine rağmen patojenik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. *Ureaplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis* de piyelonefrit ve sisto- üretrite neden olan nadir etkenlerdir (2).

Viral etkenlerden adenoviruslar (özellikle tip 11) çocuklarda ve allojenik kemik iliği alıcılarında hemorajik sistit etkeni olarak karşımıza çıkar (27).

Ülkemizde de toplum kökenli ÜSE'de en sık izole edilen etken (%80-85) *E.coli*'dir. Bunu daha az sıklıkla *S.saphrophyticus*, *P.mirabilis*, *K.pneumoniae* (%10-15) izler (18, 21).

2.1.3.Epidemiyoloji ve risk faktörleri:

ÜSE'ler kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Kadınların %40-50'si hayatlarının herhangi bir döneminde semptomatik ÜSE geçirmektedir (28). Hastanelere başvuran kadınların %1,2'si, erkeklerin ise %0,6'sı ÜSE nedeniyledir (29).

Giderek artmakla beraber, bakteriüri için hesaplanan prevelans %3,5'dur (30). Erişkin erkeklerde bakteriüri prevalansı %0,1 iken yaşlı erkeklerde prostat hastalıkları ve buna bağlı yapılan girişimler nedeniyle bu oran yükselir (2). 65 yaş üzerindeki erkeklerin %10'u, kadınların ise %20'sinde asemptomatik bakteriüri görülür. (21).

Hastanede yatan hastalarda bakteriüri prevalansı artar ki bunun nedeni üriner sistem girişimleridir (2). Ayaktan hastalarda tek bir kateter kullanışı ile ÜSE riski %1 oranındayken, hastanede yatan hastalarda bu oran %10'a çıkar (31). Hastane kaynaklı ÜSE'lerin %80'den fazlası üretral kateter kullanımına bağlıdır (32).

Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda, diabeti olan hastalarda ve orak hücreli anemisi olan gebelerde bakteriüri prevalansı daha yüksektir (33). HIV pozitif hastalarda ve CD4 sayısı < 200/mm olan erkeklerde ÜSE sıklığının

arttığı ve daha ağır seyrettiği saptanmıştır. Renal transplantlı hastaların da ortalama %50'sinde erken dönemde ÜSE gelişmekte ve bu hastaların %40'da da bakteriyemi görülmektedir (2).

Tablo 2: ÜSE'de risk faktörleri (2, 13)

Kadın	Erkek
Düşük sosyo-ekonomi	Sünnetsizlik
Geçirilmiş üriner enfeksiyon	Homoseksüel ilişki
Geçirilmiş ürolojik girişim	Geçirilmiş ürolojik girişim
Geçirilmiş cerrahi öyküsü	Üretral kateter
Üriner sistem obstruksiyonu ve taş	Üriner sistem obstruksiyonu ve taş
Nörojenik mesane	Geçirilmiş cerrahi
Böbrek nakli	BPH
Cinsel temas	Prezervatif sonda kullanımı
Gebelik	Mental bozukluk
Kontrasepsiyon (Diyafram, spermisid jel)	
Diabetes mellitus	
AİDS	
Menapoz	
Mesane prolapsusu	
Mental durum bozukluğu	

2.1.4.Patogenez:

2.1.4.1.Bakterilerin üriner sisteme giriş yolları:

3 yolla olur:

1- Asendan yol: ÜSE'lerin patogenezindeki en önemli yoldur (25). Kadınlarda ÜSE'lerin erkeklere oranla daha fazla görülmesinin nedeni, kadın üretrasının daha kısa olması ve perianal bölgeye komşuluğu nedeniyle periüretral alan ile vajina ağzında kolonize olan ÜSE'lere yol açacak mikroorganizmaların asendan yolla üriner sisteme çok rahat ulaşabilmesidir. Özellikle cinsel aktivite sırasında mikroorganizmalar üretradan mesaneye çok

rahat geçebilmekte ve daha sonra burada çoğalarak üreter ve böbreklere ulaşabilmektedir. Erkeklerde hem üretra uzunluğunun daha fazla olması hem de prostat salgılarının anti-bakteriyel özellikleri nedeniyle asendan yolla enfeksiyon gelişim riski düşüktür (34).

Kontrasepsiyon yöntemlerinden kondom kullanımının travmatik etkisi, kadınlardaki diyafram ve spermisid jel kullanımının da bakteriyel kolonizasyonu artırması nedeniyle asendan enfeksiyonlara yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca post-menapozal dönemde östrojen eksikliğine bağlı vagina florasının büyük çoğunluğunu oluşturan laktobasillerin yerini diğer mikroorganizmalara bırakması asendan enfeksiyonlar için risk oluşturur. Erkeklerde ise özellikle prezervatif sonda kullanımı en büyük asendan enfeksiyon kaynağıdır (14).

2-Hematojen yol: Bu yolla ÜSE gelişimi nadirdir. Özellikle, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp*, *Salmonella spp* ve *Mycobacterium tuberculosis* primer odaktan bu yolla üriner sisteme ulaşarak sekonder enfeksiyonlara neden olurlar (34).

3-Lenfatik yol: Böbrek lenfatiklerinin ÜSE'de ki rolü tam olarak açıklanamamıştır. Deneysel çalışmalarda böbrekler ile üreterler arasında lenfatik drenajın olduğu gösterilse de bunun nasıl enfeksiyonlara neden olduğu net değildir (2, 21).

2.1.4.2.Etken-konak ilişkisi:

ÜSE'lerin gelişmesi konakta oluşacak değişikliklere bağlı olarak dengenin etken lehine bozulması nedeniyle olur.

2.1.4.2.1.Etken:

Birçok etken ÜSE'lere neden olsa da en sık etken *E.coli*'dir. *E.coli*'nin O1, O2, O4, O6, O7, O8, O75, O150 ve O18 ab serotipleri en çok suçlanan suşlardır. Özellikle sistit ve piyelonefrite neden olan *E.coli* suşlarının O, K ve H antijenlerinde genetik olarak farklılık olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda O, K ve H serotiplerinin ürovirulansa sahip olduğu ayrıca çoğul kromozomal virulans faktörünün olduğu gösterilmiştir (2). Tanımlanmış virulans faktörleri arasında, pili ve fimbria adı

verilen adezinlerle, vajinal ve üroepitelyal hücrelere artmış adherens, serumun bakterisidal aktivitesine karşı gelişen direnç, kapsülde yüksek miktarda K antijeni (K1, K5 ve K12) bulunması, sitotoksik nekrotizan faktör tip 1 ve hemolizin üretimi bulunmaktadır. Son yıllarda tanımlanan proteolitik toksin Sat, sat geni tarafından kodlanmakta ve ekstrasellüler polisakkarid yapısında önemli bir virulans faktörü olarak düşünülmektedir (21). Adeziv özellikler etkenin üriner sisteme ulaşip hangi seviyede enfeksiyona yol açacağı açısından önemlidir (2).

Virülans faktörleri: İlk kez sistit geçiren hastalar ile rekürren sistiti olan hastalardan izole edilen *E. coli* suşları arasında virulans özellikleri açısından fark saptanmamıştır. Bu durum rekürren enfeksiyon riskinde etken faktörlerinden çok konak faktörlerinin belirleyici olduğunu düşündürür (2). Öte yandan spermid ve diyafram kullanan kadınlardan izole edilen *E. coli* suşlarının kullanmayan kadınlardan izole edilenlere oranla daha az virulan suşlar olduğu tespit edilmiştir (35). Özellikle ateşle seyreden üriner enfeksiyonlu hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarında virulans genlerinin ekspresyonunda artış saptanır (36). Yapılan çeşitli çalışmalarda dirençli mikroorganizmalarda Tip 1 fimbria ekspresyonunda ve proteolitik toksinlerin çeşitliliğinde dirençli olmayan suşlara oranla azalma saptanmıştır (37).

Diğer taraftan, çeşitli çalışmalarla bakterinin hareketli olmasının üreterde idrar akımına karşı koyarak asendan ilerlemesini sağladığı, gram-negatif basillerin endotoksinlerinin üreteral peristaltizmi azalttığı ve fagositik hücre aktivasyonu ile böbrek parankimal inflamatuvar yanıtına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. K kapsüller antijeni bakteriyi fagositoya karşı korurken, çoğu üropatojenin ürettiği hemolizin renal tübüler epitel ve parankimde hasara yol açarak doku invazyonunu kolaylaştırır. Aerobaktinde demir bağlayan bir protein olup, virülans faktörü olarak üropatojen *E.coli*lerde sıklıkla bulunur (21).

Adezinler: ÜSE'ye neden olan *E. coli* suşlarının fekal suşlara oranla ve piyelonefrite neden olan *E.coli* suşlarının da sistite neden olan suşlara oranla üroepitelyal hücrelere daha iyi adere olduğu gösterilmiştir. Üropatojen

E.coli'nin adezinleri pili veya fimbria olarak adlandırılan filamantöz yüzey organelleri ve dış membranda bulunan non-filamantöz proteinlerdir (21).

Fimbrialar, reseptörlere bağlanmalarının mannozla inhibe olup olmamalarına göre mannoz-dirençli ve mannoz-duyarlı olarak sınıflandırılırlar (21). Tip1 fimbria, mannoza duyarlıdır ve zengin mannoz içeren sekretuar IgA, üriner mukus, Tamm-Horsfall proteini, mesane üroplakin proteini ve fibronektine yapışma özelliği gösterir (38). Sistiti olan hastalarda, piyelonefriti olan hastalara oranla daha sık görülür. Bakterilerin üriner kateterlere aderansından yine tip 1 fimbria sorumludur. Renal parankim içerisinde *E.coli* tip 1 fimbriaların opsonizasyonu sonucunda ya hızla öldürülür ya da fagosit içerisinde yaşamına devam ederek ve antibiyotik etkisinden korunarak bakteriüri relapsına neden olur (38).

P fimbria, mannoza dirençlidir. Üropatojen *E.coli*'nin neden olduğu piyelonefritlerde önemli bir aderans faktörüdür (38). Üropatojen *E.coli* suşlarında tip 1 fimbria ve P fimbria dışında, S, tip 1C, G, Dr fimbriaları ve M, X adezinleri tanımlanmıştır (36).

Diğer üropatojen bakterilerle, örneğin *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella spp.* ile yapılan çalışmalarda ÜSE patogeneğinde bakteriyel adezyonun önemi gösterilmiştir. *S. aureus* nadiren sistite ve asendan piyelonefrite neden olurken, buna karşın *S. saprophyticus* sıklıkla alt ÜSE'ye neden olmaktadır. *S. saprophyticus* üroepitelyal hücrelere *S. aureus* ve *S. epidermidis*'e oranla çok daha iyi yapışmaktadır (2).

2.1.4.2.2.Konak:

Üretral mukoza haricinde tüm üriner sistem, bakteri kolonizasyonuna karşı dirençlidir.

Tablo 3: Konak üriner sistemindeki anti-bakteriyel savunma mekanizmaları (2).

İdrar	Osmolalite, pH ve organik asitler
İdrar akımı ve miksiyon	
Üriner sistem mukozası	Bakterisidal aktivite ve sitokinler
Bakteriyal aderans inhibitörleri	Tamm-Horsfall proteini, mesane mukopolisakkaritleri, düşük molekül ağırlıklı oligosakkaritler, sekretuar IgA ve laktoferrin
İnflamatuvar yanıt	Polimorfnüveli lökositler ve sitokinler
İmmün yanıt	Humoral ve hücresele bağıışıklık
Diğer	Prostat salgıları

İdrar birçok bakteri için iyi bir besiyeri olarak düşünülmesine rağmen aslında iyi bir antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Özellikle anaerobik bakteriler genellikle idrarda çoğalamazlar. Ancak özellikle diabetli hastalarda olmak üzere idrarda glukozun olması idrarı üropatojenler için uygun bir besiyeri haline getirir. Yüksek osmolalite ile üre konsantrasyonu ve düşük pH seviyesi bazı bakterilerin üremesini inhibe etmektedir. Bununla birlikte, gebelikte idrarın pH ve osmolalitesinin değişmesi bakterilerin üremesi açısından daha uygun hale gelmektedir. Erkeklerde de prostat salgıları bakteriyel üremeyi inhibe eder (21). Tamm-Horsfall proteini idrarda böbrek kaynaklı en fazla bulunan protein olup mannoz-duyarlı *E. coli* türlerine bağlanarak mikroorganizmaların epitelyal hücre reseptörlerine yapışmasını engeller, böylece üriner antibakteriyel savunma mekanizması görevini üstlenir (2). Düşük vajinal pH bakteri kolonizasyonundan koruyucu bir faktördür. Ancak üropatojen *E.coli* suşlarının düşük pH seviyelerine daha dirençli olduğu ve dolayısıyla *E. coli*'nin *P. mirabilis* ve *P. aeruginosa*'ya oranla vajinal sıvının inhibitör etkisine daha az duyarlı olduğu saptanmıştır (2).

Üriner sistemin çeşitli anomalileri enfeksiyona doğal direnci bozmaktadırlar. Bunlar başında da taş, üretere dıştan bası yapan tümör ve

apse, erkeklerde prostat büyümesi, analjezik nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı ve orak hücreli anemi böbrek tutulumu gibi idrar akımını kesintiye uğratan sebepler gelir (2, 21).

2.1.5.Klinik:

Alt ÜSE semptomları: Sık idrara çıkma, idrar kaçırma, dizüri, bazen suprapubik hassasiyet veya ağrıdır; ateş yoktur. Mikroskopik veya makroskopik hematüri görülebilir (21).

Üst ÜSE klasik semptomları: Ateş, yan ağrısı ve beraberinde alt ÜSE bulgularıdır (dizüri, pollaküri ve sıkışma hissi). Erkeklerde aksi kanıtlanmadıkça ÜSE'nin komplike olduğu kabul edilir (2, 25).

Yaşlılarda ki ÜSE'lerin büyük bir kısmı asemptomatiktir. Üst ÜSE genellikle atipik bulgularla (abdominal ağrı, mental değişiklik vb.) seyreder. Piyelonefriti olan yaşlı hastalarda bakteriyemi sıklığı gençlere oranla daha fazladır (39).

2.1.6.Tanı:

Anamnez: ÜSE şikayetleriyle başvuran hastalarda öncelikle dikkatli bir anamnez alınarak, hastanın yaşı, daha önceden ÜSE atağı olup olmadığı, eğer geçirdiyse üzerinden ne kadar zaman geçtiği, daha önceki atakta uygulanan antibiyotik tedavileri, altta yatan (ÜSE'ye neden olabilecek) hastalık varlığı gibi komplike edici faktörler sorgulanmalıdır. Kadın hastalarda ayrıca cinsel aktivite, menopoz, genital akıntının olup olmadığı da mutlaka anamnezde sorgulanmalıdır (40).

Fizik muayene: ÜSE düşünülen bir hastada dikkatli bir fizik muayene (FM) mutlaka yapılmalı, komplike edici faktörler de FM sırasında dikkatlice incelenmelidir. Ayrıca rutin vücut sıcaklığı ölçümü, kan basıncı, nabız sayısı ve solunum sayısı ölçülmeli, ÜSE'ye yönelik olarak da suprapubik ve kostovertebral açı hassasiyeti kontrol edilmelidir (40).

İdrar mikroskobisi: İdrar 5 dakika 2000 devir/dk'da santrifüj edildikten sonra incelenecek olursa 40'lık büyütmede, her sahada 5- 10'dan fazla lökosit görülmesi piyüriye karşılık gelir. Ancak piyüri nonspesifik bir bulgudur

ve enfeksiyon olmadan da piyüri olabilir (25). Piyüriyi saptamak amacıyla kullanılan hızlı bir tarama yöntemi de lökosit esteraz testidir. Duyarlılık ve özgüllüğü mikroskobiden daha düşüktür (%75- 96 ve %94- 98), bu yüzden lökosit esterazı negatif olan semptomatik hastalarda mutlaka idrar mikroskobisi bakılmalı veya idrar kültürü alınmalıdır (41). İdrarda bakteriüriyi saptamaya yönelik bir diğer yöntem de nitrit varlığının gösterilmesidir. Bakterilerin normalde idrarda var olan nitratları nitritlere dönüştürebilmesi esasına dayanır, bunun için idrarın mesanede en az 4 saat beklemiş olması gereklidir. Bu nedenle test için en uygun örnek sabah alınan ilk idrardır. Ancak yalancı negatiflik oranının yüksekliği ve tüm üropatojenlerin nitrit (+)'liğine sebep olmaması nedeniyle güvenilir bir yöntem değildir (2, 21).

İdrar kültürü: ÜSE tanısında altın standarttır. Mesanede idrar sterildir ancak üretra distali ve periüretral alan ise sıklıkla kontaminedir. Bu yüzden temiz alınmış orta akım idrar örneğinin incelenmesi gereklidir. Pozitif bir idrar kültürü sonucu için; üreyen bakterilerin koloni sayısının $10^5/\text{ml}$ 'nin (100.000 kob/ml) altında olmaması gerekir. Aksi durum bulaşı gösterir. Öte yandan suprapubik aspirasyon ile alınan idrar örneklerinde her koloni anlamlı kabul edilir (2). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği semptomatik hastalarda sistit tanısı için 10^3 kob/ml, piyelonefrit tanısı için de 10^4 kob/ml sınırını önermektedir (42).

İdrar kültürü sonucunun güvenilir olması için idrar örneği en kısa zamanda laboratuvara ulaştırılmalıdır. Aksi halde idrara bulaşmış olan koliform bakteriler 20 dakikada çoğalmaya başlayarak yalancı pozitifliğe neden olabilirler (2, 21).

2.1.7.Tedavi:

Tedavi öncesinde tanı koymak için idrar kültürünün yapılması maliyet açısından tartışmalı bir konu olduğundan bazı uzmanlar kültür yapılmasını önermemekte ve semptomların varlığında direkt ampirik tedaviye başlanması önerilmektedir (43).

Ancak son yıllarda antibiyotiklere karşı artan direnç bu durumu da tartışmalı hale getirmiş ve semptomların şiddetli olmadığı durumlarda

antibiyotik tedavisi için kültür sonucunun beklenmesi gerektiği belirtilmiştir (44, 45). Direnç gelişimini önlemek için kültür öncesi ampirik tedavide, bölgesel direnç oranları gibi epidemiyolojik verilerin göz önünde bulundurularak geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması önerilmektedir (2, 44). Antibiyotik seçimi ile ilgili olarak değişik yaklaşımlar mevcuttur. Genel yaklaşım, anaerob flora üzerine çok az etkisi olan ancak aerob gram negatif basilleri eradike eden antibiyotikler non-komplike ÜSE'de muhtemelen en uygun antibiyotiklerdir. Bu antibiyotikler etken *E. coli* suşunu eradike ederek reenfeksiyon olasılığını da hızla azaltmaktadır (28, 46).

Ampirik tedavinin doğru başlanabilmesi için hastada ilk önce komplike edici faktörleri göz önünde bulundurularak, bu doğrultuda ÜSE'ye neden olan etkenlerin ve bölgesel direnç oranlarının bilinmesi gerekmektedir. Son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda hastanede yatan ve ayaktan başvuran hastaların her ikisinde de en sık etken *E. coli* (%54,54- % 63,7) olarak saptanmıştır. *E. coli*'den sonra en sık ilk üç etken; yatan hastalarda, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.* ve *Klebsiella spp.* ayaktan hastalarda ise *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* ve *Proteus spp.* olarak saptanmıştır (47, 48).

Non-spesifik tedavi:

ÜSE tedavisinde hidrasyon önemli bir basamağı oluşturur. Teorik olarak hidrasyon bakteri yoğunluğunun azalmasına, mesanenin hızlı boşalmasına ve rezidüel idrarın minumum seviyeye inmesine neden olur. Ancak yine de hidrasyonun antibiyotik tedavisine katkısı tartışmalıdır (2, 21).

Üriner analjezikler: Dizüri antibiyotik tedavisine çok hızlı yanıt verir, ancak renal kolik olması, şiddetli yan ağrısı ve şiddetli dizüri durumunda analjezik önerilebilir (2, 21).

Üriner antiseptikler: Bu grup ilaçlar vücutta fazla inaktive edilmeden böbreklerden çok çabuk itrah edilen ve dolayısıyla renal klerensleri düşük olan ilaçlardır. Bu grupta, nitrofuranlar (nitrofurantoin, furazolidin, nitrofurazon), metenamin, nalidiksik asit (nalidiksik asit, oksolinik asit) yer alır (49).

Nitrofuranlar: En yaygın olarak kullanılan ajanlardır (50). Bakteri DNA ve RNA sentezinde görevli enzimler ile karbonhidrat metabolizmasında görevli enzimleri inhibe ederler (51). Nitrofurantoin en sık, non- komplike sistit tedavisinde kullanılır. Özellikle son yıllarda *E.coli*'nin trimetoprim-sülfametoksazole (TMP-SMZ) karşı direnç geliştirmesi, nitrofurantoinin non- komplike sistit tedavisinde iyi bir alternatif olmasına yol açmıştır. Nitrofurantoin, *E.coli* ve enterokokların birçok suşuna karşı etkilidir (51, 52). Profilakside kullanımı da yaygındır. Gebelikte asemptomatik bakteriüri tedavisinde de ilk seçenek tedavilerden biridir. Tedavide nitrofuranların 3- 7 gün süreyle günde 2 kez 100 mg dozajı yeterli olmaktadır (51). En sık görülen yan etkileri, bulantı (%8) ve baş ağrısıdır (%6) (50, 51). Nitrofurantoinin % 90'ı renal yolla atıldığı için idrar konsantrasyonu çok yüksektir bu yüzden renal fonksiyonu bozuk hastalarda tercih edilmemelidir (49- 51).

Metenamin: Uygun pH düzeylerinde formaldehid ve amonyağa hidrolize olarak etki oluşturur. Aktif formu formaldehit olup protein denaturasyonu yolu ile düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik, yüksek konsantrasyonlarda ise bakterisid etki gösterir. Formaldehide karşı tanımlanmış direnç yoktur. Metenamin mandelat ya da metanamin hippurat formları bulunur ve yan etkileri de oldukça azdır. Ancak piyelonefrit tedavisinde önerilmez (51).

Fosfomisin trometamin: Dünyada *E. coli* suşlarındaki direnç insidansının son derece düşük kaldığı (ortalama %1) nadir antibiyotiklerden biri olma özelliğini taşır. Sitoplazmik bir enzim olan ve peptidoglikan sentezinin ilk basamağında görev alan pirüvil transferazı inhibe ederek etkisini gösterir. Oral alımı takiben hızlı bir şekilde absorbe olur ve idrarla değişmeden atılır. 24- 48 saat süreyle bakterisid etki gösterebilmektedir (53). Geçmişte ÜSE semptomları olanlarda rutin olarak 7- 10 gün süreyle kullanılmaktaydı ama artık günümüzde non- komplike ÜSE tedavisinde 3 gr tek doz olarak kullanılmaktadır (26). Tek doz tedavinin avantajları; maliyetinin daha düşük olması, hasta uyumunun yüksek olması, yan etkilerin azlığı ve muhtemelen bağırsak, üriner veya vajinal florada dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışındaki azalmadır (53). Gebelerde

kullanılabilir ancak kreatinin klerensi 10 ml/dakika'nın altında olan ciddi böbrek yetmezliği bulunan kişilerde kullanılmaz (26, 53). Yan etki profili son derece düşüktür. En sık görülen yan etkileri ishal ve bulantıdır (53).

Anti-mikrobiyal tedavi:

Üst ÜSE: Akut piyelonefrit düşünülen hastalarda antimikrobiyal tedavi süresi 14 gündür. Hafif veya orta şiddette piyelonefrit de bu süre 7 güne düşürülebilir. Bu hastalar oral antimikrobiyal ajanlara iyi cevap verir, ancak GİS'e ait yan etkiler gelişirse parenteral tedaviye geçilir. Ciddi piyelonefriti olan hastalar ise hastaneye yatırılmalı ve direkt parenteral tedavi başlanmalıdır (17). Tedaviye genelde ampirik başlanır, kültür sonucunda gram pozitif koklar görülürse ampisilin veya amoksisilin, stafilokoklar görülürse sefalekssin gibi ajanlar uygun seçenektir. Gram negatif basillerde ise trimetoprim-sulfametoksazol ve florokinolonlar tercih edilir. Hastalarda piyelonefrit komplikasyonu olarak bakteriyemi gelişirse (yüksek ateş, üşüme, titreme, hipotansiyon eşlik eder) antibiyotik tedavisi parenteral uygulanmalıdır. Etken mikroorganizma toplum kökenli ise ve idrarın Gram boyamasında gram negatif basiller görülürse ampirik tedavide geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar (aminoglikozid, aztreonam, piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam, 3.kuşak sefalosporin veya bir parenteral florokinolon) tercih edilmelidir. Hastane kaynaklı ciddi gram negatif basil enfeksiyonu olan hastalarda ise dirençli mikroorganizmaları kapsayacak şekilde ajanlar (seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, azetronam, imipenem, meropenem veya ertapenemin aminoglikozid veya parenteral florokinolon ile kombinasyonu) seçilmelidir (2, 28).

Alt ÜSE: Akut basit sistitte 3 günlük kısa süreli tedavi en uygun yaklaşımdır. 3 günlük tedavi rejimi tek doz ve 7 günlük tedavi rejimlerine üstün bulunmuştur. Çoğu patojene etkili olan trimetoprim-sulfametoksazol ve florokinolonlar tercih edilmelidir. *E.coli*'nin trimetoprim-sulfametoksazol direncinin %20'lere ulaştığı bölgelerde ampirik tedavide ilk seçenek florokinolonlar olmalıdır. Amoksisilin ve 1. kuşak sefalosporinler basit sistitin ampirik tedavisinde uygun değildir. Amoksisilin-klavulanik asit kullanılacaksa minimum 7 günlük tedavi önerilmektedir (17). Diabetli,

semptomları 7 günden uzun süredir devam eden, yakın zamanda geçirilmiş ÜSE öyküsü olan, diyafram kullanan ve 65 yaş üzerindeki kadın hastalarda, erkeklerde ve çocuklarda 7- 10 günlük tedavi rejimi, gebelerde ise amoksisilin, amoksisilin- klavulanat, sefalekssin veya nitrofurantoin ile 7- 10 günlük tedavi önerilmektedir (2).

2.2.NOZOKOMİYAL ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI:

Hastanede kazanılmış enfeksiyonların ortalama %50'sini oluşturur ve ÜSE gelişen hastaların tamamına yakınında üriner sisteme müdahale veya girişim öyküsü söz konusudur (54). Üriner sisteme yapılan girişimlerin en önemlisi üretral katerizasyon olup, ülkemizde de nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarının (NÜSE) %60'ından sorumludur (55).

2.2.1.Etiyoloji:

Nozokomiyal ÜSE' ye neden olan mikroorganizmalar insan doğal barsak florası veya hastane florası kaynaklıdır. Etkenler *E. coli* başta olmak üzere *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* gibi gram negatif ve gram pozitif bakterilerdir. *Candida spp.* de sık gözlenen etkenlerdendir (56). Kısa süreli üretral kateterizasyon (7 güne kadar uygulanan kateterizasyon) uygulanan hastalarda en sık etken *E. coli*'dir. Diğer önemli etkenler de, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.* ve *Candida spp.*'dir. Bu hastalarda bakteriüri epizodları genellikle monomikrobiyaldir. Uzun süreli üretral kateterize hastalarda (30 günden daha uzun süren kateterizasyon) ise bakteriüri neredeyse kaçınılmazdır ve genelde polimikrobiyaldir. En sık etkenler *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus mirabilis*'dir. Daha nadir etkenler ise *Providencia stuartii* ve *Morganella morganii*'dir (57).

2.2.2.Epidemiyoloji:

Hastaneye yatan hastaların ortalama %20'sine çeşitli nedenlere bağlı olarak kateter uygulanır. Başlıca kateter uygulama endikasyonları, anatomik retansiyona bağlı akut veya kronik obstrüksiyon, idrar inkontinansı olan yatalak hastalar, preoperatif ve postoperatif üriner drenaj, paralizi ve spinal

kord yaralanmaları, mesane irrigasyonu ve intravezikal tedavi uygulanmasıdır (58).

Kateterizasyon uygulanan hastalarda bakteriürüyü artıran risk faktörleri şunlardır: Kateterizasyon süresi (kateterli hastalarda bakteriüri riski günde %5 artmaktadır), kateteri non- steril ortamda uygulama, drenaj torbasının kontaminasyonu, kateter bakımındaki hatalar, kateter tıkanması, üretral stent varlığı, periüretral alan kolonizasyonu, vücudun diğer bölgelerindeki aktif enfeksiyon, diabetes mellitus, düşük albümin seviyesi, malnütrisyon, kadın cinsiyet, ileri yaş ve serum kreatininin yüksek olmasıdır (58).

Üriner kateterizasyonun akut komplikasyonları, bakteriüri, travma ve non-bakteriyel üretrittir. Kronik komplikasyonları ise, taş, obstrüksiyon, epididimit, üretral darlık ve piyelonefrittir (58, 59)

Tablo 4: Üriner katetere bağlı oluşan akut ve kronik komplikasyonlar (58).

Ağrı	Mesane perforasyonu
Aseptomatik bakteriüri	Piyelonefrit
Bakteriyemi	Prostatit
Böbrek yetmezliği	Sepsis
Epididimit	Sistit
Epididimoorşit	Taş oluşumu
Hematüri	Üretrit
İdrar kaçağı	Vezikoüretral reflü
Mesane kanseri	

Kateterle ilişkili ÜSE'de semptom ve bulgular: Üriner sistem enfeksiyonlarıyla ilişkili semptom ve bulgular; ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), sıkışma hissi, sık idrara çıkma, dizüri, suprapubik duyarlılık ve kostovertebral açığı hassasiyetidir. Üriner kateteri olan hastalarda sıkışma hissi, sık idrara çıkma ve dizüri yakınmaları oluşmayacağı için diğer semptom ve bulgular değerlendirilmelidir. Altmış beş yaşın üstündeki olgularda ateş olmayabilir. Bir

yaşın altındaki çocuklarda hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$), apne, bradikardi, letarji, kusma semptom ve bulguları da tanı kriterleri içinde değerlendirilmelidir (58).

Uzun süreli antibiyotik kullananlarda, diabeti olan hastalarda, immünsupresif tedavi alanlarda, kadın cinsiyet, yaşlılar, intravenöz kateteri olanlarda, radyoterapi tedavisi alanlarda ve genitoüriner tüberkülozu olan hastalarda kandidüri gelişebilir (60).

2.2.3.Tanı:

NÜSE tanısında “Centers for Disease Control” (CDC) kriterleri:

1- 38°C 'nin üzerinde ateş, sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik hassasiyet bulgularından birinin olması ve idrar kültüründe 10^2 - 10^5 kob/ml bakteri üremesi

2- 38°C 'nin üzerinde ateş, sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik hassasiyet bulgularından ikisinin ve ilave olarak şu bulgulardan birisinin olması:

- a) Lökosit esteraz ve/veya nitrat testi pozitifliği
- b) Piyüri
- c) İdrarın Gram boyamasında bakteri bulunması
- d) Uygun olarak alınmış 2 idrar kültüründe 10^2 kob/ml'nin üzerinde üropatojenin üremesi
- e) Uygun antibiyotik tedavisine rağmen 10^5 'in altında üropatojen üremesi (61).

Kateterle ilişkili semptomatik ÜSE tanısı:

Aşağıdaki koşullardan en az bir tanesi bulunmalıdır;

Koşul 1: Üriner kateteri olan hastada başka bir nedene bağlanamayan 38°C 'nin üzerinde ateş, suprapubik duyarlılık, kostovertebral açı hassasiyeti veya ağrı; son 48 saat içinde üriner kateteri çıkarılmış olan hastalarda yukarıdakilere ek olarak sıkışma hissi, sık idrara çıkma, dizüri bulgularından en az biri

ve

idrar kültüründe $\geq 10^5$ koloni/mL (en fazla iki tür mikroorganizma) üreme olması.

Koşul 2: Üriner kateteri olan hastada başka bir nedene bağlanamayan 38°C 'nin üzerinde ateş, suprapubikduyarlılık, kostovertebral açığı hassasiyeti veya ağrı; son 48 saat içinde üriner kateteri çıkarılmış olan hastalarda yukarıdakilere ek olarak sıkışma hissi, sık idrara çıkma, dizüri bulgularından en az biri

ve

idrar incelemelerinde; lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği, piyüri, santrifüj edilmemiş idrarın gram yaymasında mikroorganizma görülmesi bulgularından en az biri

ve

idrar kültüründe $\geq 10^3$ ile $< 10^5$ koloni/mL (en fazla iki tür mikroorganizma) üreme olması.

Koşul 3: Üriner kateteri olsun veya olmasın bir yaşın altındaki çocuklarda, başka bir nedene bağlanamayan 38°C 'nin üzerinde ateş, hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$), apne, bradikardi, dizüri, letarji, kusma bulgularından en az biri

ve

idrar kültüründe $\geq 10^5$ koloni/mL (en fazla iki tür mikroorganizma) üreme olması.

Koşul 4: Üriner kateteri olsun veya olmasın bir yaşın altındaki çocuklarda, başka bir nedene bağlanamayan 38°C 'nin üzerinde ateş, hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$), apne, bradikardi, dizüri, letarji, kusma bulgularından en az biri

ve

idrar incelemesinde; lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği, piyüri, santrifüj edilmemiş idrarın gram yaymasında mikroorganizma görülmesi bulgularından en az biri

ve

idrar kültüründe $\geq 10^3$ ile $< 10^5$ koloni/mL (en fazla iki tür mikroorganizma) üreme olması (58).

2.2.4.Tedavi:

1-Semptomatik NÜSE: İdrar ve kan kültürleri alındıktan sonra ortalama 7- 10 gün süreli ampirik tedavi başlanmalıdır. Erkeklerde, yaşlı kadınlarda ve üst ÜSE bulguları olan hastalarda süre 14 güne uzayabilir (57).

2-Aseptomatik bakteriüri: İmmün yetmezliği olan hastalar, gebeler ve görülebilir mukozal kanama beklenen ürolojik cerrahi ve protez uygulanacak olan hastalarda tedavi uygulanmalıdır. Ayrıca *Serratia marcescens* ile gelişen bakteriüride bakteremi ve mortalite olasılığının yüksek olması nedeniyle tedavi önerilmektedir (57, 58).

3-Kandidüri: Risk faktörleri ortadan kaldırılmalı, semptomatik ve nütropenik hastalarda ve ürolojik girişim planlanan hastalarda antifungal tedavi uygulanmalıdır (60).

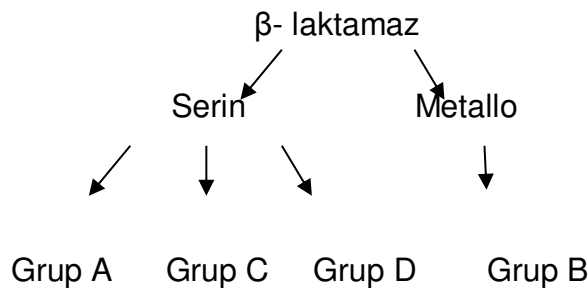
2.3.GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZLAR (GSBL)

Bakterilerin kendilerini antibiyotiklere karşı korumada en sık kullandıkları mekanizmalardan biri enzim üreterek antibiyotikleri inaktive etme mekanizmasıdır. β - laktam grubu antibiyotikleri hidrolize eden β - laktamaz üretimi bunun en tipik örneğidir (62). Özellikle 1970'li yılların sonunda birçok β - laktam antibiyotiğin kullanıma girmesiyle üretilen β - laktamazların sayı ve çeşidinde de artış olmuş ve bu artışa bağlı olarak da enzimlerin sınıflandırılması ihtiyacı doğmuştur (63).

2.3.1. β -laktamazlar:

β - laktamazların sınıflandırılmasında sıklıkla 2 yöntem kullanılır:

1- Moleküler sınıflama (Ambler): Enzimleri kodlayan nükleotid ve aminoasit dizilimlerine göre yapılmıştır.



Grup A:	Penisilinaz	TEM, SHV, CTX-M, PC1, SME-1, KPC-1
Grup B:	Metallo	IMP-1, VIM-1, CcrA
Grup C:	Sefalosporinaz	AmpC, CMY-2, ACT-1
Grup D:	Oksalınaz	OXA-1 (64).

2- Fonksiyonel sınıflama (Bush-Jakoby-Medeiros): β -laktamazları, penisilin, oksasilin, karbenisilin, sefaloridin, geniş spektrumlu sefalosporinler ve imipenem karşı hidrolitik spektrumları ve klavulanik aside duyarlılıklarını esas alarak 4 grupta toplamıştır:

Grup 1: Sefalosporinaz, klavulinat dirençli AmpC, CMY-2, ACT-1

Grup 2: Tümü klavulinat duyarlı:

2a: Penisilinaz	PC-1
2b: Geniş spektrumlu penisilinaz	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be: GSBL	SHV-2, TEM-10, CTX-M, PER
2br: İnhibitör dirençli	TEM, IRT
2c: Karbenisilin hidrolizi	PSE-1
2d: Oksasilin hidrolizi	OXA-1, OXA-10
2e: Klavulinat ile inhibe olan sefalosporinaz	FEC-1
2f: Karbapenemaz	KPC-1, SME-1

Grup 3: Metallo(imipenem hidrolizi, klavulinat dirençli) IMP-1, VIM-1, Ccr-A

Grup 4: Sınıflandırılmamış (64).

2.3.2.Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL):

Genişlemiş spektrumlu β - laktamazlar (GSBL) dünyanın birçok bölgesinde endişe verici bir şekilde yayılmıştır ve günümüzde 300'ün üzerinde varyantı kapsamaktadır (65). GSBL'ler Ambler sınıflandırmasına göre aktif bölgesinde serin molekülü içeren A sınıfında, Bush- Jakoby-Medeiros sınıflamasına göre 2be, 2e ve 2d alt grubunda yer alırlar. GSBL'lerin tipik özelliği β - laktamaz inhibitörleri ile inhibe olurken oksiminosefalosporinleri ve aztreonamı hidroliz etme yetenekleridir (66).

GSBL üreten *Escherichia coli*' ye bağlı toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının (ÜSE) görülme sıklığı dünya çapında artmıştır (67). Son zamanlarda, CTX-M-15 oluşturan bir *E. coli* suşunun kıtalar arası klonunun ortaya çıkışı çok ilgi çekmiştir ve Türkiye'de de bu toplum kökenli üriner sistem izolatının ortaya çıkışı endişe yaratmıştır (68, 69). Bunların hızlı ve geniş çaplı yayılım kapasiteleri yanında, GSBL oluşturan suşlar β - laktam olmayan antimikrobiyallere karşı direnç ile giderek artan şekilde ilişkilendirilmektedir ve ayaktan hastalar için terapötik zorluklara neden olmaktadır (70).

2.3.2.1.GSBL Tipleri:

1- *TEM Ailesi*: Plazmid aracılı β - laktamazların büyük çoğunluğu, yani TEM-1 veya daha az sıklıkta, TEM- 2, geniş spektrumlu β - laktamazlardır, GSBL'lerin tersine, oksiaminosefalosporinleri veya aztreonamı hidrolize etmezler. GSBL'ler çoğunlukla β -laktamazlarda blaSHV, blaTEM ve blaCTX-M genleri tarafından kodlanan mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar (71). Bununla birlikte, TEM-1 bir GSBL değildir. Bu suşların yeni GSBL'lere yol açabileceğinin bulguları TEM-1-içeren *Klebsiella oxytoca* suşunun salgınından sonra sunulmuştur (72). Yinede bazı TEM-1 türevleri, GSBL özellikleri gösterirler ve özellikle Kuzey Amerika'da yaygındır (71). GSBL'ler ilk olarak Avrupa'da TEM ve SHV geniş- spektrumlu β -laktamazların varyantları olarak tanımlanmıştır. GSBL oluşturan izolatlardaki artıştan ve özellikle TEM-4, TEM-24 ve TEM-52 gruplarına ait konjugatif plazmidlerin yayılımı sorumludur (73). TEM ve SHV GSBL enzimleri bugün dünya çapında dağılmıştır, belirlenen sırasıyla 160 ve 100'den fazla varyantları vardır (65)

Bunlar Enterobacteriaceae türleriyle, daha çok yoğun bakım hastalarından izole edilen *K. pneumoniae* ve *Enterobacter spp.* izolatlarıyla, ve yakın zamanda *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* ile ilişkilendirilmiştir (74). Polonya, Fransa, İtalya, İspanya, Belçika ve Portekiz’de TEM 24’ü olan *Enterobacter aerogenes*’lerdeki gibi belirli epidemik klonların yayılımı şeklinde yeni TEM, GSBL varyantlarının ortaya çıkışı gösterilmiştir (75). TEM-3 ve TEM-4 de çok yaygındır ve yoğun bakım ünitelerinde *K. pneumoniae*’nın farklı klonlarıyla ilişkilidir (76). TEM- 52 de Avrupa’da yaygındır ve *Salmonella* izolatlarıyla ve daha yakın zamanda üriner sistem enfeksiyonlarından elde edilen *E.coli* izolatlarıyla ilişkilidir (77).

Hala Avrupa ülkelerinde, TEM-3 ve TEM- 24 en yaygın tipler olmaya devam etse de, hem hastanelerde hem de toplumda çeşitli TEM enzimleri tanımlanmaya devam etmektedir (78).

Genel olarak baktığımızda TEM grubu β - laktamazların sıklıkla bulunduğu türler; *E.coli*, *K.pneumonia*, *E.aerogenes*, *M.morganii*, *P.mirabilis*, *P.retgerii* ve *Salmonella spp.*’dir (79).

2- *Inhibitör dirençli β - laktamazlar (IRT)*: TEM ve SHV enzimlerinden köken alırlar. Klavulonik asit, sulbaktam ve kombinasyonlarına dirençli, tazobaktam ve piperasilin/tazobaktam kombinasyonuna duyarlıdır. TEM-50 ve TEM-68 haricinde IRT’ler 3. kuşak sefalosporinleri hidrolize etmezler. En sık *E.coli*’ de bulunmak üzere *K.pneumonia*, *P.mirabilis*, *K.oxytoca* ve *C.freundii*’ de bulunurlar (80).

3- *SHV ailesi*: İlk GSBL olan SHV- 2, 1983’de bir *Klebsiella ozaenae* suşundan bildirilmiştir (81). Ondan sonra, aminoasit mutasyonları aracılığıyla ortaya çıkan GSBL varyantlarının sayısı, coğrafik değişikliklere bağlı olarak giderek artış göstermiştir (82). SHV- tipi GSBL’ler çoğunlukla GSBL dışı SHV-1’in türevleridir (83). SHV- 2’de, klasik SHV- 1’in tek bir amino asit değişikliği olan varyantıdır (84). 1990’ların sonuna kadar saptanan GSBL’lerin çoğu SHV ve TEM tipleriydi, bu enzimleri eksprese eden izolatlar çoğunlukla yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal salgınlar ile ilişkiliyken, salgınlarda GSBL oluşturanların prevalansı *E. coli* ve *K. pneumonia* açısından daha yüksektir (79). SHV- 12 SHV ailesindeki en yaygın

enzimlerden birisidir. Dünya çapında toplum kökenli hastalardan elde edilen *K. pneumoniae* ve daha yakın zamanda, *E. coli*' de bildirilmiştir (85). Buna uyan blaSHV-12 geninin olması, florokinolonlara direnç kazandıran, dağılımına katkıda bulunabilecek genetik unsurlar ile ilişkilendirilmiştir (82). SHV-12 ayrıca TEM, GES ve CTX-M tipleri gibi diğer GSBL'leri eksprese eden izolatlarda bulunmuştur (86). Kuzey Amerika'da SHV-5 prevalansı, (87) Batı Avrupa'da SHV-12 prevalansı oldukça yüksektir (88).

4- *OXA Ailesi*: 1991 yılında Ankara'da ve daha sonra Fransa'da, GSBL'lere benzer fenotipi taşıyan, beraberinde klavulanat ile az miktarda inhibe olan, oksasilinazlar bulunmuştur (89). Bunlar geniş spektrumlu OXA-tip β - laktamazların mutantları (oğu OXA- 10) olarak kabul edilmiştir. Bu varyantlar Avrupa da dahil olmak üzere tüm dünyada bulunur ve özellikle *P. aeruginosa* olmak üzere daha az olarak da *A. baumannii* ve Enterobacteriaceae ile ilişkilidir (90). OXA ailesinin yeleri arasında, *P. aeruginosa* 'dan köken alan OXA-2 ve 10'nun türevlerinin GSBL olduklarını düşündüren aktivite gösterirler (91). Sonuç olarak OXA-10 bir GSBL değildir, bunun OXA-11, 14 ve 16 gibi türevleri amino asit yer değişimleri aracılığıyla GSBL fenotipini kazanırlar (79).

5- *CTX-M ailesi*: 1989 yılında, Almanya ve Arjantin'de ve daha sonra Fransa ve İtalya'da neredeyse aynı anda yeni bir GSBL ailesi tanımlandı. Bu ailedeki enzimlerin çoğu ağırlıklı olarak seftazidimden çok sefotaksime direnç kazandırdığı için, CTX-M olarak adlandırıldı (92). CTX-M GSBL'ler o zamandan beri çok sayıdaki Enterobacteriaceae türünde saptanmıştır. Daha önce, 1986'da benzer fenotipi olan bir β - laktamaz (FEC-1) Japonya'da bir laboratuvar deney hayvanından elde edilen bir *E.coli*'de tespit edilmiştir (93). Bugün, en azından 65 CTX-M varyantı kaydedilmiştir ve amino asit dizilimlerine göre CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M- 9 ve CTX-M-25 ile simgelenen 5 farklı grupta bir araya getirilmiştir (65). CTX- M enzimleri ve *Kluyvera spp.*'den elde edilen değişik kromozomal β -laktamazlar arasında yakın bir ilişki vardır. Bu kromozomal genlerin plazmidlere taşınması özel dizileri (IS) (ISCR1 ve ISEcp1) veya fajları gerektirir (94).

CTX-M ailesinde, CTX-M-9 kümesinin büyük ölçüde İspanya'da temsil edildiği gösterilmiştir. Özellikle, CTX-M-14 hastaneye yatmamış hastalardan elde edilen *E. coli* izolatlarında sıklıkla tespit edilir (88). CTX-M-1 ve 15 neredeyse tüm Avrupa ülkelerinde yaygınken, CTX-M-3 temel olarak doğu Avrupa ülkelerinde tanımlanmıştır (95). CTX-M-15 ilk olarak 2001 yılında Hindistan'da elde edilen bir izolatta saptanmıştır (96). Seftazidime karşı hidrolitik aktiviteyi arttıran bir nokta mutasyonu ile CTX-M-3'den farklıdır (97). Her ne kadar CTX-M-15 ve bazı CTX-M tipleri aslında seftazidimi hidrolize edebilse de, CTX-M β -laktamazlar seftazidimden çok seftaksimisin selektif hidroliziyle karakterizedir (98). CTX-M-15 oluşturan izolatlar toplum kökenli izolatlarda, özellikle sağlık hizmetleriyle ilişkili hastalarda ve daha yakın zaman itibarıyla hastane ortamlarında giderek artan şekilde tanınmaktadır (97). CTX-M-15'in başarılı bir şekilde dağılması belirli klonlarla ve blaCTX-M-15 geni bulunduran belirli epidemik plazmidlerle ilişkilendirilmiştir. Bu epidemik plazmidler Avrupa (İspanya, Fransa, Portekiz, Avusturya, İngiltere), Afrika (Tunus ve Orta Afrika Cumhuriyeti) ve Kuzey Amerika (Kanada)'da tespit edilmiştir (99). İngiltere'de CTX-M-15 eksprese eden epidemik *E. coli* klonlarının bazılarının, tedavi seçeneklerini daha fazla sınırlayan ve gelecekte yeni bir tehdit haline gelebilecek plazmid AmpC enzimlerini de eksprese edebildiğini de belirtmek gerekir (100).

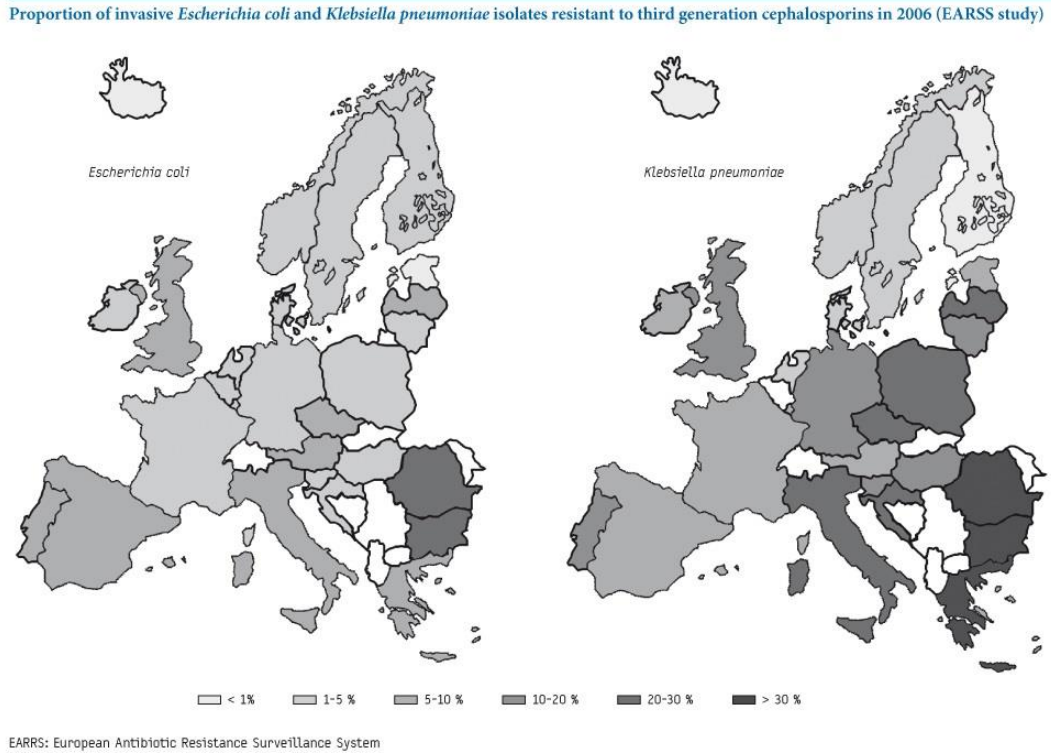
Güney Afrika ve Asya'nın aksine, CTX-M-2 kümesi kendini Avrupa'da düzensiz olarak gösterir, farklı bölgelerde çeşitli varyantları ortaya çıkar ve özellikle Rusya, İsrail'de yoğundur (101). Ayrıca, son zamanlarda Hollanda ve Brezilya'dan İngiltere'ye ithal edilen tavuk ve et ürünleri örneklerinden CTX-M-2 olan *E. coli* suşları izole edilmiştir. Son zamanlarda, Japonya'da hastane kökenli *A. baumannii* izolatları ile CTX-M-2 ilişkili bulunmuştur (102). CTX-M-25 kümesinden CTX-M-26 da İngiltere'de tespit edilmiştir (103). blaGSBL genlerinin mobilizasyonu ve yayılımında transpozonlar ve IS'ler önemli unsurlar olsa da, aynı zamanda plazmidler bu genlerin yayımında önemli rol oynarlar (5). blaCTX-M-15 yayılımının IncFII (104), blaCTX-M-32'nin IncN ve blaCTX-M-9'un da IncHI2 plazmidleriyle ilişkisi vardır (105).

6- Diğer Tipler: Daha az yaygın olan, GSBL grupları ağırlıklı olarak *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp*'de bulunan PER enzimlerini ve *P.*

aeruginosa ve Enterobacteriaceae'deki VEB ve GES'i içerir (106). Bunlar sıklıkla taşınabilir ve klavulanat ile inhibe olur. Hatta daha nadir tipler SFO, TLA, BEL, BES ve IBC enzimlerini içerirler (107). Bununla beraber, bu daha nadir GSBL'ler hakkındaki epidemiyolojik veriler oldukça sınırlıdır. Bazı sürveyans çalışmaları GSBL oluşturan mikroorganizmaların Asya- Pasifik bölgesinde görece yüksek prevalansı olduğunu ortaya çıkarmıştır (108).

2.3.2.2.Epidemiyoloji:

Şekil 1: GSBL (+) *E.coli* ve *Klebsiella*'nın Avrupa'daki dağılımı (109).



Şekil 2: *E.coli* (katılımcı laboratuvar sayısı, 3.kuşak sefalosporin dirençli invaziv izolat sayısı ve bu izolatlardaki GSBL %'si (110).

Country	Number of laboratories	Number of 3GCREC	%ESBL
Austria	29	233	92.7
Bulgaria	14	69	94.2
Croatia	12	79	89.9
Czech Republic	40	322	81.4
Denmark	3	45	91.1
Estonia	6	24	83.3
Finland	17	196	91.8
France	52	915	70.5
Germany	15	260	81.9
Hungary	5	27	100.0
Ireland	30	198	82.3
Italy	3	63	95.2
Latvia	8	23	87.0
Lithuania	10	22	100.0
Luxembourg	5	38	92.1
Netherlands	8	79	96.2
Poland	33	134	85.8
Portugal	16	269	95.9
Romania	6	31	100
Slovakia	14	213	68.1
Slovenia	10	111	91.0
Spain	38	764	82.2
Sweden	17	241	97.1

Şekil 3: *Klebsiella* (katılımcı laboratuvar sayısı, 3.kuşak sefalosporin dirençli invaziv izolat sayısı ve bu izolatlardaki GSBL %'si (110).

Country	Number of laboratories	Number of 3GCRKP	%ESBL
Austria	24	58	77.6
Bulgaria	9	44	95.5
Croatia	12	175	99.4
Czech Republic	45	675	91.1
Estonia	7	16	81.3
France	48	338	70.7
Germany	14	59	84.7
Hungary	11	60	100
Ireland	13	31	77.4
Latvia	6	45	97.8
Lithuania	11	119	99.2
Luxembourg	4	17	100
Netherlands	15	33	100
Poland	32	219	97.3
Portugal	17	274	94.9
Romania	6	47	95.7
Slovakia	14	237	62
Slovenia	9	72	100
Spain	33	193	81.9
Sweden	9	27	88.9

2.3.2.2.1. Avrupa'da ESBL'nin Epidemiyolojisi:

Hepsi farklı coğrafi bölgeler, enterobakteriyel türler ve farklı kaynaklardan elde edilen izolatlar arasında devamlı olarak değişken bir oran gösteren Avrupa ve kıtalararası izlem çalışmaları, Avrupa'da GSBL üreten Enterobacteriaceae hakkında veri toplamıştır (Şekil 1, 2, 3). Bunlar arasında TEST (Tigecycline Değerlendirme ve Sürveyans Çalışması) veya SMART (Antimikrobiyal Direnç Eğilimlerini İzlem Çalışması) gibi bazı çalışmalar Avrupa dışındaki coğrafik bölgeler ile karşılaştırma yapılmasına olanak sağlar ki, Avrupa'da GSBL'nin Latin Amerika ve Asya/Pasifik bölgelerinden çok daha az, fakat Kuzey Amerika'dan daha çok sıklıkta olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu çalışmalar hastane ve toplum izolatları arasındaki potansiyel farklılıklarını ele almamışlardır (111).

Kuzey Avrupa Ülkeleri: Danimarka, Norveç ve İsveç'deki yıllık ulusal sürveyanslar ve yayınlanmış çalışmalar GSBL'lerde sürekli artış eğilimi olduğunu göstermektedir. Danimarka'nın ulusal referans laboratuvarlarından alınan izolatlarda, ağırlıklı olarak CTX-M ve SHV enzimleri saptanmıştır (112). Norveç'te, oksimin-sefalosporinlere karşı duyarlılığı azalmış klinik *E. coli* izolatları ile ilgili prospektif bir çalışma GSBL pozitif *E. coli* arasında CTX-M-15 (% 46) ve CTX-M-9-benzeri (% 30) enzimlerin, *K. pneumoniae* izolatları arasında SHV-5 (% 47.4) ve SHV-2 (%21.0) hakimiyetini göstermiştir. İsveç'de GSBL pozitif *E. coli* izolatının %92'si CTX-M tipi enzim eksprese ederken, CTX-M-1 predominant gruptur (113).

Güney ülkeler: İspanya'da CTX-M-9, CTX-M-14, CTX-M-10 ve TEM-4 enzimlerinin lokal prevalansının yüksek olduğu gözlenmiştir (84). Portekiz'de CTX-M-14, TEM-52, ve GES'in yaygın yayılımı vardır. Öte yandan, TEM-24, CTX-M-15, CTX-M-32 ve SHV-12 hem İspanya hem de Portekiz'de sık sık saptanan tiplerdir (114). İtalya'da da klinik izolatlar arasında GSBL üretenlerin prevalansı geçen on yıl boyunca artış göstermiştir. En yaygın saptanan GSBL- pozitif türler yatan hastalar arasında *E. coli* ve ayakta hastalar arasında *Proteus mirabilis*'dir (115).

Doğu ülkeleri: GSBL'lerin bu bölgede ortaya çıkışı ve yayılışı diğer ülkelerdekinden farklılık gösterir. Macaristan, Polonya, Romanya, Rusya ve Türkiye'de GSBL prevalansı %10'nun üzerindedir. Macaristan ve Rusya'da

en sık karşılaşılan GSBL üreten türler *K. pneumoniae* 'dır. Doğu Avrupa ülkelerinde çoğunlukla CTX-M- 3, SHV- 2 ve SHV- 5 yaygındır (116).

Türkiye: Türkiye'deki ilk CTX-M-15-oluşturan *E. coli* izolatu 2005'de bildirilmiştir ve hastanede yatan bir hastanın idrar örneğinden izole edilmiştir (117). Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda toplum kökenli ÜSE'ye yol açan *E. coli*'ler arasında GSBL üretenlerin prevalansının %21 olduğu gösterilmiştir (118). Türkiye'den yeni çalışmalarda, toplum kökenli ÜSE'den elde edilen üropatojenik *E.coli* izolatlarının %53'ünde CTX-M-15 saptanmıştır (70).

2.3.2.3.İnsan dışı konaklarda ESBL'ler:

Çeşitli Avrupa ülkelerinde GSBL üreten *E.coli* ve non-tifoid *Salmonella* türleri; çiftlik hayvanlarından, vahşi hayvanlardan, yemlerden ve ev hayvanlarından izole edilmiştir. Hayvanlardan izole edilen GSBL'ler arasında CTX-M (-1,-2,-3,-8,-9,-13,-14,-15,-24,-28,-32), SHV (-2,-5,-12) ve TEM (-52,-106,-116) ailelerine ait olan farklı varyantlar vardır. Bugüne kadar en yaygın bulunanlar CTX-M-1, TEM-52 ve SHV-12'dir (119).

2.3.2.4.GSBL'lerde laboratuvar tanı yöntemleri:

GSBL üreten bazı bakterilerin MİC değerleri artmakla birlikte, dirençli sınıra ulaşmayabilir. GSBL araştırılmaz ise bu izolatlar geniş spektrumlu β -laktamlara karşı duyarlı olarak bildirilir ve bu da sonuç olarak enfeksiyonların tedavisinde ciddi başarısızlıklara sebebiyet verir. Bu nedenle rutin olarak GSBL üretimi araştırılmalıdır (8).

2.3.2.4.1.Fenotipik Tarama Testleri:

Tarama testlerinde bir veya daha çok antibiyotiğin duyarlılığının azalması GSBL üretimi nedeniyle olabilir. Bu durumda fenotipik doğrulama testleri yapılır. Doğrulama testleri antibiyotik ile klavulanik asit arasındaki sinerjinin gösterilmesi esasına dayanır (80). Fenotipik doğrulama testleri pozitif çıkan tüm izolatlar MİC değerleri dikkate alınmadan sefamisin, sefoksitin ve sefotetan dışındaki tüm sefalosporinlere ve aztreonam'a dirençli olarak bildirilmelidir (8). Klinik ve laboratuvar standartları enstitüsü (CLSI); *E.coli*, *K.pneumonia*, *K.oxytoca* ve *P.mirabilis*' te klinik olarak anlamlı izolatlarda (bakteriyemi) GSBL taraması önermiştir (118).

2.3.2.4.2.Fenotipik Doğrulama testleri:

1- *Çift disk sinerji testi:*

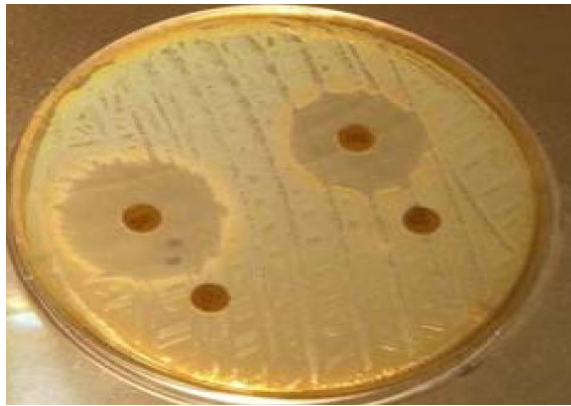
Şekil 4: Çift disk sinerji testi



Ortada amoksisilin- klavulonik asit diski ve bunun 30 mm uzağına 3. kuşak sefalosporin diskleri yerleştirilir. 3. kuşak sefalosporinlere ait inhibisyon zonlarının klavulonik asit diski karşısında bozularak genişlemesi yada inhibisyon zonu arasındaki bakteri üreyen alanda üreme olmayan bir bölgenin görülmesi GSBL pozitifliğini gösterir (80).

2- *Kombinasyon disk testi:*

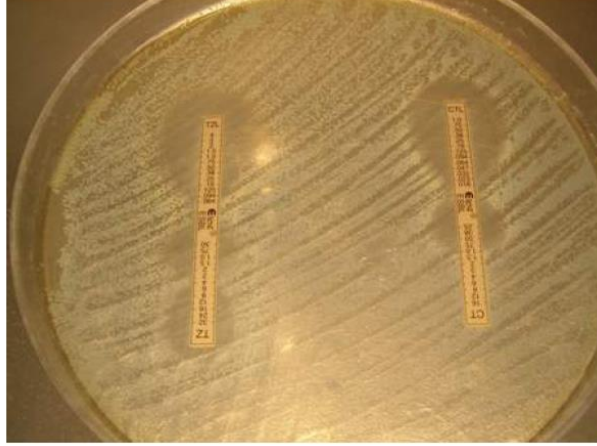
Şekil 5: Kombinasyon disk testi



Klavulonik asit ile kombine seftazidim ve sefotaksim şeklinde iki disk kullanılır. Diskler merkezden merkeze 30 mm uzaklıkta yerleştirilir. Kombinasyon zonunda 5mm'nin üzerinde artış olması GSBL (+) lehine yorumlanır (80).

3-E-Test:

Şekil 6: E test



Bir tarafında seftazidim diğer tarafında seftazidim-klavulonik asit içeren ikili şerit düzenlenir. İnkübasyondan sonra eliptik inhibisyon zonunun şeridi kestiği değer MİC değerini verir. Seftazidim ve seftazidim- klavulonik asit MİC değerleri birbiri ile oranlandığında MİC değerinde 8 katdan fazla azalma olması GSBL varlığını gösterir (120).

4-Mikrodilüsyon:

1µgr/ml 3. kuşak sefalosporin içeren buyyonda üreme olması GSBL varlığını gösterir.

5-MİC sıvı dilüsyon testi:

Sefotaksim ve seftazidim MİC değerleri, hem tek başlarına kullanılarak hem de klavulanik asit (4µg/mL) varlığında saptanır. Klavulanik asit varlığında MİC değerlerinde 8 kat azalma, GSBL pozitifliği olarak kabul edilir (120).

GSBL üreten bazı izolatların GSBL'ye ek olarak klavulanik asit ile inhibe olmayan β-laktamaz (ampC β-laktamaz veya metallo β- laktamaz) üretmesi bu testlerin sensitivitesini düşürür. Bu durumu aşmak için şu metodlar kullanılır:

- 1- Sefepim kullanımı: Birçok AmpC β-laktamaz için zayıf substrattır.
- 2- Kromojenik agar

- 3- Kloksasilin içeren agar
- 4- EDTA eklemek: Metallo β -laktamaz'ı inaktive eder.
- 5- Boronik asit içeren antibiyotik disk: AmpC β -laktamaz aktivitesini inhibe eder (121).

2.3.2.4.3.Genotipik testler:

Fenotipik testler GSBL varlığını ortaya koyarlarken, genotipik testler GSBL tiplerinin belirlenmesi amacı ile yapılırlar. Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda kullanılırlar.

1- İzoelektrik nokta tayini: GSBL'lerin saptandığı ilk zamanlarda GSBL tiplerinin az olması nedeniyle çok yararlı bir testti. Ancak tiplerin artması ve bu tiplerin izoelektrik noktalarının birbirlerine yakın olması nedeniyle etkinliğini yitirmiştir.

2- Oligonükleotid kullanılarak yapılan PCR: β - laktamaz varlığını tayin etmede kullanılan kullanılan en kolay ve yaygın genotipik yöntemdir. Dezavantajı β -laktamazların subtipleri belirlenemez.

3- RFLP: β -laktamazlardaki nokta mutasyonları saptar. Bu yöntemle de subtipler belirlenemez.

4- SSCP: Özgül lokasyonlardaki tek baz mutasyonları saptanır. Bu yöntemle subtiplerde saptanabilir.

5- Nükleotid sekans: Farklı enzim tipleri ve mutasyonlar saptanır (122).

2.3.2.5.GSBL'nin klinik önemi:

2.3.2.5.1.Toplum kökenli GSBL'nin klinik önemi ve risk faktörleri:

1- Klinik önem: Toplum kökenli GSBL üreten enfeksiyonların en önemli nedeni CTX-M tipi GSBL üreten *E. coli*'lerdir (123). Toplum kökenli GSBL (+) *E. coli* bakteriyemisi ile ilgili yapılan 95 kişilik bir vaka-kontrol çalışmasında izolatların %87'inde CTX-M tipi (% 61 CTX-M-14) ve %13'ünde de SHV tipi (% 86 SHV-2) GSBL (+) *E. coli* saptanmıştır (67). GSBL üreten bakterilerle oluşan toplum kökenli enfeksiyonlardaki bu ani

artışın nedeni açık değildir. Ancak gıda maddeleri ve hayvanlarda antibiyotik kullanımının artışının buna neden olduğu düşünülmektedir (71).

2- Risk faktörleri: Erkek cinsiyet, diabetes mellitus, tekrarlayan ÜSE, üriner girişim, daha önceden antibiyotik kullanım öyküsü, sağlıklı kişilerde fekal taşıyıcılık (124).

2.3.2.5.2.Hastane kökenli GSBL'nin klinik önemi ve risk faktörleri:

1- Klinik önemi: GSBL(+) mikroorganizmaların neden olduğu hastane kökenli enfeksiyonların çoğunlukla nedeni *K. pneumoniae*'dir. Klinik olarak özellikle solunum yolu ve yara enfeksiyonları ile üriner sistem, kan dolaşımı ve intraabdominal enfeksiyonlarda görülürler (123).

2- Risk faktörleri: Hastanede uzun süreli yatış, yoğun bakım ünitelerinde uzun süre kalma, ileri yaş, bakım evlerinde yaşıyor olmak, daha önceden antibiyotik kullanım öyküsünün olması, çoklu antibiyotik kullanımı, uygun tedavinin gecikmesi, dekübit ülserleri, üriner ve santral venöz kateter uygulaması, sağlık çalışanları, nazogastrik tüp kullanımı, mekanik ventilasyon ve altta yatan malinite ve kalp yetmezliği gibi ciddi bir hastalığın olması sayılabilir (125).

2.3.2.5.3.Hastane enfeksiyonlarının kontrolü:

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ile diğer nozokomial Gram (–) bakterilerin hastane enfeksiyonlarına yönelik kontrolü genel olarak benzerdir. Özellikle, GSBL üreten bakterilerin hastadan hastaya bulaşının önlenmesi ana amaç olmalıdır. Buna uygun olarak çevredeki kolonizasyon, sağlık personelinin elleri ve medikal aletler ile olan bulaşa dikkat edilmelidir. GSBL (+) bakterilerin özellikle ultrasonografi jeli ve termometreleri kontamine edebildiği gösterilmiştir (123). Çoğu GSBL geniş plazmidlerle taşınır. *Klebsiella* türlerinin diğer enterik bakterilere oranla eller ve hastane ortamında daha uzun süreli yaşaması hastane içinde çapraz enfeksiyonu kolaylaştıran faktörlerdir. Eldiven ve önlük kullanımının horizontal yayılımı azalttığı gösterilmiştir (71).

Öte yandan özellikle salmonella olmak üzere sağlık çalışanlarında gastrointestinal taşıyıcılığın olduğu da bildirilmiştir. GSBL üreten bakterilerle kolonize olan hastaların belirlenmesi, GİS örnekleri özellikle de rektal sürüntü kültürleri ile yapılabilir. Nozokomial GSBL ile ilişkili enfeksiyon gelişen hastaların önemli bir yüzdesinde daha önceden GİS kolonizasyonu olduğu gösterilmiştir (71).

Efektif dekontaminasyon, bu organizmalar ile enfeksiyon gelişimini azaltır ve komşu hastalara horizontal yayılımı önler. Ancak nozokomial GSBL üreten *Enterobacteriaceae*'de dekontaminasyon için kullanılan ajanlar olan neomisin, norfloksasin, nalidiksik asit ve polimiksin'e artmış direnç oranları bu yaklaşımı sınırlamaktadır. Bu ajanlar özellikle yüksek dirençli izolatların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde son seçenek olarak kullanılmaktadırlar (71).

Enfeksiyon kontrolünde, artmış antibiyotik direnci olan Gram (-) bakterilerin ortaya çıkışının önlenmesi ana hedef olmalıdır.

2.3.2.6.Tedavi:

GSBL'leri kodlayan genleri taşıyan plazmidler aminoglikozidler, tetrasiklinler, sülfonamidler, kloromfenikol ve sülfometaksazol'e karşı direnç genleri içermektedirler (10). Plazmidler aracılığıyla kinolonlara karşı direnç gelişimi giderek artmaktadır. *Klebsiella*'larda porin kaybı kinolonlara karşı direnç gelişiminden sorumlu tutulan mekanizmadır. Özellikle geniş spektrumlu beta laktamlar ve kinolonların yoğun bir şekilde kullanılması direnç gelişmesine katkıda bulunmaktadır (71).

GSBL tedavisinde özellikle karbapenemler ve duyarlılık sözkonusu ise kinolonlar ve aminoglikozidler önerilmektedir. Sefepim'in ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmesi MİK değerinin 2'nin altında olması durumundadır (71).

GSBL (+) bakteri enfeksiyonlarında tedavi seçimi şu şekildedir:

1- ÜSE: Duyarlı ise kinolonlar ve amoksisilin- klavulonik asit

2- Bakteriyemi: Karbapenem ve 2. seçenek olarak duyarlı ise kinolonlar

3- İntraabdominal enfeksiyon: Karbapenem ve 2. seçenek olarak duyarlı ise kinolonlar- metronidazol kombinasyonu

4- Pnömoni: Karbapenem ve 2. seçenek olarak duyarlı ise kinolonlar

5- Menenjit: Meropenem ve 2. seçenek olarak intratekal polimiksin- B (71).

1- *Karbapenemler (İmipenem ve meropenem)*: İn vitro ortamda bu enzimlerce inaktive olmadıklarından GSBL ilişkili enfeksiyonların tedavisinde iyi bir seçenektir (8). Özellikle imipenem GSBL(+) *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda oldukça etkilidir. Çok merkezli olarak 85 hasta ile yapılan bir çalışmada *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisi gelişen hastalarda erken dönemde karbapenem kullanımının mortaliteyi önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (126). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da karbapenemlerin Gram (-)'lere karşı en etkili antibiyotikler olduğunu ortaya konmuştur (127).

2- *Piperasilin-tazobaktam*: GSBL'lere karşı en etkili olan β - laktamaz inhibitörü tazobaktamdır. Ciddi enfeksiyonlarda aminoglikozidler ile kombinasyonu önerilmektedir (128).

3- *Florokinolonlar*: Özellikle ÜSE'de yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmeleri nedeniyle yaygın olarak kullanılırlar ancak direnç gelişiminin giderek artması kullanımlarını kısıtlar (129).

4- *Sefepim*: GSBL ile hidrolize olmazlar. Ancak GSBL üreten bazı enterobakterlerdeki porin kaybı ve buna bağlı olarak AmpC β -laktamaz ekspresyonu sonucunda direnç gelişebilir. GSBL varlığında ilk seçenek tedavi değildir ve özellikle ciddi enfeksiyonlarda kullanılmalıdır (129).

5- *Tigesiklin*: Minosiklin derivesi olan glisilsiklin grubu antibiyotiklerin ilk üyesidir. Yapılan çalışmalarda özellikle GSBL (+) *E. coli* izolatlarına karşı in vitro tigesiklinin aktivitesi çok iyi bulunmuştur. Öte yandan çeşitli yapılan çalışmalarda GSBL(+) *K. pneumoniae*'da da tigesiklin aktivitesi gösterilmiştir. Ancak diğer GSBL(+) *Enterobacteriaceae*'da tigesiklinin antimikrobial

aktivitesi sınırlıdır. Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri nedeniyle ÜSE’de kullanılmazlar (8).

6-Diğer: Polimiksin, fosfomisin, nitrofurantoin ve temosilin (8).

III- GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1.Olguların seçimi ve verilerin toplanması:

Mart 2013 ile Kasım 2014 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde yatan 18 yaş üstü ve gebe olmayan hastaların idrar kültüründe *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleri saptananlar çalışmaya alındı. GSBL (+) *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp* üremesi olan 100 hasta deney grubu, GSBL (-) *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp* üremesi olan hastalar kontrol grubu olarak ayrıldı. Bu hastalarla yüzyüze görüşülerek gönüllü onam formu alındı. Yaş, cinsiyet, izole edilen mikroorganizmanın cinsi, antibiyotik duyarlılıkları, hastaneye yatış süresi, altta yatan hastalık (diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, malinite, serebrovasküler olay, hematolojik veya nörolojik bozukluk, vb.), nötropeni varlığı, kateterizasyon, ürolojik girişim ve/veya operasyon, immunsupresif tedavi (kortikosteroid kullanımı veya kemoterapi/ radyoterapi), sık ÜSE geçirme öyküsü, eğer varsa sayısı, komplike edici faktörler (erkek cinsiyet, nörojenik mesane, BPH, ürolithiazis, ürolojik malinite, hidronefroz vb.), hastanede yatış öyküsü, geçirilmiş tıbbi girişim ve/veya operasyon öyküsü, antibiyotik kullanım öyküsü gibi veriler önceden hazırlanmış anket formuna kaydedildi. Anket sonuçlarına göre deney grubu ile kontrol grubunun verileri SPSS 15 paket programı kullanılarak değerlendirildi.

3.2. Mikrobiyolojik çalışma

Hastaların idrar kültürleri ve kültürlerden izole edilen mikroorganizmaların tanımlanması Tıbbi Mikrobiyoloji anabilim dalı bakteriyoloji laboratuvarında yapıldı. Bakteriyoloji laboratuvarına gelen hasta idrar örnekleri %5 koyun kanlı ve Eozin Metilen Blue (EMB) agara ekimi yapılarak , 35°C'de %5-10 CO₂'li ortamda 18-24 saat inkübe edilmiştir. Kültürde üreyen mikroorganizmalar tanımlanması konvansiyonel ve otomatize sistemle (Phoenix-Becton Dickinson, USA) yapılmıştır.

Suşların ampisilin, ampisilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam, sefalotin, sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftazidim, imipenem, meropenem, amikasin, gentamisin, siprofloksasin, trimethoprim-sulfometaksazol ve nitrofurantoin'e duyarlılıkları CLSI kriterlerine göre disk

difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Suşların GSBL üretimi CLSI önerileri doğrultusunda çift disk sinerji testi ile araştırılmıştır. Çift disk sinerji testinde amoksisilin/klavulonat diski ile etrafına disk merkezleri arasındaki uzaklık 25-30 mm olacak şekilde seftazidim, seftriakson, aztreonam diskleri yerleştirilmiştir. Sefalosporin veya aztreonam diskinin etrafındaki inhibisyon zonunun amoksisilin/klavulonat diskine doğru genişlemesi veya arada bakteri üremediği bir sinerji alanının bulunması durumu GSBL varlığı olarak kabul edilmiştir.

GSBL (+) *Esheria coli* ve *Klebsiella spp* üreme olan plaklardan stok besiyerine ekim yapıldı. Örnekler buzdolabında +4°C’de saklandı. 100 örnek toplandıktan sonra stok besiyerinden EMB agara ekim yapılarak örnekler çoğaltıldı. Plaklarda üreyen suşlardan PCR ile GSBL tiplendirmesi yapıldı.

3.3 Moleküler çalışma (Real –Time PCR Yöntemi)

3.3.1.DNA izolasyonu:

Plağa yayılı bakteri örneklerinden 1 koloni pipet ucu ile alınarak 200µl Fosfatlı tuz çözeltisi (PBS) içinde çözdürüldü. ROCHE (High pure pcr template preparation kit) izolasyon kiti kullanıldı. Bu kitin içinde bulunanlar: Tissue lysis buffer, binding buffer, proteinase K, inhibitor removal buffer, washing buffer, elution buffer, high pure filter tubes, collection tubes. Aşağıdaki şekilde DNA izolasyonu yapıldı.

1. 1,5 ml lik ependorf tüplere 200 µl PBS içinde bakteri örneği alındı.
2. Üzerlerine 200 µl Binding Buffer ve 40 µl Proteinase K eklenerek iyice karıştırıldı.
3. 10 dk 72 °C’de inkübasyona bırakıldı.
4. Daha sonra her tüpe 100 µl isopropanol eklenip, pipetle mix edildi. (DNA ların çökmesini sağlar)
5. Hasta sayısı kadar collection tüp çıkartılıp, her birine filter tüp yerleştirildi.
6. Hazırlanan bu karışım collection tüplere aktarıldı. 8000 G’ de 1 dk santrifüj edildi.
7. Collection tüpler atılıp, filtreli tüpler yeni collectionlara alındı.

8. Her tüpe 500 µl inhibitör removal buffer eklenip (siyah kapak). 8000 G' de 1 dk santrifüj edildi.
9. Collection tüpler atılıp, filtreli tüpler yeni collectionlara alındı.
10. Her tüpe 500 µl wash buffer (mavi kapak) eklenip 8000 G' de 1 dk santrifüj edildi.
11. Collection tüpler atılıp, filtreli tüpler yeni collectionlara alındı.
12. Her tüpe 500 µl wash buffer (mavi kapak) eklenip 8000 G' de 1 dk santrifüj edildi.
13. Collectionlardaki sıvı dökülüp tekrar 13000 G'de 10 saniye spin yapıldı.
14. Collection tüpler atılıp filtreli tüpler 1,5ml lik ependorflara alındı.
15. Her tüpe önceden ependorflara bölünerek hazırlanmış ve 72 °C'de bekleyen elution buffer dan 200 µl eklendi (Elution Buffer; filteredeki özel camsı yüzeye bağlanmış olan DNA 'yı filtreden ayırır ve eppendorf tüpte toplamamızı sağlar).
16. 8000 G'de 1 dakika santrifüj yapıldı.
17. Filtreli tüpler atıldı ve DNA 'lar ependorflara alındı (Bu şekilde DNA örnekleri -20 °C'de saklanabilir).

İzolasyonun ardından DNA konsantrasyonları spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyonu ve saflıkları 260 ve 280 nm dalga boylarında absorbanslarının ölçülmesiyle belirlendi. İzole edilen DNA'ların saflığı 260 nm ve 280 nm'deki absorbanslarının oranı ile kontrol edildi, ideal saflıktaki kaliteli DNA'nın A260/ A280 absorbans oranının 1,8- 2,0 olması beklenir. Genel olarak reaksiyon başına 30- 100 ng DNA'nın yeterli olacağı düşünülmektedir.

3.3.2.Real Time PCR Çalışması:

3.3.2.1.Primerler ve prob'lar için optimizasyon;

Öncelikle primerlere yanında gelen kullanım klavuzlarında yazan 100 µM için gerekli su miktarı eklenerek 100 µM'a (yani 100 pmol/ µl'ye) sulandırıldı. Sonra her parametre için (bla-tem, bla-shv, bla-ctx-m ve ctx-m tiplendirme için) aşağıda belirtilen ara stoklar oluşturularak çalışıldı.

Problar için yine kullanım klavuzunda belirtilen 10 µM için gerekli su miktarı ekleyerek 10 µM'a (yani 10 pmol/ µl'ye) sulandırıldı. (Tüm parametreler için aynı şekilde yapıldı)

3.3.2.2. *Bla-tem*, *Bla-shv* ve *Bla-ctx-m* pozitif/negatif olan örnekleri belirlemek için yapılanlar;

Primer ara stok hazırlanışı; Her parametre için kendi primer ve probları ayrı ayrı reaksiyon miksi hazırlandı ve çalışıldı.

3 Parametre için kullanılan primer-problar;

Bla-TEM için (Probe-Universal ProbeLibrary probe: #155, cat.no. 04694414001)

TEM-F ; TCCGCTCATGAGACAATAACC

TEM-R ; cgtttctgggtgagcaaaa

Bla-Shv için (Probe-Universal ProbeLibrary probe: #136, cat.no. 04694201001)

SHV-F; GGCATGATAGAAATGGATCTGG

SHV-R; CGCCGCAGAGCACTACTT

Bla-Ctx-m için (Probe-Universal ProbeLibrary probe: #156, cat.no. 04694422001)

CTX-F; TCTTCCAGAATAAGGAATCCCAT

CTX-R; ACACTTCCTAACACAGCGTGA

F ve R yazan primerler kullanıldı. F ve R primerden 10 µM (100 µM'lük ana stoktan 10 µl alınıp üzerine 90 µl su eklenerek), ara stok oluşturuldu. Problar için ise yukarıda belirtildiği gibi 10 µM stok hazırlandı ve aşağıdaki tablodaki gibi reaksiyon hazırlanarak çalışıldı.

Şekil 7: F ve R primerleri için hazırlanan reaksiyon.

Roche LightCycler® 480 Probes Master (cat no; 04707494001) kullanımı		
Tek reaksiyon (hacim)	Tek reaksiyon (konsantrasyon)	Bileşenler
2,6µl	-	Su, PCR-grade (Roche Probes master ile birlikte sağlanmaktadır)(vial 2)
1µl	0,5 µM	<i>Forward Primer(F)(ara stok 10 µM)</i>
1µl	0,5 µM	<i>Reverse Primer(R)(ara stok 10 µM)</i>
0,4µl	0,2 µM	<i>UPL probe (ara stok 10 µM)</i>
10µl	x	Enzim Master miksi (vial 1) (Roche Probes master ile birlikte sağlanmaktadır)

Tüm reaksiyonlar 15 µl miks + 5 µl DNA olarak çalışıldı.

Ara stoklar hazırlanırken $M1 \cdot V1 = M2 \cdot V2$ klasik formülü kullanılmıştır.

3.3.3.Data analiz:

LightCycler 480 yazılımı ile data analizi absolute kantitasyon second derivative modunda yapılmıştır. Cp Ct, Cq değeri veren örnekler amplifikasyon olduğu için bu parametre için pozitif, Cp değeri vermeyen örnekler (her hangi bir amplifikasyon göstermeyen) ise negatif olarak kabul edilmiştir.

3.3.4.Ctx- M pozitif olan örneklerde M alt tipleri belirlemek için yapılanlar

Real Time PCR için Roche LightCycler® FastStart DNA Master SYBR Green I (cat no; 03003230001) Kiti ve aşağıdaki Forward ve Reverse primerler kullanılmıştır.

CTX-M-A1 208–227 Forward amplification primer;
SCVATGTGCAGYACCAGTAA

CTX-M-A5 412–431b Reverse amplification primer;
TGRGMAATCARYTTRTTCAT

A1 ve A5 primerden 10 µM (100 µM'lük ana stoktan 10 µl alınıp üzerine 90 µl su eklenerek), ara stok oluşturuldu. Problar için ise yukarıda belirtildiği gibi 10 µM stok hazırlandı ve aşağıdaki tablodaki gibi reaksiyon hazırlanarak çalışıldı (130)

Şekil 8: A1 ve A5 primerleri için hazırlanan reaksiyon

Roche LightCycler® FastStart DNA Master SYBR Green I kullanımı		
Tek reaksiyon (hacim)	Tek reaksiyon (konsantrasyon)	Bileşenler
9,4µl	-	Su, PCR-grade (Roche FastStart ile birlikte sağlanmaktadır)
1,6µl	3mM	25 mM Mg ²⁺ solüsyonu (Roche FastStart ile birlikte sağlanmaktadır)
1µl	0,5 µM	Forward Primer(A1)(ara stok 10 µM)
1µl	0,5 µM	Reverse Primer(A5)(ara stok 10µM)
2µl	x	Enzim Karışımı (Roche FastStart:tüp 1a ve 1b birleşim)

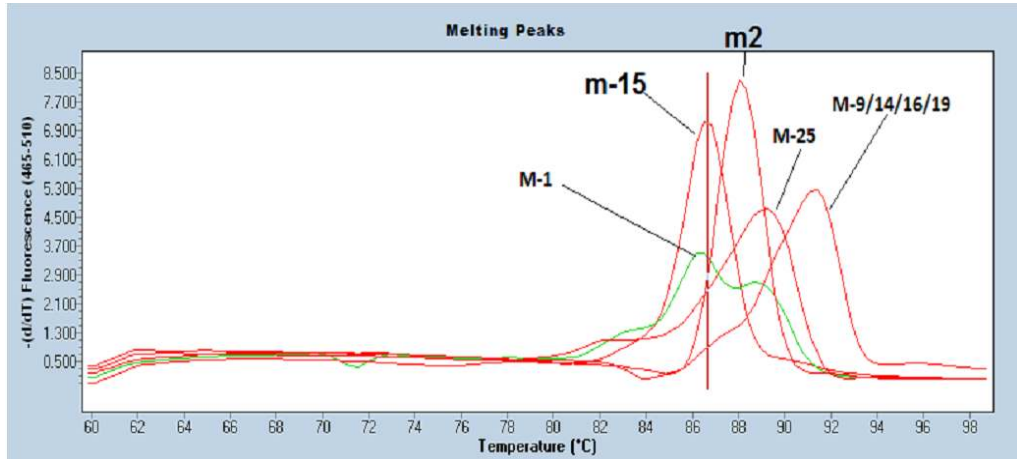
Tüm reaksiyonlar 15µl miks + 5µl DNA olarak çalışıldı.

3.3.4.1.Data Analizi

CTX- M tiplerini ayırt etmek için melting analizi yapılmıştır. Türler arasında bulunan farklı nükleotid dizileri farklı tiplerin farklı erime noktası vermesine neden olmaktadır ve buna dayanılarak melting analizi ile türler belirlendi.

86,3- 87°C için blaCTX-M-15,
86,9- 87,2°C için blaCTX-M-1,
87,5°C için blaCTX-M-8,
87,8°C için blaCTX-M-25,
88,2°C için blaCTX-M-2,
88,7- 90°C için blaCTX-M-9/14/16/19.

Şekil 9: PCR' da CTX- M tiplendirmesi



IV- BULGULAR:

GSBL (+) (Deney grubu) ile GSBL (-) (Kontrol grubu) grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta kadın sayısının erkek sayısından fazla olduğu görülmüştür. GSBL (+) grubunun %30'u erkek %70'i kadın, GSBL (-) grubunun ise %23'ü erkek, %77'si kadındır.

Tablo 5: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki cinsiyet oranı

	GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Kadın	70	77	0,262
Erkek	30	23	
Toplam	100	100	

GSBL (+) grubundaki en küçük yaş 25, en büyük yaş 93 olup ortalama yaş 65'dir. GSBL (-) grubunda ise en küçük yaş 20 en büyük yaş 88 olup ortalama yaş 63'dür. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanamamıştır (p= 0,236)

Yattıkları bölüm açısından bakıldığında her iki grupta da en fazla hasta dahiliye kliniğindendi. İki grup arasındaki anlamlı fark Üroloji ve Nöroloji bölümünde yatan hastalarda saptandı. Üroloji kliniğinde GSBL (+) grubunda 13 GSBL (-) grubunda 1, Nöroloji kliniğinde ise GSBL (+) grubunda 7 GSBL (-) grubunda ise 14'dü.

Hastaneye yatış nedenleri karşılaştırıldığında GSBL (+) grubunda ilk iki sırada böbrek yetmezliği ve üriner sistem hastalıkları bulunurken, GSBL (-) grubunda da ilk sırada böbrek yetmezliği varken, ikinci sırayı nörolojik hastalıklar almıştır.

Yoğun bakıma yatış açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanamamıştır.

Tablo 6: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki yoğun bakım yatış oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Yoğun bakım yatış	Evet	32	40	0,239
	Hayır	68	60	
Toplam		100	100	

4.1. Altta yatan hastalıklar:

Altta yatan hastalıklar iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir.

Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki altta yatan hastalıkların oranı

	GSBL (+)		GSBL (-)		p değeri
	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
Karaciğer hastalığı	3	97	4	96	0,7
Böbrek yetmezliği	25	75	16	84	0,115
Hematolojik malinite	4	96	11	89	0,06
Solid tümör	28	72	20	80	0,185
Kalp hastalığı	50	50	48	52	0,777
Diabetes mellitus	32	68	26	74	0,35
Kronik akciğer hastalığı	14	86	6	94	0,059
Vasküler hastalık	0	100	1	99	1
Vaskülit	7	93	3	97	0,194
Nörolojik bozukluk	13	87	14	86	0,836

4.2. Risk Faktörleri:

Hastalar risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde;

Nefrostomi varlığı GSBL (+) grubunda 9 hastada, GSBL (-) grubunda bir hastada saptandı. İki grubun karşılaştırılmasında nefrostomi GSBL (+)’liği riski açısından anlamlı kabul edildi ($p= 0,009$)

Tablo 8: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki nefrostomi oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Nefrostomi	Evet	9	1	0,009
	Hayır	91	99	
Toplam		100	100	

Sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) öyküsü anlamlı bir şekilde GSBL (+) grubunda fazla bulundu. GSBL (+) grubunda sık tekrarlayan İYE öyküsü 25 kişide saptanırken, GSBL (-) B grubunda 8 kişide saptandı.

Tablo 9: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki tekrarlayan İYE öyküsü oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Tekrarlayan İYE öyküsü	Evet	25	8	0,001
	Hayır	75	92	
Toplam		100	100	

Risk faktörü olarak üriner operasyon öyküsü karşılaştırıldığında GSBL (+) grubunda 20 kişi, GSBL (-) grubunda 10 kişide operasyon öyküsü saptanmış olup, fark anlamlı kabul edilmiştir ($p= 0,048$). Üriner operasyon tarihlerine bakıldığında GSBL (+) grubundaki operasyonların anlamlı olarak özellikle son 3 ay içinde olduğu görülmüştür.

Tablo 10: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki üriner operasyon öyküsü oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Üriner operasyon	Evet	20	10	0,048
	Hayır	80	90	
Toplam		100	100	

Üriner sistem anomalisi açısından GSBL (+) grubu ile GSBL (-) grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur($p= 0,001$). GSBL (+) grubunda anomali sayısı 25 bulunurken, GSBL (-) B grubunda anomali sayısı 8'dir.

Tablo 11: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki anomali oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Anomali	Evet	25	8	0,001
	Hayır	75	92	
Toplam		100	100	

Her iki grupta en sık saptanan üriner anomali nörojenik mesaneydi. GSBL (+) grupta diğer sık saptanan anomaliler üretral darlık ve hidronefrozdur.

Üriner sistemde yabancı cisim (Double J kateter) bulunması açısından bakıldığında GSBL (+) olanlarda Double J kateter olan hasta sayısı sekizken GSBL (-) olanlarda saptanmamıştır. GSBL pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p= 0,014$).

Tablo 12: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki üriner sistemde yabancı cisim oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Üriner sistemde yabancı cisim	Evet	8	0	0,014
	Hayır	92	100	
Toplam		100	100	

Son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı karşılaştırıldığında; GSBL (+) grupta 45 kişi, GSBL (-) grupta 24 kişinin antibiyotik kullandığı saptandı. İki grup arasındaki fark anlamlıdır ($p= 0,009$)

Tablo 13: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki son 6 ayda antibiyotik kullanımı oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Son 6 ayda antibiyotik kullanımı	Evet	45	24	0,009
	Hayır	55	76	
Toplam		100	100	

Kullanılan antibiyotiklere bakıldığında GSBL (+) grupta en fazla kinolon grubu antibiyotikler ve 3. kuşak sefalosporin kullanımı gözlenirken, GSBL (-) grupta kinolon ve karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanıldığı saptandı.

Tablo 14: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki son 6 ay içinde kullanılan antibiyotik oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)
Antibiyotik	2.kuşak sefalosporin	1	0
	3.kuşak sefalosporin	16	1
	Kinolon	16	6
	Karbapenem	6	8
	Aminopenisilin	4	4
	Antipseudomonal penisilin	2	4
	Makrolid	0	1
Toplam		45	24

Son 6 ay içinde İYE geçirme açısından iki grup arasındaki fark anlamlıdır. GSBL (+) grupta 29 hasta, GSBL (-) grupta 12 hastanın son 6 ayda İYE geçirdiği saptanmıştır.

Tablo 15: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki son 6 ayda İYE öyküsü oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
İYE öyküsü	Evet	29	12	0,003
	Hayır	71	88	
Toplam		100	100	

Son 6 ay içinde hastaneye yatış açısından bakıldığında her iki grupta hastaların yaklaşık yarısında hastaneye yatış olduğu görülmekle birlikte gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,12$).

Tablo 16: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki son 6 ayda hastaneye yatış oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Hastaneye yatış	Evet	56	45	0,12
	Hayır	44	55	
Toplam		100	100	

Tablo 17: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki çeşitli risk faktörlerinin oranı

	GSBL (+)		GSBL (-)		p değeri
	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
Üriner sistem dışı operasyon öyküsü	35	65	32	68	0,653
Cerrahi dışı girişim	21	79	11	89	0,054
Uzun süre yatış	10	90	11	89	0,818
DM	32	68	27	73	0,35
KBY	24	76	14	86	0,071
Hemodiyaliz	12	88	7	93	0,228
Steroid kullanım	13	87	11	89	0,663
İmmünosupresif tedavi	6	94	6	94	1
Malinite	32	68	32	68	1
Radyoterapi	5	95	4	96	0, 73
Kemoterapi	14	86	17	83	0,558
Mekanik ventilatör	7	93	8	92	0,788
İnkontinans	12	88	13	87	0,831
Üriner kateter	54	46	50	50	0,571
Ürolitiazis	10	90	7	93	0,447

Üriner sistem dışı operasyon öyküsü, cerrahi dışı girişim, uzun süre yatış, DM, KBY, hemodiyaliz, steroid kullanımı, immünosupresif tedavi, malinite, radyoterapi, kemoterapi, mekanik ventilatör, inkontinans üriner kateter ve ürolitiazis açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Cerrahi dışı girişim açısından her iki grupta da en sık yapılan cerrahi dışı girişimler; kateter takılması, koroner anjiyografi, nefrostomi takılması, ERCP'dir.

Nötropeni açısından iki grup arasındaki fark anlamlıdır ($p= 0,05$). GSBL (+) grupta 2 hastanın nötropeni süreleri 2 ve 5 gündür. GSBL (-) gruptaki hastaların nötropeni süresi 2 ile 19 gün arasında değişmektedir.

Tablo 18: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki nötropeni oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Nötropeni	Evet	2	8	0,05
	Hayır	98	92	
Toplam		100	100	

Başka bir odakta enfeksiyon varlığı açısından hastalar değerlendirildi. Gruplar arası fark anlamlı bulunmadı. Her iki grupta da en fazla akciğer enfeksiyonu olduğu görüldü.

Tablo 19: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki başka odakta enfeksiyon varlığı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Başka odakta enfeksiyon	Evet	20	21	0,861
	Hayır	80	79	
Toplam		100	100	

Tablo 20: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki sık görülen enfeksiyonlar

	GSBL (+)	GSBL (-)
SSS enfeksiyonu	0	2
Baş boyun enfeksiyonu	0	1
AC enfeksiyonu	13	11
GİS enfeksiyon	4	2
Yumuşak doku enfeksiyonu	0	5
Ortopedik cerrahi	2	0
Üriner enfeksiyon (İYE dışında)	1	0

4.3.Enfeksiyon belirti ve bulguları:

Tablo 21: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplardaki enfeksiyon belirti ve bulguları

	GSBL (+)		GSBL (-)		p değeri
	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
Dizüri	36	64	29	71	0,291
Pollaküri	31	69	25	75	0,345
Suprapubik ağrı	32	68	25	75	0,273
Hematüri	18	82	11	89	0,16
Bulantı- kusma	13	87	13	87	1
Ateş yüksekliği	46	54	45	55	0,887
Üşüme- titreme	33	67	28	72	0,443
Hipotermi	1	99	0	100	1
Taşikardi	24	76	28	72	0,519
Takipne	4	96	5	95	0,733
Suprapubik hassasiyet	40	60	43	57	0,667
KVAH	26	74	16	84	0,083

Hastalar ÜSE belirti ve bulguları açısından değerlendirilip karşılaştırıldı. Dizüri, pollaküri, suprapubik ağrı, hematüri ve bulantı- kusma, ateş yüksekliği, üşüme- titreme, hipotermi, taşikardi, takipne, suprapubik hassasiyet ve kosta vertebral açı hassasiyeti (KVAH) semptom ve bulguları açısından her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Renal bölgede ağrı açısından hastalar değerlendirildiğinde GSBL (+) ve GSBL (-) grubu arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır.

Tablo 22: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki renal ağrı oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Renal ağrı	Evet	30	15	0,011
	Hayır	70	85	
Toplam		100	100	

4.4. Enfeksiyon türü:

Enfeksiyonlar toplum kökenli ve hastanede kazanılmış olarak iki ana grupta toplandı. Hastanede kazanılmış olanlar ise yoğun bakımda kazanılmış olup olmamasına göre ikiye ayrıldı.

GSBL (+) grupta 55 hastadaki enfeksiyon toplum kökenli, 45 hastada ki ise hastanede kazanılmış enfeksiyon olarak saptandı. 45 hastanın 11'i yoğun bakım enfeksiyonuydu. GSBL (-) hastaların 48'i toplum kökenli 52'side hastane kökenliydi. Hastane kökenlilerden de 11 tanesi yoğun bakımda kazanılmış enfeksiyondur. İki grup karşılaştırıldığında enfeksiyon türü açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,569$)

Tablo 23: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki enfeksiyon kökenleri oranı

	GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Toplum kökenli	55	48	0,569
Hastanede kazanılmış	34	41	
Yoğun bakımda kazanılmış	11	11	
Toplam	100	100	

4.5. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılığı:

İdrar kültüründe GSBL (+) grupta %92 oranında *E.coli*, %8 oranında *Klebsiella spp.*, GSBL (-) grupta ise %88 oranında *E.coli*, %12 oranında da *Klebsiella spp* üremesi olmuştur. İki grup arasında kültürde üreyen etken mikroorganizmalar açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,346$)

Tablo 24: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplarda üreyen mikroorganizmalar

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Üreyen mikroorganizma	<i>E.coli</i>	92	88	0,346
	<i>Klebsiella spp</i>	8	12	
Toplam		100	100	

4.6.Uygulanan tedavi:

GSBL (+) grupta 71 hastaya, GSBL (-) grupta 69 hastaya ampirik olarak tedavi başlanmıştır. Her iki grupta da ampirik tedavi başlama oranı daha yüksek saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,758$)

Tablo 25: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplardaki uygulanan tedavi

	GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Ampirik	71	69	0,758
Kültür sonucuyla	29	31	
Toplam	100	100	

Başlanan antibiyotiğin uygunluğu açısından değerlendirildiğinde GSBL (+) grupta 58 kişiye uygun antibiyotik, 42 kişiye uygun olmayan antibiyotik başlandığı saptandı. GSBL (-) grupta ise uygun antibiyotik 96 kişiye başlanmış, sadece 4 kişiye uygun olmayan antibiyotiğin verildiği görülmüş. İki grup arasında uygun antibiyotiğin başlanması açısından anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$)

Tablo 26: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplarda başlanan antibiyotik uygunluğu oranı

	GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Antibiyotik uygunluğu (+)	58	96	< 0,05
Antibiyotik uygunluğu (-)	42	4	
Toplam	100	100	

Ampirik olarak başlanan antibiyotiklerin uygunluğuna bakıldığında GSBL (+) grubunda 71 hastaya tedavi ampirik başlanmış, bu hastalardan sadece 28'ine verilen tedavi uygunmuş. GSBL (-) grubunda ise ampirik tedavi başlanan 69 hastanın 65'ine uygun tedavi başlanmış. İki grup karşılaştırıldığında fark anlamlı görüldü.

4.7.Laboratuvar değerleri:

Hastaların idrar kültüründe üremenin olduğu günkü laboratuvar verileri değerlendirmeye alındı.

Tablo 27: GSBL (+) ve GSBL (-) grupların laboratuvar değerleri

	GSBL (+)			GSBL (-)			p değeri
	Düşük	Normal	Yüksek	Düşük	Normal	Yüksek	
Lökosit	4	59	37	14	47	39	0,031
Nötrofil	6	51	43	13	47	40	0,24
Trombosit	17	81	2	21	74	5	0,364
ALT	-----	87	10	-----	89	11	0,59
AST	-----	77	20	-----	86	14	0,268
Hemoglobin	58	42	-----	54	46	-----	0,569

Lökosit değerleri düşük, nomal, yüksek olarak gruplandırıldı. GSBL (+) grubunda 4 hastanın düşük, 59 hastanın normal, 37 hastanın yüksek bulundu. GSBL (-) grubunda ise 14 hastanın düşük, 47 hastanın normal, 39 hastanın yüksek saptandı. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında, GSBL (+) grubunda en düşük lökosit değeri 1.300, en yüksek lökosit değeri 67.300 olup ortalama lökosit 11.600 olarak saptanmıştır. GSBL (-) grubunda en düşük 300, en yüksek 138.000, ortalama lökosit değeri 11.260 olduğu bulunmuştur. Lökopeni açısından iki grup arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır.

Hastaların nötrofil değerleri karşılaştırıldığında GSBL (+) grubunda 6 hastada düşük, 51 hastada normal, 43 hastada yüksek saptanırken, GSBL (-) grubunda 13 hastada düşük, 47 hastada normal, 40 hastada yüksek bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark anlamlı değildir.

Hastaların trombosit değerleri düşük, normal ve yüksek olarak sınıflandırıldı. GSBL (+) grubundaki hastaların trombosit değerleri 17’sinin düşük, 81’i normal, 2’si yüksek bulundu. Ortalama trombosit sayısı 238.000 saptandı. GSBL (-) grubunda ise 21 hastanın düşük, 74 normal, 5 yüksek olarak bulundu. B grubunun trombosit değeri ortalaması 244.000 olarak ölçüldü. İki grup arasında trombosit değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Karaciğer fonksiyon testleri (ALT ve AST) açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Hastaların hemoglobin (Hb) değerleri açısından gruplar karşılaştırıldı. GSBL (+) grupta 58 hastanın Hb değeri düşük, 42 hastanın normal bulundu. En düşük Hb değeri 5,8, en yüksek Hb değeri 15,4 bulundu. Ortalama Hb değeri 10,7, GSBL (-) grupta ise 54 hastada düşük, 46 hastada normal bulundu. GSBL (-) grupta en düşük Hb değeri 7,2, en yüksek Hb değeri 15,5 bulundu. Ortalama Hb değeri 11,1 saptandı. İki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Eritrosit sedimentasyon hızları açısından gruplar karşılaştırıldı. GSBL (+) grupta 11, GSBL (-) grupta 18 hastanın sedimentasyon değerine bakılmadığı görüldü. GSBL (+) grupta sedimentasyon değeri olan 89 hastanın 72'sinde yüksek, 17'sinde normal olduğu görüldü. GSBL (-) grupta ise sedimentasyon değeri bakılan 82 hastanın 57'si yüksek, 25'i normal saptandı. İki grup arasında sedimentasyon hızı değerleri açısından anlamlı fark görülmedi. GSBL (+) grupta en düşük sedimentasyon değeri 3, en yüksek 139 olup ortalama 61 bulundu. GSBL (-) grupta ise en düşük 1, en yüksek 125 saptandı ve ortalama değer 51'di.

Tablo 28: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki sedimentasyon oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Sedimentasyon değeri	Normal	17 (%19,1)	25 (%30,5)	0,84
	Yüksek	72 (%80,9)	57 (%69,5)	
Toplam		89	82	

En önemli enfeksiyon göstergelerinden biri olan C reaktif protein (CRP) açısından gruplar karşılaştırıldı. GSBL (+) grubunda 86, GSBL (-) grubunda 81 hastanın CRP değerine bakıldığı görüldü. CRP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,222$). GSBL (+) grubunda 11 hastada normal, 75 hastada yüksek ölçüldü. GSBL (-) grubunda ise hastaların 16'sında normal 65'inde yüksek olduğu görüldü. Her iki grupta da en düşük CRP değeri 3,19, en yüksek 221 olduğu görüldü.

Ortalama değeri GSBL (+) grubunda 62, GSBL (-) grubunda 55 olarak ölçüldü.

Tablo 29: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki CRP oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
CRP değeri	Normal	11	16	0,222
	Yüksek	75	65	
Toplam		86	81	

Hastaların kreatin değerleri açısından gruplar karşılaştırıldı. GSBL (+) grubunda 56 hastada kreatin değeri yüksek saptanırken, GSBL (-) grubunda 38 hastada yüksek olduğu görüldü. İki grup arasında farkın anlamlı olduğu bulundu ($p=0,011$)

Tablo 30: GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasındaki kreatin oranı

		GSBL (+)	GSBL (-)	P değeri
Kreatin	Normal	44	62	0,011
	Yüksek	56	38	
Toplam		100	100	

Hastalarda görüntüleme yöntemi ile böbrek ve genitoüriner sistemde anormallik olup olmadığı açısından değerlendirildi. GSBL (+) grubunda 32 hastada görüntülemede anomaliye rastlanırken, GSBL (-) grubunda 19 hastada rastlandı. Gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,035$). Her iki grupta da görüntüleme yöntemleri ile en sık görülen anomaliler hidronefroz, kist ve taş oldu.

İdrar kültüründe üreme dışında ek olarak başka bir kültürde de üreme olması açısından hastalar değerlendirildi. GSBL (+) grubunda 16 hastada, GSBL (-) grubunda 7 hastada ek bir kültürde üreme olduğu görüldü. GSBL (+) grubundaki 16 hastanın 10 tanesinde kan kültüründe, 3 tanesinde ETA (endotrakeal aspirat) kültüründe, 1 apse materyali, 1 yara kültüründe üreme olduğu görüldü. GSBL (-) grubundaki hastaların ek kültürleri 4 kan kültürü, 2 ETA, 1 balgam kültürü olarak saptandı. Ek bir kültürde üreme olması açısından iki grup arasında anlamlı fark görüldü ($p=0,046$)

Gruplar hastaların mortalite açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,254$). GSBL (+) grubunda 85 kişi taburcu olurken GSBL (-) grubunda 77 kişi taburcu olmuştu.

Grupların antibiyotik duyarlılıkları Tablo 31’de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 31: GSBL (+) ve GSBL (-) üremelerin antibiyotik duyarlılık sonuçları

	GSBL (+)		GSBL(-)	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
Ampisilin	0 (%0)	89 (% 100)	34 (%41,5)	48 (%58,5)
Ampisilin-sulbaktam	26 (%31,3)	57 (%68,7)	72 (%86,7)	11 (%13,3)
Pip-tazo	9 (%60)	6 (%40)	12 (%92,3)	1 (%7,7)
Sefalotin	1 (%1,1)	89 (%98,9)	62 (%81,6)	13 (%17,1)
Sefuroksim	2 (%2,2)	91 (%97,8)	82 (%93,2)	6 (%6,8)
Sefotaksim	0 (%0)	51 (%100)	44 (%95,7)	2 (%4,3)
Seftriakson	1 (%2,2)	45 (%97,8)	40 (%97,6)	1 (%2,4)
Seftazidim	1 (%4,5)	21 (%95,5)	14 (%93,3)	1 (%6,7)
İmipenem	45 (%100)	0 (%0)	32 (%100)	0 (%0)
Meropenem	83 (%100)	0 (%0)	68 (%97,1)	2 (%2,9)
Amikacin	11 (%73,3)	4 (%26,7)	13 (%100)	0 (%0)
Gentamisin	46 (%48,9)	48 (%51,1)	81 (%89)	10 (%11)
Kinolon	21 (%22,5)	72 (%77,5)	74 (%75,5)	24 (%24,5)
TMP-SMX	24 (%43,6)	31 (%56,4)	49 (%80,3)	12 (%19,7)
Nitrofrontain	40 (%81,6)	9 (%18,4)	62 (%92,5)	5 (%7,5)

GSBL (+) 100 hastanın 92 tanesi *E.coli* ve 8 tanesi de *Klebsiella spp.* olarak saptandı. PCR ile TEM, SHV, CTX-M ve CTX-M alt tiplendirme yapıldı. Buna göre GSBL (+) *E.coli*'lerde yapılan 92 örnekten 21 tanesi sadece CTX-M, 6 tanesi sadece TEM, bir tanesi sadece SHV, 49 tanesi CTX-M ve TEM birlikteliği, bir CTX-M ve SHV birlikteliği, üç CTX-M + TEM+ SHV birlikteliği, bir TEM ve SHV birlikteliği saptandı. 10 örnekte ise CTX-M, SHV ve TEM'den hiçbirisi saptanmadı. CTX-M alt tiplendirme yapıldığında en fazla CTX-M-15 bulundur. CTX-M (+) olan 74 örneğin 54 tanesinde CTX-M-15, 18 tanesinde CTX-M-1 ve 2 tanesinde de CTX-M-25 saptanmıştır. *Klebsiella spp.* suşlarında ise biri sadece CTX-M, üçü CTX-M ve TEM birlikteliği, üç tanesi CTX-M + TEM + SHV birlikteliği ve biri ise sadece SHV pozitifliği göstermiştir. *Klebsiella spp.* suşlarında da CTX-M alt tiplendirmesinde en fazla CTX-M-15 saptanmıştır. CTX-M (+) olan yedi örneğin dördünde CTX-M-15, ikisinde CTX-M-3 ve birinde de CTX-M-1 saptanmıştır. GSBL (+) *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarındaki PCR ile tiplendirme sonuçları sırasıyla Tablo 32 ve Tablo 33'de verilmiştir.

Tablo 32: GSBL(+) *E.coli* PCR sonuçları (n= 92)

CTX- M-1	5 (%5,4)
CTX- M-1, TEM	12 (%13,2)
CTX- M-1, SHV	1(%1,1)
CTX- M-15	16 (%17,3)
CTX- M-15, TEM	35 (%38,2)
CTX- M-15, TEM, SHV	3 (%3,2)
CTX- M-25, TEM	2 (%2,1)
TEM	6 (%6,5)
TEM, SHV	1 (%1,1)
SHV	1 (%1,1)
CTX, TEM, SHV (-)	10 (%10,8)
Toplam	92 (%100)

Tablo 33: GSBL(+) *Klebsiella spp.* PCR sonuçları (n= 8)

CTX- M-1, TEM, SHV	1 (%12,5)
CTX- M-3	1 (%12,5)
CTX- M-3, TEM, SHV	1 (%12,5)
CTX- M-15, TEM	3 (%37,5)
CTX- M-15, TEM, SHV	1 (%12,5)
SHV	1 (%12,5)
Toplam	8 (%100)

V-TARTIŞMA

ÜSE, toplumdan kazanılmış enfeksiyonlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben ikinci sırada, hastaneden kazanılmış enfeksiyonlar arasında ise ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda tüm yaş gruplarında erkeklerden daha sık görülür (28). ÜSE'nin kadınlarda daha sık görülme nedeni, üretralarının erkeklere oranla daha kısa olması ve miksiyon esnasında perinede bulunan kolon florasına ait bakterilerin rahatlıkla üretraya ulaşabilmesidir (131). ÜSE en sık 20-40 yaşları arasında cinsel aktif kadınlarda görülür. Yaşlılık döneminde kadınların yaklaşık %10'u erkeklerin ise %20'de bakteriüri saptanır. Bunun nedeni olarak erkeklerde prostat hipertrofisi, kadınlarda ise mesane ve uterus prolapsusu gösterilmiştir. Hastanede yatan hastalarda özellikle üriner kateterizasyona bağlı olarak gelişen bakteriüri prevalansı daha yüksektir (28).

Toplum kökenli ve hastanede kazanılmış ÜSE'de en sık izole edilen bakteri *Escherichia coli*'dir. Ayrıca *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* türleri, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, enterokok ve stafilokoklar da diğer etkenlerdir (2).

Semptomu olan tüm ÜSE'li hastalarda antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Tedavi seçerken amacımız; ÜSE'nin tipi, hastada komplike edici faktörlerin varlığının saptanması, tedaviye etkin ve hızlı yanıt alınması, tedavi edilen hastalarda nüksün önlenmesi ve antibiyotiklere karşı hızla artan direncin önüne geçilmesi olmalıdır (24).

Komplike olmayan ÜSE'de ampirik tedavide en sık kullanılan antibiyotikler trimetoprim- sulfametoksazol (TMP- SMX) ve florokinolonlardır. *E.coli*'de TMP-SMX direncinin %20'lere ulaştığı bölgelerde kinolonlar tercih edilmelidir. Kinolonların üropatojenlerin büyük bir kısmına etkili olmasına rağmen ÜSE'ye neden olan *E.coli* suşlarında direnç oranlarının giderek arttığı bildirilmektedir. Bu nedenle tedavi verirken antibiyotiklerin ülke ve bölge direncinin bilinmesi önemlidir (17).

Toplum ve hastane kökenli komplike ÜSE'de ampirik tedavide geniş spektrumlu antibiyotikler seçilmelidir (2). Günümüzde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı nedeniyle mikroorganizmalar yeni direnç

mekanizmaları geliştirmektedir. Beta-laktam antibiyotiklere karşı gram negatif bakterilerde görülen direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır. Direnç gelişiminde özellikle GSBL ve Tip 1 beta- laktamaz üretimi önemli rol oynar. Özellikle ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yoğun kullanıldığı hastanelerde beta laktamaz üreten türler hızla yayılma eğilimindedir (132).

1980'li yılların başında sefalosporinlerin aşırı kullanılmasıyla ortaya çıkan ve sıklıkla *E.coli* ve *K. Pnemoniae*'da gördüğümüz GSBL  retimi ülkemizde ve tüm dünyada hızla yayılmakta ve sonuçları morbidite ve mortalite açısından endişe verici boyutlara ulaşmaktadır (10). GSBL üreten suşlar önceleri hastane kaynaklı enfeksiyonlarda saptanırken zamanla dünyanın çeşitli bölgelerinde toplum kökenli enfeksiyon etkeni olarak da bildirilmeye başlanmıştır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda etkenin GSBL üretmesi ciddi bir sorun olarak varlığını sürdürürken toplum kökenli enfeksiyonlarda da artan GSBL pozitifliği tedavi başarısını ciddi ölçüde olumsuz olarak etkilemektedir (79). Ülkemizde GSBL sentezleyen izolatlar ilk olarak 1992'de bildirilmiştir (133). Bu tarihten sonra ülkemizden yapılan birçok çalışmada GSBL üreten bakterilerin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonlar ve son zamanlarda da toplum kökenli enfeksiyonlar bildirilmeye başlanmıştır (134). Bu  alışmalar sıklıkla toplum kökenli  SE  zerine yapılan çalışmalardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda toplum kökenli  SE'den izole edilen *E. coli* suşlarında farklı oranlarda GSBL pozitifliği bildirilmiştir. Ertuğrul ve  olak (135) *E. coli*'lerde GSBL sıklığını %7, Pullukçu ve arkadaşları (136) %17,7 olarak bildirmişler. Ülkemizde yapılan ve 15 farklı merkezin verilerini içeren başka bir çalışmada da toplum kökenli non- komplike  SE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının %5'inde ve komplike  SE izolatlarının %15'inde GSBL pozitifliği saptanmıştır (137). 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 (138).

Gelecekte bu kaygıları giderip planlama yapabilmek için özellikle risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla birçok değişik bölgeden birçok çalışma yapılmıştır. Bizde Manisa bölgesindeki risk faktörlerini ve etken mikroorganizmaların tiplendirmesini belirleyebilmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Nanci Silva ve arkadaşlarının Brezilya kaynaklı yaptıkları bir çalışmada GSBL üretimi ile erkek cinsiyet arasında bir korelasyon saptanmıştır (139). Yine başka bir çalışmada da erkek cinsiyetin GSBL üretimi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu durum erkeklerde komplike ÜSE'nin daha fazla görülmesine bağlanabilir (124). Çalışmamıza dahil edilen GSBL (+)100 hastanın %70'i kadın, %30'u erkek cinsiyet; GSBL (-)100 hastanın %77'si kadın, %23'ü erkek cinsiyettedir. Bizim çalışmamızda iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanamasa da ÜSE'nin özellikle her iki grupta da kadınlarda daha fazla görülmesi dikkat çekmiştir.

Birçok çalışmada 60 yaş üzeri hastalarla GSBL üretimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (124). Bunun aksini iddia eden çalışmalarda mevcuttur. Graffunder ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak ortalama yaşın bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (140). Çalışmamızda yaş aralığı açısından GSBL (+) grubunda en küçük yaş 25, en büyük yaş 93, ortalama yaş ise 65 olarak hesaplanmıştır. GSBL (-) grubunda ise en küçük yaş 20, en büyük yaş 88, ortalama yaş ise 63'dür. Yaş ortalaması anlamlı bir fark göstermemiştir.

Leone ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tek değişkenli analiz yöntemiyle bakteriüri gelişimi ile dahili yada cerrahi bölümde yatma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (141). Çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğu her iki grupta da dahiliye kliniğinde yatan hastalar olmasına rağmen dahiliye ve cerrahi klinikler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak GSBL üretimi açısından Üroloji ve Nöroloji kliniğindeki hastalarda saptanan değerler anlamlıydı. Üroloji kliniğinden toplam 14 hasta çalışmaya dahil edilmiş bunların 13 tanesinde (%92,8) GSBL üretimi saptanırken sadece bir hastada (%7,2) GSBL üretimi olmamıştır. Nöroloji kliniğinden ise 21 hasta çalışmaya alınmış, bunların 7'sinde (%33,3) GSBL üretimi olurken, 14 tanesinde (%66,6) üretim olmamıştır.

Çeşitli çalışmalarda hastaneye ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış tanısının enfeksiyon gelişimine etkileri değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar bulunmuştur. Apostolopoulou ve arkadaşları YBÜ'ye yatış tanısında travma varlığının enfeksiyon riskini arttırdığını göstermişlerdir (142). Ritesh ve arkadaşları başlangıç tanısının, hastanede kazanılmış enfeksiyon gelişimi

açısından risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (143). Leone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YBÜ'sine yatışta başlangıç tanısının nozokomiyal ÜSE gelişiminde risk faktörü olmadığı saptanmıştır (141). Çalışmamızda hastaneye yatış tanısı olarak GSBL üreten grupta ilk iki sırada böbrek yetmezliği ve üriner sistem hastalıkları bulunurken, GSBL üretmeyen grupta böbrek yetmezliği ve nörolojik hastalıklar bulunur. Öte yandan yoğun bakımda yatan 32 hastada (%32) GSBL üretimi saptanmışken B grubunda bu oran %40'dır (40 hasta) ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Altta yatan hastalıklar açısından değerlendirildiğinde genel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur. Sadece hematolojik malinite saptanan 15 hastanın dördünde (%26,6) GSBL üretimi olmuşken, 11 hastada (%73,4) GSBL(-)'dir ve dikkat çekicidir. GSBL (+) grubunda ilk üç sırada kalp hastalıkları, solid tümörler ve böbrek yetmezliği bulunurken GSBL (-) olanlarda kalp hastalıkları, solid tümörler ve nörolojik hastalıklar bulunmaktadır. Çeşitli alışmalar altta yatan hastalık varlığının GSBL üretimine katkıda bulunduğunu göstermektedir (144). Lautenbach'ın ve Kanafani'nin çalışmalarında altta yatan hastalıklardan sadece malinite GSBL üretimine katkıda bulunan bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (144, 145). Bir başka çalışmada ise daha öncesinde malinite bulunması GSBL üretimi için koruyucu olarak belirlenmiştir (146).

Çalışmayı planlarken genel literatür bilgisi doğrultusunda risk faktörleri olarak belirlediğimiz etkenleri şu şekilde sıralayabiliriz; üriner kateter bulunması, nefrostomi varlığı, tekrarlayan ÜSE öyküsü, üriner operasyon, ürolityazis, üriner sistem anomalisi, üriner sistemde double J kateter gibi bir yabancı cisim bulunması, son 6 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsünün, ÜSE öyküsünün ve hastaneye yatış öyküsünün olması, üriner sistem dışı operasyon öyküsü, cerrahi dışı girişim, hastanede uzun süre yatış, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, steroid ilaç kullanımı, immünosupresif tedavi, nötropeni, malinite varlığı, kemoterapi, radyoterapi, mekanik ventilatör, inkontinans ve başka bir odakta enfeksiyon varlığıdır.

Yapılan birçok çalışmada GSBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar için invaziv girişimler risk faktörü olarak bulunmuştur (142, 143). Üriner kateter uygulanması ile nozokomiyal ÜSE gelişimi arasındaki ilişki çoğu çalışmada gösterilmiştir. Graves ve arkadaşları yaptıkları

çalışmada üriner kateterin nozokomiyal ÜSE gelişiminde risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (147). Leone ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada nozokomiyal kateter ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonu gelişiminde 5 bağımsız risk faktörü arasında üriner kateterizasyonun olduğunu göstermişlerdir (141). ÜSE gelişimine etki eden risk faktörlerinin değerlendirildiği pek çok çalışmada üriner kateter varlığı ile birlikte üriner kateterizasyon süresi de risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Tissot ve arkadaşları yaptıkları çalışmada üriner kateter ile ilgili bakteriüri gelişiminde kateterizasyon süresinin bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdiler (148). Yoğun bakım ünitelerinde kazanılmış üriner sistem enfeksiyonlarının epidemiyolojisini inceledikleri çalışmada Bagshaw ve arkadaşları üriner kateterizasyon süresinin risk faktörü olduğunu saptamışlardır (149). Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GSBL gelişimine neden olan risk faktörleri araştırılmış ve üriner kateterin risk oluşturduğu gösterilmiştir (150). Lautenbach ve arkadaşlarının (144) yaptığı çalışmada üriner kateter kullanımı *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında bizim çalışmamızın aksine GSBL yapımını arttıran bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda GSBL (+) grupta 54 hastada (%54) GSBL (-) grupta ise 50 hastada (%50) üriner kateter varlığı bir risk faktörü olarak saptanmıştır ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildir. Nefrostomi varlığı GSBL (+) gruptaki hastaların %9, GSBL (-) gruptaki hastaların ise sadece %1’de etkindir ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde kullanılan bir diğer invaziv girişim olarak mekanik ventilatör GSBL (+) grupta 7 (%7) GSBL (-) grupta ise 8 (%8) hastada risk faktörü olarak saptanmıştır ama iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hem invaziv işlem hem de üriner sistemde yabancı cisim olarak risk faktörü etkenlerden biri olan Double J kateter uygulaması GSBL (+) olanlarda 8 (%8) hastada pozitif saptanırken GSBL (-) grupta hiçbir hastada (%0) tespit edilememiştir ve bu durum iki grup arasında anlamlı bir farkın oluşmasına neden olmuştur.

Kronik veya yineleyen üriner sistem enfeksiyonu hastalarda renal hasar gelişmesine ve morbidite ile mortalite artışına neden olmaktadır. Pek çok risk faktörü ile birlikte yineleyen ÜSE’nin GSBL üretimine neden olduğu saptanmıştır. İspanya’da Rodriguez-Bano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GSBL üreten *E.coli* izolatlarıyla gelişen enfeksiyonlar irdelenmiş

ve yineleyen ÜSE risk faktörü olarak gösterilmiştir (70). Çalışmamıza katılan ve GSBL üretimi olan hastaların %25'inde (25 hasta), GSBL (-) gruptaki hastaların ise %8'de (8 hasta) tekrarlayan ÜSE öyküsü vardı ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı. Öte yandan GSBL (+) grupta 29 hasta (%29) GSBL (-) grupta ise 12 hastada (%12) son 6 ay içerisinde geçirilmiş ÜSE öyküsü mevcuttu ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı.

Yapılan pek çok çalışma nozokomiyal ÜSE gelişen hastaların büyük bir çoğunluğunda ikinci bir hastalık veya klinik durum varlığının GSBL üretimine katkı sağladığını ortaya koymuştur. Nanci Silva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik böbrek yetmezliği ve malinite GSBL gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanmazken diabetes mellitus anlamlı bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada *Klebsiella* suşlarında GSBL gelişiminin nedenleri araştırıldığında malinitenin en önemli risk faktörlerinden biri olduğu tespit edilmiştir (139). Yapılan başka bir çalışmada da Billote ve arkadaşları diabetes mellitus hastalığını nozokomiyal ÜSE gelişiminde risk faktörü olarak saptamıştır (71). Yine Demir ve arkadaşlarının (150) yaptığı bir çalışmada takip edilen hastaların %20'sinde malinite saptanmış ve GSBL gelişimi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği ve malinite varlığını risk faktörleri olarak araştırdık. Diabetes mellitus, GSBL (+) hastaların %32'sinde (32 hasta) GSBL (-) hastaların ise %27'sinde (27 hasta) saptanmıştır, ancak iki grup arasındaki fark değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Kronik böbrek yetmezliği ve malinite açısından da iki grup arasındaki fark anlamlı değildi. Kronik böbrek yetmezliği GSBL (+) gruptaki hastaların %24'sinde (24 hasta) GSBL (-) grubunda ise %14 (14 hasta) oranında pozitif saptanırken; malinite varlığı ise ilginç olarak her iki grupta da 32 hastada (%32) pozitif saptanmıştır. Graves ve arkadaşları yaptıkları çalışmada iyileşmemiş spinal yaralanma, altta nörolojik hastalığın olmasını ve inmeyi nozokomiyal ÜSE gelişiminde etkili bulmuşlardır (147).

Nötropeni ve ürolityazis hem ÜSE'yi komplike etmeleri hem de invaziv girişimlere neden olmaları nedeniyle ÜSE insidansını artırmaları açısından önemli risk faktörlerindendir. Çalışmamızda ürolityazis açısından iki grup arasındaki fark anlamlı değildir ancak nötropeni iki grup arasında anlamlı olarak GSBL (-) olanlarda daha fazladır. Ürolityazis GSBL (+) grubundaki

hastalarda %10 (10 hasta) GSBL (-) grubundaki hastalarda ise %7 (7 hasta) oranında pozitif saptanmıştır. Öte taraftan nötropeni GSBL (+) olanlarda 2 (% 2) GSBL (-) grubunda ise 8 (% 8) hastada pozitif saptanmıştır. Nötropeni süreleri değerlendirildiğinde GSBL (+) grubundaki 2 hasta da 2 ile 5 gün GSBL (-) grubundaki 8 hastada ise 2 ile 19 gün arasında değişmekteydi.

Üriner inkontinans özellikle uzun süreli üriner kateterizasyon endikasyonları içerisinde önemli bir etken olarak karşımıza çıkar ve dolayısıyla ÜSE gelişme riski de buna paralel olarak artar. Yapılan birçok çalışmada üriner inkontinans GSBL üretimi açısından önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır (150). Çalışmamızda bir risk faktörü olarak saptanan üriner inkontinans iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. GSBL (+) grupta 12 (%12) GSBL (-) grubunda ise 13 hastada (%13) pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda bir risk faktörü olarak belirlediğimiz başka bir odakta enfeksiyon varlığı iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturmazken; GSBL (+) grupta %20 (20 hasta) GSBL (-) grupta 21 hasta (%21), her iki grupta da en çok akciğer enfeksiyonunun olması dikkat çekmiştir.

Üriner sistem anomalileri varlığının çalışmamızda önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. GSBL (+) gruptaki 25 hasta (%25) ve GSBL (-) gruptaki 8 hastada (%8) üriner sistemde bir anomali olduğu saptanmış aradaki farkın anlamlı olduğu istatistiksel olarak ortaya konmuştur. Her iki grupta da en sık anomali olarak nörojenik mesane saptanmışken GSBL (+) olanlarda ikinci ve üçüncü sıralarda üretral darlık ve hidronefroz bulunmaktadır. Japonya’da bir hastanede spinal kord hasarı olan 220 hasta incelenmiş, nörojenik mesane olan bu hastalarda ÜSE sıklığı ve nedenleri araştırılmıştır. Hastaların yaklaşık %80’inde kronik ve yineleyen bakteriüri, erkek hastaların %22,2’ sinde, kadın hastaların ise %32.7’inde piyelonefrit atakları görülmüştür. Matsumoto ve arkadaşları bu hastalardaki ÜSE sıklığını, üriner kateterizasyona, kateterizasyonun eğitimsiz kişiler tarafından ve uygunsuz şekilde yapılmasına bağlamıştır (151). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nörojenik mesane disfonksiyonu olan hastalarda, üriner kateterizasyon ÜSE gelişim riskini ve beraberinde GSBL üretimini arttırmış olabilir.

Lavigne ve arkadaşlarının (152) Fransa'da dört hastanede yaptıkları bir çalışmada CTX-M beta-laktamaz üreten *E.coli* izolatları incelenmiş ve önceden cerrahi operasyon (özellikle jinekolojik) geçiren hastalarda GSBL üretiminin arttığı saptanmıştır. Demir ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise son altı ay içerisinde cerrahi operasyon geçirmiş olmanın GSBL gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (150). Bizim çalışmamızda üriner sisteme yönelik cerrahi girişim GSBL üretimi açısından önemli bir risk faktörü olarak saptanırken GSBL (+) grubundaki operasyonların son üç ay içinde olması dikkat çekmiştir.. GSBL (+) gruptaki 20 hasta (%20) ve GSBL (-) gruptaki 10 hasta (%10) üriner sisteme yönelik cerrahi operasyon öyküsü vermiştir. Öte yandan üriner sistem dışı operasyon öyküsü ve cerrahi dışı girişim (anjiyografi, ERCP vb.) her iki grupta anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Üriner sistem dışı operasyon öyküsü veren hastaların 35 tanesi GSBL (+) grupta ve 32 tanesi de GSBL (-) gruptaydı. Cerrahi dışı girişim öyküsü veren hastaların 21 tanesi GSBL (+) grubunda (%21) ve 11 tanesi de (%11) GSBL (-) grubundaydı.

Son altı ay içinde antibiyotik kullanımı yönünden iki grup değerlendirildiğinde, GSBL (+) grupta 45 hastanın (%45) ve GSBL (-) grupta 24 hastanın (%24) bu öyküyü verdiği tespit edilmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. GSBL (+) grupta en çok kullanılan antibiyotikler kinolon ve üçüncü kuşak sefalosporinler olurken, GSBL (-) grupta kinolon ve karbapenemler olmuştur. Özellikle son bir ay içerisinde antibiyotik kullanımı çeşitli çalışmalarda direnç gelişimi açısından en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmiştir. Lautenbach ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, deney grubundaki hastalarda kontrol grubuna oranla ciddi bir şekilde antibiyotik kullanımı saptanmıştır. Özellikle sefalosporinler başta olmak üzere, florokinolon, aminoglikozid, trimetoprim-sülfometaksazol, vankomisin ve metronidazol gibi farklı gruptan antibiyotik kullanıldığı ve GSBL direnç gelişimi ile arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Lautenbach ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada GSBL üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında florokinolon direnci araştırılmış ve önceden florokinolon kullanımının direnç gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (144). Benzer bir çalışma ülkemizde Nazik ve arkadaşları tarafından yapılmış ve GSBL direnci ile kinolon direnci arasındaki ilişki

irdelenmiştir (153). Tüm bu çalışmaların ortaya koyduğu GSBL ve kinolon direnç birlikteliği, hem kinolonların beta-laktamlar kadar sık kullanılması hem de GSBL kodlayan genleri taşıyan plazmidlerde çoklu direnç genlerinin de birlikte bulunarak hastadan hastaya aktarılması ile açıklanabilmektedir (144). İspanya'da Calbo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada toplum kökenli ÜSE'de GSBL gelişimi açısından risk faktörleri araştırılmış, deney ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, önceden oral sefuroksim kullanan hastalarda GSBL üretiminin arttığı gösterilmiştir. Taiwan'da Wen-Liang Yu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada seftazidim kullanımı GSBL gelişiminde risk faktörü olarak saptanmış ve bu durum hastanede en sık kullanılan üçüncü kuşak sefalosporinin seftazidim olmasına bağlanmıştır (71). Bizim çalışmamızda da, tüm bu çalışmalara benzer şekilde hastaların en sık florokinolon ve sefalosporin kullandığı saptanmıştır.

Hastanede ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde kalış süresinin uzunluğu hastaneden edinilmiş enfeksiyonlar için en önemli risk faktörlerindendir. Birçok yayında hastanede kalış süresinin uzunluğu risk faktörü olarak rapor edilmiştir (153). Yoğun bakım ünitelerinde yatan 126 travma hastasının retrospektif olarak izlendiği bir çalışmada yoğun bakımda kalış süresinin nozokomiyal ÜSE gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (141). Laupland ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hastanede kalış süresini nozokomiyal ÜSE gelişiminde risk faktörü olarak saptamışlardır (71). Woodford ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada toplum kökenli ÜSE'de çoğul dirençli *E.coli* izolatları incelenmiş, GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* izolatları kıyaslandığında son üç ay içerisinde hastane yatış öyküsünün GSBL gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (100). Rodriguez-Bano ve arkadaşları GSBL üreten toplum kökenli *E.coli* izolatlarını risk faktörleri açısından irdelediğinde son bir yıl içerisinde hastaneye yatan hastalarda GSBL üretiminin anlamlı olarak arttığını saptamıştır (70). Bu konuyla ilgili olarak Fransa'da Arpin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada toplumda saptanan GSBL pozitif hastalar klinik ve moleküler açıdan analiz edilmiş ve hepsinde hastane yatış öyküsü anlamlı bulunmuştur (78). Lautenbach ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada son altı ay içerisinde hastane yatış öyküsü olan hastaların GSBL gelişimi açısından riskli olduğu gösterilmiştir (144). Bizim

çalışmamızda GSBL üretimi açısından risk faktörü olarak araştırdığımız son altı ayda hastaneye yatış ve uzun süre yatış öyküsü iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturmamıştır. GSBL (+) grupta 56 hasta (%56) ve GSBL (-) grupta 45 hasta (%45) son altı ay içinde hastaneye yatış öyküsü; GSBL (+) grubunda 10 hasta (%10) ve GSBL (-) grubunda 11 hastada (%11) ise uzun süre hastanede yatış öyküsü bulunmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan GSBL (+) gruptaki toplam 25 böbrek yetmezlikli hastanın 12 tanesi (toplam hasta sayısının %12'si, böbrek yetmezliği olan hastaların %48'i) ve GSBL (-) grupta ise 16 hastanın 7 tanesi (toplam hasta sayısının %7'si, böbrek yetmezliği olan hastaların %43'ü) hemodiyaliz tedavisi almaktaydı. İki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı değildi. Yapılan çeşitli araştırmalardan bir genelleme yapacak olursak hemodiyalizin bizim çalışmamızın aksine GSBL üretiminde bir risk faktörü olarak ortaya çıktığını söyleyebiliriz (132).

Craven ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada steroid kullanımı ve kemoterapinin, enfeksiyonla ilişkili değişkenler olduğunu saptamış ve steroid kullanımının hastanede edinilmiş enfeksiyon riskini iki kat arttırdığını bildirmişlerdir (154). Appelgren ve arkadaşları immünsüpresif tedavi kullanımını hastanede edinilmiş enfeksiyonların gelişiminde bir risk faktörü olarak görmüşlerdir (71). Ülkemizden bildirilen çalışmalardan; Esen ve arkadaşları ise steroid kullanımını hastanede edinilmiş enfeksiyon için bir risk faktörü olarak bulmamışlardır (155). Bizde çalışmamızda steroid kullanımı, immünsupresyon tedavisi, radyoterapi ve kemoterapiyi GSBL üretimi için risk faktörü olarak belirleyip araştırdık ve hiçbirinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulamadık.

ÜSE tanısıyla izlenen hastaların her iki grupta da toplam %91'de (GSBL (+) grupta 46 hasta ve GSBL (-)grupta 45 hasta) en sık rastlanan şikayet ateş yüksekliği idi. Daha sonra sırasıyla dizüri ve üşüme- titreme gelmektedir. Ayrıca pollaküri, suprapubik ağrı, hematürü ve bulantı-kusmada sık görülen diğer semptomlardır. Hipotermi hastaların sadece %1' nde mevcuttu. En sık görülen fizik muayene bulgusu suprapubik hassasiyettir. Hastaların toplamda %83'ünde mevcuttu (GSBL (+) grupta 40 ve GSBL (-) grupta 43 hasta). Daha sonra sırasıyla taşikardi, renal ağrı ve kostovertebral

açı hassasiyeti gelmektedir. Burada özellikle dikkat çeken renal ağrı varlığının iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasıdır. GSBL (+) grupta 30 hasta (%30) ve GSBL (-) grupta 15 hastada (%15) renal ağrı mevcuttu. Bakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların %84'ünde ateş yüksekliği, %5'inde hipotermi ve %64'de kostavertebral açı hassasiyeti tespit edilmiştir (59). Şamlı ve arkadaşları üriner enfeksiyon şikayetiyle başvuran hastalardan aldıkları idrar kültürlerini incelemiş ve kültüründe üreme olan hastaların klinik şikayetleriyle arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Kültüründe üreme olan hastalarda en anlamlı yakınmanın dizüri olduğu saptanmıştır (156). Benzer olarak bizim çalışmamızda da yüksek ateşten sonra en sık yakınmanın dizüri olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda GSBL (+) gruptaki hastaların %37'si ve GSBL (-) gruptaki hastaların ise %39'unda lökositoz; GSBL (+) grubundaki hastaların %4'ü ve GSBL (-) grubundaki hastaların %14'de lökopeni saptanmıştır. Hemoglobin değerleri, GSBL (+) gruptaki hastaların %58'inde ve GSBL (-) gruptaki hastaların %54'sinde düşük saptanırken, GSBL (+) grubunda ortalama hemoglobin değeri 10,7 ve GSBL (-) grubunda da 11,1 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların GSBL (+) grubunda 89 ve GSBL (-) grubunda 82 tanesine sedimantasyon, GSBL (+) grubunda 86 ve GSBL (-) grubunda 81 hastaya ise CRP bakılmıştır. Sedimantasyon değerleri GSBL (+) gruptaki hastaların %80,9'unda ve GSBL (-) gruptaki hastaların %69,5'inde; CRP değerleri de GSBL (+) grupta %87,2 ve GSBL (-) gruptaki hastalarında %80,2'sinde yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastaların kreatinin değerlerine bakılmış GSBL (+) gruptaki hastaların %56'sı ve GSBL (-) gruptaki hastalarında %38'sinde yüksek bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı olduğu ortaya çıkmıştır. Bakır ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada, lökositoz hastaların %69,9'unda, CRP de %97'sinde yüksek olarak bulunmuştur (59).

GSBL (+) grupta çalışmaya dahil edilen ÜSE'li hastaların %55'i toplum kökenli, %45'i hastane kaynaklı ve hastane kaynaklı olanlarında %24'ü (11 hasta) yoğun bakımdan kazanılmış enfeksiyondü. GSBL (-) grupta ise %48'i toplum kökenli, %52'si hastane kaynaklıydı, hastane kaynaklı olanlarında %21'i (11 hasta) yoğun bakımdan kazanılmış enfeksiyondü.

Delialioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında; poliklinik hastalarından alınan çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli* suşlarında %7,7, *Klebsiella spp* suşlarında ise %15,4 oranında GSBL pozitifliği saptanmıştır (138). Akkoyun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *E.coli* suşlarında %27, *Klebsiella.spp* suşlarında %25 oranında GSBL üretimi saptanmıştır (157). Ülkemizde Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *E.coli* suşlarında %24, *Klebsiella spp* suşlarında %42 (158), Akçam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *E.coli* suşlarında %7.2, *K.pneumoniae* suşlarında %35 (159), Geyik ve arkadaşlarının çalışmasında ise *E.coli* suşlarında %32, *K.pneumoniae* suşlarında %45 oranında GSBL üretimi saptanmıştır (160). Winokur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise *K.pneumoniae* suşlarında GSBL oranları araştırılmış ve her ülkede farklı oranlar (Latin Amerika'da %45, Batı Pasifik Bölgesinde %25, Avrupa'da %23, ABD'de %8) bulunmuştur (82). Yapılan çalışmalarda bildirilen GSBL oranları bölgeden bölgeye değişmektedir.

GSBL (+) gruptaki 71, GSBL (-) gruptaki 69 hastaya ampirik tedavi başlanırken GSBL (+) gruptaki 29 ve GSBL (-) grubundaki 31 hastaya da kültür sonucuna göre tedavi başlanmıştır. GSBL (+) grubunda antibiyotik başlanan hastaların 58'i GSBL (-) grubunda ise 96'sında başlanan antibiyotiğin uygun olduğu ve iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Sonuçlara bakıldığında GSBL (-) gruptaki hastaların hemen hepsine başlangıçta uygun antibiyoterapinin başlandığı ancak GSBL(+) gruptaki hastaların ancak %58'ine uygun antibiyotiğin başlandığı görülmüştür. Hastalara zaman kaybetmeden uygun antibiyotiğin başlanması için GSBL (+)'liği açısından risk faktörlerinin daha önemle irdelenmesi gerektiği çalışmamızdan anlaşılmaktadır.

GSBL'ler ilk olarak Avrupa'da TEM ve SHV geniş spektrumlu beta laktamazların varyantları olarak tanımlandı. Bugün giderek baskın hale gelen CTX-M enzimleri de ilk olarak bu kıtada saptanmıştır. GSBL oluşturan izolatlardaki artıştan özellikle TEM- 4, TEM- 24, TEM- 52, SHV- 12, CTX- M- 9, CTX- M-14, CTX- M-3, CTX- M-15 ve CTX- M-32 sorumludur (73). Rossolini ve arkadaşları yaptığı araştırmada, CTX-M üretme oranlarını *E.coli* kökenlerinde %89, *K. pneumoniae* kökenlerinde %58 olarak bildirmiştir (161). Günümüzde, çoğu Avrupa ülkesinde, Asya'da ve Güney Amerika'da CTX-M

tipi GSBL'ler endemik olarak bulunurken, Kuzey Amerika'da ise Kanada haricinde Amerika Birleşik Devletleri'nden sporadik vakalar bildirilmektedir (162). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Öksüz ve arkadaşları, PCR sonuçlarına göre *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında TEM, SHV ve CTX-M beta-laktamazlarının oranını sırasıyla %64,3, %92,9, %64,3 ve %66,7, %25, %83,3 olarak bulmuşlardır (163). Aktaş ve arkadaşları ise, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL varlığını PCR ile incelemişler; çoğunluğu idrar örneklerinden izole edilen 35 *E.coli* ve 15 *K.pneumoniae* suşunun GSBL oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında TEM, SHV ve CTX-M beta-laktamazlarının oranı sırasıyla %47, %73 ve %47 ve %71,4, %3 ve %100 olarak bulunmuştur (164). Steward ve arkadaşlarının yeni bir çalışmasında hastaneden elde edilen 139 *K. pneumoniae* suşundan 138'de (99.3%) PCR ile ya blaTEM, ya blaSHV, ya da her ikisi birlikte saptanırken, GSBL taşıyan *K. pneumoniae* suşlarının incelenmesinde PCR'ın mükemmel bir tarama testi olduğunu vurgulamışlardır (165). Yapılan bir çalışmada belirlenen dominant GSBL tipleri blaSHV-5, blaSHV12 ve blaCTX-M-15'dir. *E. coli* özelinde TEM-1, CTX-M-15, *K. pneumoniae* de ise SHV-12 daha sık saptanmıştır (166). CTX-M-15'in bazı Asya ülkelerinde de Avrupa kıtasına benzer olarak en sık GSBL tipi olduğu gözlenmiştir. Tayland'da yapılan bir çalışmada *E.coli*'nin %99,6'sında ve *K. pneumoniae*'nin %99,2'inde CTX-M-15 saptanmıştır. (167). Ülkemizde yapılan çok merkezli HİTİT çalışmasında en sık saptanan GSBL türü CTX-M (%71, 4) ve alt tip olarak da en sık rastlanan tip CTX-M-15 olmuştur (168). Bizim çalışmamızda da genel literatur bilgisine paralel olarak *E.coli* suşlarındaki en fazla görülen GSBL türü %80,4 oranında CTX-M olurken, ikinci sıklıkta %64,1 oranında TEM olmuştur. SHV oranı ise %6,5 olarak saptanmıştır. CTX-M alt tiplendirmesi yapıldığında en sık görülen %72,9 oranında CTX-M-15 olmuştur. *Klebsiella spp* suşlarında da en sık görülen GSBL türü %87,5 oranında CTX-M olmuştur. Alt tiplendirmede ise %57,1 oranında CTX-M-15 saptanmıştır.

VI- SONUÇ:

- 1-** Nozokomiyal ÜSE hastanede yatış süresini uzatan ve tedavi maliyetlerinde artışa neden olan klinik durumdur.
- 2-** GSBL üretiminde risk faktörleri olarak araştırdığımız, cinsiyet, yaş, hastaneye yatış nedeni, üriner katater, ürolitiazis, üriner sistem dışı operasyon öyküsü, uzun süre hastanede yatış, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, steroid ve immünosupresif tedavi, kemoterapi ve radyoterapi, mekanik ventilasyon ve inkontinans iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Hastaneye yatış nedenleri arasında GSBL (+) grupta ilk iki sırada böbrek yetmezliği ve üriner sistem hastalıkları saptanırken GSBL (-) grupta böbrek yetmezliği ve nörolojik hastalıklar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda özellikle genel literatür bilgisinin aksine üriner kateter ve uzun süre hastanede yatışın risk faktörü olarak anlamlı olmaması dikkat çekicidir.
- 3-** GSBL üretiminde risk faktörü olarak araştırdığımız, yattığı bölüm, nefrostomi, sık tekrarlayan ÜSE, üriner operasyon, üriner sistem anomalisi, üriner sistemde yabancı cisim olarak Double J kateter, son altı ayda antibiyotik kullanımı, son 6 ay içinde ÜSE geçirme ve nötropeni iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuştur. Üriner sistem anomalisi olarak her iki grupta da nörojenik mesanenin olması dikkat çekicidir. Son altı ayda antibiyotik kullanımı öyküsünde GSBL (+) grupta ilk iki sırada kinolonlar ve üçüncü kuşak sefalosporinler bulunurken, GSBL (-) grupta ise kinolonlar ve karbapenemler bulunmaktadır.
- 4-** Ateş her iki grupta da en sık görülen semptom, suprapubik hassasiyet ise en sık saptanan fizik muayene bulgusudur. Ancak ateş ve suprapubik hassasiyet açısından iki grup arasındaki fark anlamlı değildir. İki grup arasındaki tek anlamlı fark oluşturan fizik muayene bulgusu GSBL (+) grup lehine olan renal ağrıdır.
- 5-** Laboratuvar bulgularından, lökosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı, sedimantasyon, CRP ve ALT- AST iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Sadece kreatinin yüksekliği iki grup arasında GSBL (+) grup lehine yüksek bulunmuş ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6- ÜSE'ye neden olan kaynak olarak toplum kökenli olanlar her iki grupta da hastanede kazanılmış olanlara oranla daha fazla sayıdadır. Üreyen mikroorganizmalar açısından her iki grupta da *E.coli*, *Klebsiella spp.*'ye oranla daha fazla sayıdadır. Etken mikroorganizmaya uygun antibiyotik başlanması açısından oran GSBL (-) grubu lehine istatistiksel olarak anlamlıdır.

7-- Genel literatür bilgisi hastalara ait bazı kişisel özelliklerin ve çeşitli risk faktörlerinin gram negatif bakterilerde GSBL üretimine zemin hazırladığını göstermektedir. GSBL üretimini engellemek için en temel nokta hem hastane kökenli hem de toplum kaynaklı ÜSE'de doğru endikasyonda antibiyotik kullanılması için büyük dikkat gösterilmeli ve daha önemlisi uygun olmayan ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Çalışmamızda saptanan risk faktörleri göstermiştir ki; hastane ortamı ve bu ortamda yapılan invaziv girişimler GSBL üreten suşların yayılımı için kaynak oluşturmaktadır. Bu yayılımı önlemek için hastane enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması, dirençli suşların daha sık izole edildiği kronik hastaların bulunduğu servislerde, yoğun bakım ünitelerinde ve ameliyathanelerde sterilizasyon kurallarına dikkat edilmesi ve hasta ile temas eden hastane personelinin eğitilmesi gerekmektedir.

8- GSBL (+) *E.coli* ve *Klebsiella spp.*'de en fazla görülen GSBL türü CTX-M olurken, ikinci sıklıkta TEM saptanmıştır. CTX-M alt tipi olarak da her iki mikroorganizmada da en fazla CTX-M-15 saptanmıştır.

9- Verilerimiz tek bir hastaneye başvuran hastalardan elde edildiği için sınırlı olabilir. Ancak benzer çalışmaların yapılması özelde şehirlerin ve genelde bölge ve ülkelerin toplumsal GSBL sıklığını belirlemesi açısından önemlidir. Bu konuda daha çok çalışmanın yapılması ile toplum kaynaklı ve hastane kökenli GSBL pozitif ÜSE'lerin özellikle risk haritasının çıkarılacağını düşünmekteyiz.

10- Sonuç olarak, GSBL üreten mikroorganizmaların dünya çapında yayılımını önlemek ve alacağımız kontrol tedbirlerini belirlemek için kısa sürede ciddi çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle GSBL genlerinde meydana gelebilecek değişikliklerden ve mutasyonlardan sonra standart metotlarla bu durumu kontrol altına almak imkansız hale gelecektir.

VII- ÖZET

Amaç: Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde yatarak tedavi gören, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerine bağlı ÜSE'si olan hastaların, GSBL (+) olma özelliğine göre yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar gibi çeşitli risk faktörleri açısından karşılaştırılması ve izole edilen GSBL (+) kökenlerde moleküler tür tayininin yapılmasıdır.

Yöntem: Mart 2013 ile Kasım 2014 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde yatan 18 yaş üstü ve gebe olmayan hastaların idrar kültüründe *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleri saptananlar çalışmaya alındı. GSBL (+) üremesi olan 100 hasta deney grubu, GSBL (-) üremesi olan hastalar kontrol grubu olarak ayrıldı. Hastalara önceden oluşturduğumuz anket uygulandı. Anket sonuçlarına göre deney grubu ile kontrol grubunun verileri SPSS 15 paket programı kullanılarak değerlendirildi. GSBL (+) *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp* üreme olan plaklardan stok besiyerine ekim yapıldı. Örnekler buzdolabında +4°C'de saklandı. 100 örnek toplandıktan sonra stok besiyerinden EMB agara ekim yapılarak örnekler çoğaltıldı. Plaklarda üreyen suşlardan PCR ile GSBL tiplendirmesi yapıldı.

Bulgular: GSBL (+) ve GSBL(-) her iki grupta da en çok hasta dahiliye kliniğindeydi. Hastaların yaş ortalaması GSBL (+) grupta 65, GSBL(-) grupta ise 63'dü. İki grupta da ÜSE etkeni çok büyük oranda *E.coli* olarak saptandı. GSBL üretimi için, nefrostomi, sık tekrarlayan İYE öyküsü, üriner operasyon öyküsü, üriner sistem anomalisi (her iki grupta en sık anomali nörojenik mesane), üriner sistemde yabancı cisim, son altı ay içinde antibiyotik kullanımı ve geçirilmiş İYE öyküsü risk faktörleri olarak saptandı. İki grupta da en sık klinik bulgu dizüri, fizik muayene bulgusu ise ateş yüksekliği idi. Laboratuvar bulgusu olarak kreatinin yüksekliği GSBL üreten grup lehine anlamlıydı. PCR ile yapılan tiplendirmede en sık CTX- M tipine, onunda alt tipi olarak en çok CTX- M- 15 tipine rastlandı.

Sonuç: GSBL üreten mikroorganizmaların dünya çapında yayılımını önlemek ve alacağımız kontrol tedbirlerini belirlemek için kısa sürede ciddi çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu, GSBL, PCR, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*

VIII- SUMMARY

Objective: Investigation of inpatients who were treated in Hafsa Sultan Hospital of Celal Bayar University for urinary tract infection (UTI) due to *Escherichia coli* and *Klebsiella* species, their comparison with respect to their ability to produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) for various risk factors such as age, gender, underlying disease, as well as determination of molecular type of isolated ESBL (+) species in origin.

Method: The inpatients who were older than 18 years of age and non-pregnant and positive urine cultures for *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in Hafsa Sultan Hospital of Celal Bayar University in the period between March 2013 and November 2014 were enrolled in the study. A total of 100 patients with ESBL (+) strains constituted the experiment group, whereas 100 patients with ESBL (-) strains constituted the control group. The patients were given a pre-prepared questionnaire. Based on questionnaire results obtained from the subjects of the two groups, data were analyzed by using SPSS 15 software package. Stock plates were inoculated from ESBL (+) *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp culture positive plates. The plates were stored in a refrigerator at + 4 ° C. After 100 samples were collected, inoculation was performed from stock cultures to EMB agar plates to increase the number of samples. ESBL typing by PCR was performed from the strains isolated from plaques.

Results: Most of the patients of both ESBL (+) and ESBL (-) groups were from the internal medicine department. Mean age of patients was 65 in ESBL (+) group, and 63 in ESBL (-) group. *E. coli* was determined as the most common causative bacteria of UTI in both groups. Possible risk factors for the production of ESBL were determined as nephrostomy, frequently recurring UTI history, urinary operation history, urinary system anomaly (the most common anomaly was neurogenic bladder in both groups), foreign bodies in urinary tract, antibiotic use and UTI history within the last six months. In both groups, the most common clinical symptom was dysuria, and physical examination finding was fever. As a laboratory finding, increased creatinine was significant in favor of the ESBL producing group. PCR typing revealed CTX- M type, and its subtype CTX-M-15 subtype at most.

Conclusion: Significant studies should be conducted as soon as possible, in order to prevent worldwide spread of ESBL-producing microorganisms and determine relevant control measures.

Keywords: Urinary tract infections, ESBL, PCR, *Klebsiella spp*, *Escherichia coli*

IX- KAYNAKLAR:

- 1- Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (2008). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. Cilt 1, p.1487-8
- 2- Sobel JD, Kaye D. (2010) Urinary Tract Infections: Section D, Chapter 69; Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. p:957-985.
- 3- Öztürk CE, Kaya AD, Göçmen Ş, Arslan E. (2008). Toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisin ile idrar yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg;22: 81-4
- 4- Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M. (2007). Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* strains that produce extended spectrum beta-lactamase. Joint Dis Rel Surg; 21: 155-60.
- 5- Jacoby GA, Medeiros AA (1991). More extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 35: 1697-1704.
- 6- Bonnet R, Sampaio JL, Chanal C, Sirot D, Champs De C, Viallard JL, et all. (2000). A novel class A extended-spectrum beta-lactamase (BES-1) in *Serratia marcescens* isolated in Brazil. Antimicrob Agents Chemother 44: 3061–3068.
- 7- Şaban E. (2004). ESBL'lerin epidemiyolojik özellikleri. Bilimsel Tıp Yayınevi.
- 8- Falagas ME, Karageorgopoulos DE. (2009). Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. J Hosp Infect. 73 (4): 345-54.
- 9- Pitout JD. (2010). Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. Drugs. 70(3):313-33.
- 10- Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB et all. (2005). Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum-beta-lactamases (ESBLs) in the community. J Antimicrob Chemother. 56(1): 52-9.

- 11-** Enoch DA, Brown F, Sismey AW et al. (2012) Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a UK district hospital; an observational study. *Journal of Hospital Infection*. 81; 270-277
- 12-** Çelik AD, Yuluğkural Z, Kuloğlu F et al. (2010) CTX-M Type Extended Spectrum b-Lactamases in *Escherichia coli* Isolates From Community Acquired Upper Urinary Tract Infections at a University in the European Part of Turkey. *J Microbiol Immunol Infect*. 43(2):163–167
- 13-** Bacheller CD, Bernstein JM. (1997) Urinary tract infections. *Med Clin North Am*. 81: 719-30.
- 14-** Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton QE, et al. (1996) A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med*. 335:468-74.
- 15-** Kunin MC. (1994) State of the art clinical article, urinary tract infections in females. *Clinical Infectious Diseases*. 18:1-12.
- 16-** Nicolle L, Anderson PAM, Conly J, et al. (2006) Uncomplicated urinary tract infection in women. *Can Fam Physician*. 52:612-618.
- 17-** Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE.(1999) Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in woman. *Clin Infect Dis*. 29: 745-58.
- 18-** Canbaz S, Peksen Y, Sunter AT. (2002) Antibiotic prescribing and urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 20:407-11.
- 19-** Nicolle L, Bradley S, Colgan R, Rice J, Schaeffer A, and Hooton T. (2005) Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis*. 40:643-654.
- 20-** Öztürk U, İmamoğlu MA. (2010) Antibiotic Applications in Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Türk Urol Sem*. 1: 226-31.
- 21-** Mamıkoğlu L, İnan D. (2010) İdrar yolu enfeksiyonları: Bölüm XVIII; Ayşe Willke, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. s:1487-1501.
- 22-** Nicolle LE. (2008) Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am*. 35:1-12.

- 23-** Ronald A. (2002) The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 113 (Suppl 1A):14-19.
- 24-** Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. (2007) Population based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis.* 45:273-80
- 25-** Norris DL, Young JD. (2008) Urinary tract infections: diagnosis and management in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am.* 26:413-30.
- 26-** Raz R, Colodner R, Kunin CM. (2005) Urinary tract infections caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Clin Infect Dis.* 40:896-8.
- 27-** Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, et al. (2001) Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis.* 32:1325-1330.
- 28-** Akata F. (2001) Üriner sistem infeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı. *Klimik Derg.* 14: 114-123.
- 29-** Schappert SM. (1999) Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments. *Vital Health Stat.* 1–39.
- 30-** Evans DA, Williams DN, Laughlin LW, et al. (1978) Bacteriuria in a population-based cohort of women. *J Infect Dis.* 768-773.
- 31-** Tambyah PA. (2004) Catheter-associated urinary tract infections; diagnosis and prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents.* 24:44-8.
- 32-** Sedor J, Mulholland SG. (1999) Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *Urol Clin North Am.* 26 (4):821-828.
- 33-** Hoepelman AIM, Meiland R, Geerlings SE. (2003) Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents.* 22:35-43.
- 34-** Hooton TM. (2000) Pathogenesis of urinary tract infections; an update. *J Antimicrob Chemother.* 46(1):1-7.
- 35-** Velasco M, Horcajada JP, Mensa J, et al. (2001) Decreased invasive capacity of quinolone-resistant *Escherichia coli* in patients with urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 33:1682-1686.
- 36-** Johnson JR, Scheutz F, Ulleryd P, et al. (2005). Host-pathogen relationships among *Escherichia coli* isolates recovered from men with febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 40:813-822.

- 37-** Vila J, Simon K, Ruiz J, et al. (2002) Are quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* less virulent? J Infect Dis. 186:1039-1042.
- 38-** Stapleton A. (2005) Novel mechanism of P-fimbriated *Escherichia coli* virulence in pyelonephritis. J Am Soc Nephrol 16:3458-60.
- 39-** Tanyel E, Taşdelen NF, Tülek N, Leblebicioğlu H. (2006) Yaşlı hastalardaki üriner sistem infeksiyonlarının değerlendirilmesi. İnfeksiyon Derg. 20(2):87-91.
- 40-** Garin EH, Campus A, Homsy Y. (1998) Primary vesicoureteral reflüx; review of current concepts. Pediatr Nephrol. 249- 256.
- 41-** Yıldız A. (2005) Tam idrar tahlilinin infeksiyon hastalıklarının tanı ve izlemine katkısı. Ankem DerG. 19(Ek 2):85-6.
- 42-** Hooton T, Bradley S, Cardenas D, Colgan R, Geerlings S, Rice J. Et all. (2010) Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults:2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 50: 625-663.
- 43-** Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, Heizmann WR and Kochen MM. (2005) Management of urinary tract infections in female general practice patients. Family Practice 22: 71–77.
- 44-** Nicolle LE. (2002) Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. Am J Med. 113 (Suppl 1A):35-44.
- 45-** Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. (2005) Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens Int J Antimicrob Agents. 26 (4):267-71.
- 46-** Gönen İ, Akçam Z ve Yaylı G. (2004) Kadınlarda sık görülen üriner enfeksiyonlara yaklaşım. Sted. 13 (4):128-130.
- 47-** İsmail HA, Nurten E, Nahit H. (2008) An investigation of the bacterium which causes the urethra infection from whom patients come to the lab in a year.
- 48-** Tolun V, Akbulut DT, Çatal Ç, Turan N, Arıġ-Küçük M, Arıġ Ö. (2002) Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg. 32:69-74.

- 49-** Kayaalp SO. (2002) Antibiyotikler ve diğer kemoterapötikler, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı Hacettepe-TAŞ, Ankara; 185-424.
- 50-** Guay DR. (2001) An update on the role of nitrofurans in the management of tract infections. *Drugs*. 61:353-64.
- 51-** Hooper DC. (2010) Urinary Tract Agents: Nitrofurantoin and Methenamine: Section E, Chapter 37; Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. p:515-520.
- 52-** Mc Kinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. (2011) Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc*. Jun;86(6):480.
- 53-** Orhan B. (2010) Fosfomycin: Past, present and future. *Mikrobiyol Bul*. 44: 311- 321.
- 54-** Warren JW. (1997) Catheter associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 11:609-22.
- 55-** Leblebicioğlu H. (2007) Nosocomial urinary tract infection. *J Intern Med Sci*. 3 (11): 26-33.
- 56-** Maki DG, Tambyah PA. (2001) Engineering out the risk of infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis*. 7(2):1-6.
- 57-** Warren JW. (2005) Nosocomial urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R(eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 33:70-9.
- 58-** Üriner Kateter Enfeksiyonlarının Önlenmesi Kılavuzu. (2012) Hastane enfeksiyonları Dergisi. 16 (Ek 1):1-18
- 59-** Bakır M. (2003) Nosokomiyal üriner sistem enfeksiyonları, Hastane Enfeksiyonları Kitabı. 534-553.
- 60-** Lundstrom T, Sobel J. (2001) Nosocomial candiduria. *Clin Infect Dis*. 32:1602-7.
- 61-** Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 36:309-32.
- 62-** Livermore DM. (1995). Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*. 8: 557-84.

- 63-** Heritage J, M'Zali FH, Gascoyne-Binzi D, Hawkey PM. (1999) Evolution and spread of SHV extended-spectrum beta-lactamases in gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 44: 309-18.
- 64-** Franklin T.J, Snow G.A. (2005) Biochemical mechanism of resistance to antimicrobial drugs. İçinde *Biochemistry and Molecular Biology of Antimicrobial Drug Action* (5th ed.). ABD, New York: Springer US.
- 65-** <http://www.lahey.org/Studies>
- 66-** Bush K, Jacoby GA, and Medeiros AA. (1995) A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**:1211–1233.
- 67-** Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM et al. (2008) Community infections caused by extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med.* 168: 1897–1902.
- 68-** Coque TM, Novais A, Carattoli A et al. (2008) Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. *Emerg Infect Dis.* 14: 195–200.
- 69-** Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V et al. (2008) Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother.* 61: 273–281.
- 70-** Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L et al. (2004) Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbio.* 42: 1089–1094.
- 71-** Paterson DL, Bonomo RA. (2005). Extended-spectrum blactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 18, 657–686.
- 72-** Du Bois SK, Marriott MS, Amyes SG. (1995). TEM- and SHV-derived extended-spectrum b-lactamases: relationship between selection, structure and function. *J Antimicrob Chemother.* 35, 7–22.
- 73-** Canto'n A, Novais A, Valverde E. (2008) Prevalence and spread of extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe *Clin Microbiol Infect.* 14 (Suppl. 1): 144–153
- 74-** Oliver A, Coque TM, Alonso D, Valverde A, Baquero F, Canto'n R. (2005) CTX-M-10 linked to a phage-related element is widely disseminated among

Enterobacteriaceae in a Spanish hospital. Antimicrob Agents Chemother. 49:1567–1571.

75- Canto'n R, Oliver A, Coque TM, Varela MC, Pe'rez-Di'az JC, Baquero F. (2002) Epidemiology of extended spectrum b-lactamase-producing enterobacter isolates in a Spanish hospital during a twelve-year period. J Clin Microbiol. 40: 1237–1243.

76- Asensio A, Oliver A, Gonzalez-Diego P et al. (2000) Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. Clin Infect Dis. 30: 55–60.

77- Caccamo M, Perilli M, Celenza G, Bonfiglio G, Tempera G, Amicosante G. (2006) Occurrence of extended spectrum b-lactamases among isolates of Enterobacteriaceae from urinary tract infections in southern Italy. Microb Drug Resist. 12: 257–264.

78- Arpin C, Coulangue L, Dubois V, Andre C, Fischer I, Fourmaux S, et al. (2007) Extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae strains in various types of private health care centers. Antimicrob Agents Chemother. 51(9):3440-4.

79- Bradford PA. (2001) Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol. 14(4): 933-51.

80- Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. (2008) Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. Korean J Lab Med. 28(6):401-12

81- Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, and Mitsuhashi S. (1983). Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection. 11:315–317.

82- Winokur PL, Canton R, Casellas JM, and Legakis N. (2001). 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. 32:S94–S103.

83- Sirot D, Sirot J, Labia R et al. (1987) Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*:

identification of CTX-1, a novel β -lactamase. J Antimicrob Chemother. 20: 323–334.

84- Valverde A, Coque TM, Sa´nchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canto´n R. (2004) Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. J Clin Microbiol. 42: 4769–4775.

85- Wu JJ, Ko WC, Tsai SH, Yan JJ. (2007) Prevalence of plasmidmediated quinolone resistance determinants QnrA, QnrB, and QnrS among clinical isolates of *Enterobacter cloacae* in a Taiwanese hospital. Antimicrob Agents Chemother. 51: 1223–1227.

86- Xiong Z, Zhu D, Wang F, Zhang Y, Okamoto R, Inoue M. (2002) Investigation of extended-spectrum β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* from China. Diagn Microbiol Infect Dis. 44: 195–200.

87- Espinosa de los Monteros LE, Silva-Sanchez J, Jim´enez LV, Rojas T, Garza-Ramos U, Valverde V. (2008) Outbreak of infection by extended-spectrum β -lactamase SHV-5-producing *Serratia marcescens* in a Mexican hospital. J Chemother 20, 586–592.

88- Hernandez JR, Martinez-Martinez L, Canton R, Coque TM, Pascual A. (2005) Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases in Spain. Antimicrob Agents Chemother. 49(5):2122-5.

89- Hall LM, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalin HE. (1993) OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 37: 1637–1644.

90- Naas T, Nordmann P. (1999) OXA-type β -lactamases. Curr Pharm Des. 5:865-879.

91- Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN. (2002) Prevalence of extended spectrum β -lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–99). Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 42:193–198.

92- Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. (1990) A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. Infection. 18: 294–298.

- 93-** Matsumoto Y, Ikeda F, Kamimura T, Yokota Y, Mine Y. (1988) Novel plasmid-mediated β -lactamase from *Escherichia coli* that inactivates oxyimino-cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 32: 1243–1246.
- 94-** Poirel L, Lartigue MF, Decousser JW, Nordmann P. (2005) ISEcp1B-mediated transposition of blaCTX-M in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 49: 447–450.
- 95-** Livermore DM, Canto'n R, Gniadkowski M et al. (2007) CTX-M:changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 59: 165–174.
- 96-** Karim A, Poirel L, Nagarajan S, Nordmann P. (2001) Plasmid mediated extended-spectrum β -lactamase (CTX-M-3 like) from India and gene association with insertion sequence ISEcp1. *FEMS Microbiol Lett.* 24: 237–241.
- 97-** Boyd DA, Tyler S, Christianson S et al. (2004) Complete nucleotide sequence of a 92-kilobase plasmid harbouring the CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase involved in an outbreak in long-term-care facilities in Toronto, Canada. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 3758–3764.
- 98-** Poirel L, Naas T, Le Thomas I, Karim A, Bingen E. And Nordmann P. (2001). CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase that hydrolyzes ceftazidime through a single amino acid substitution in the omega loop. *Antimicrob Agents Chemother* 45, 3355–3361.
- 99-** Novais A, Canto'n R, Moreira R, Peixe L, Baquero F, Coque TM. (2007) Emergence and dissemination of Enterobacteriaceae isolates producing CTX-M-1-like enzymes in Spain are associated with IncFII (CTX-M-15) and broadhost-range (CTX-M-1,-3, and -32) plasmids. *Antimicrob Agents Chemother.* 51: 796–799.
- 100-** Woodford N, Reddy S, Fagan EJ et al. (2007) Wide geographic spread of diverse acquired AmpC β -lactamases among *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* in the UK and Ireland. *J Antimicrob Chemother.* 59: 102–105.
- 101-** Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Stratchounski L. (2003) Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 47: 3724–3732.

- 102-** Nagano N, Nagano Y, Cordevant C, Shibata N, Arakawa Y. (2004) Nosocomial transmission of CTX-M-2 b-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ward. J Clin Microbiol. 42: 3978–3984.
- 103-** Munday CJ, Boyd DA, Brenwald N et al. (2004) Molecular and kinetic comparison of the novel extended-spectrum b-lactamases CTX-M-25 and CTX-M-26. Antimicrob Agents Chemother. 48: 4829–4834.
- 104-** Lavollay M, Mamlouk K, Frank T et al. (2006) Clonal dissemination of a CTX-M-15 b-lactamase-producing *Escherichia coli* strain in the Paris area, Tunis, and Bangui. Antimicrob Agents Chemother. 50: 2433–2438.
- 105-** Novais A, Canto'n R, Valverde A et al. (2006) Dissemination and persistence of blaCTX-M-9 are linked to class 1 integrons containing CR1 associated with defective transposon derivatives from Tn402 located in early antibiotic resistance plasmids of IncHI2, IncP1-alpha, and IncFI groups. Antimicrob Agents Chemother. 50: 2741–2750.
- 106-** Poirel L, Le Thomas I, Naas T, Karim A, Nordmann P. (2000) Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum b-lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 44: 622–632.
- 107-** Giakkoupi P, Tzouveleakis LS, Tsakris A, Loukova V, Sofianou D, Tzelepi E. (2000) IBC-1, a novel integron-associated class A b-lactamase with extended-spectrum properties produced by an *Enterobacter cloacae* clinical strain. Antimicrob Agents Chemother. 44: 2247–2253.
- 108-** Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kohno S and the SENTRY Asia-Pacific Participants. (2005). Regional variation in the prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998–2002). Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 52:323–329.
- 109-** Coque TM, Baquero F, Canton R. (2008) Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. Euro Surveill. 20;13(47).
- 110-** Antimicrobial resistance surveillance in Europe (2012). Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net).
- 111-** Bochicchio GV, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Rossi F, Snyder TA, et al. (2006) In vitro susceptibilities of *Escherichia coli* isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide in 2002-2004: results from

SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). Surg Infect (Larchmt). 7(6):537-45.

112- Kjerulf A, Hansen DS, Sandvang D, Hansen F, Frimodt-Moller N. (2008) The prevalence of ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* strains in the Copenhagen area of Denmark. APMIS. 116(2):118-24.

113- Tofteland S, Haldorsen B, Dahl KH, Simonsen GS, Steinbakk M, Walsh TR, et al. (2007) Effects of phenotype and genotype on methods for detection of extended-spectrum- beta-lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Norway. J Clin Microbiol. 45(1):199-205.

114- Machado E, Coque TM, Canton R, Novais A, Sousa JC, Baquero F, et al. (2007) High diversity of extended-spectrum beta-lactamases among clinical isolates of Enterobacteriaceae from Portugal. J Antimicrob Chemother. 60(6):1370-4.

115- Luzzaro F, Mezzatesta M, Mugnaioli C, Perilli M, Stefani S, Amicosante G, et al. (2006) Trends in production of extended-spectrum beta-lactamases among enterobacteria of medical interest: report of the second Italian nationwide survey. J Clin Microbiol. 44(5):1659-64.

116- Empel J, Baraniak A, Literacka E, Mrowka A, Fiett J, Sadowy E, et al. (2008) Molecular survey of beta-lactamases conferring resistance to newer beta-lactams in Enterobacteriaceae isolates from Polish hospitals. Antimicrob Agents Chemother. 52(7):2449-54.

117- Aktas Z, Gonullu N, Schneider I et al. (2005) Detection of CTX-M-15 type extended spectrum beta-lactamase in an *Escherichia coli* strain isolated from the urine sample of a hospitalized patient. Mikrobiyol Bul. 39: 421–429.

118- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2008) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eighteenth informational supplement. CLSI Document M100-S18.

119- Carattoli A. (2008) Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers. Clin Microbiol Infect. 14 Suppl 1:117-23.

120- Gülay Z. (2004) ESBL'lerin tanı yöntemleri. Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ. (Editörler). Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar; genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar'da. 1.Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 13-23.

- 121-** Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V. (2008) Phenotypic detection of extended spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide. Clin Microbiol Infect. 14 Suppl 1:90-103.
- 122-** Dolapçı İ. (2005) Genişlemiş spektrumlu beta- laktamazlar: Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, tedavi ve enfeksiyon kontrolündeki rolleri. Mikrobiyoloji bülteni. 39; 229-240.
- 123-** Pitout JD, Laupland KB. (2008) Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis. 8(3):159-66.
- 124-** Colodner R, Rock V, Chazan B. et al. (2004) Risk factors for the development of extended spectrum beta-lactamase producing bacteria in non-hospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 23: 163-167
- 125-** Stürenburg E, Mack D. (2003) Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. J Infect. 47(4):273-95.
- 126-** Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A et al. (2004) Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis. 1;39(1):31-7.
- 127-** Aksaray S, Dokuzoğuz B, Güvener E et al. (2000) Surveillance of antimicrobial resistance among gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother. 45(5):695-9.
- 128-** Bonnet R. (2004) Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother. 48(1):1-14.
- 129-** Rodriguez-Baño J, Navarro MD, Romero L et al. (2006) Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. Clin Infect Dis. 42(1):37-45

- 130-** Naas T, Oxacelay C, Nordmann P. (2007) Identification of CTX-M-type extended- spectrum beta-lactamase genes using real-time PCR and pyrosequencing. *Antimicrob Agents Chemother.* 51(1):223-30.
- 131-** Hooton MT, Stapleton AE, Roberts PL, et all. (1999) Perineal anatomy and urine voiding carecteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Diseas.* 29: 1600-01
- 132-** Esen Ş. (2008) GSBL ve IBL yapan enterik bakteriler; klinik önemi, tedavi. *Ankem Derg.* 22(Ek2): 28-35.
- 133-** Gür D, Pitt TL, Hall LM, Akalın HE, Livermore DM. (1992) Diversity of *Klebsiella* with extended-spectrum beta-lactamases at a Turkish university hospital. *J Hosp Infect* 22: 163-7.
- 134-** Öztürk S, Birengel S, Tekeli A, Dolapçı İ, Azap A, Karamercan G. (2007) Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında GSBL (+) *E. coli* izolatlarında risk faktörleri ve moleküler tiplendirme. EKMUD Kongresi 24-28 Ekim Ankara. Poster 29.
- 135-** Ertuğrul MB, Çolak N. (2004) İdrardan izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg* 18: 161-5.
- 136-** Pullukçu H, Taşbakan M, Aydemir Ş. (2006) İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Ankem Derg* 20: 26-30.
- 137-** Arslan H, Kurt Azap Ö, Ergönül Ö, Timurkaynak F. (2005) 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* 56: 914-918.
- 138-** Delialioğlu N, Öcal DN, Emekdaş G. (2005) Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. *Ankem Derg* 19. 84- 87.
- 139-** Silva N, Oliveira M, Bandeira AC, Brites C. (2006) Risk factors for infection by extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Salvador, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 10(3):191-3.
- 140-** Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia AV. (2005) Risk factors associated with extended spectrum β -lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* 56:139-45.

- 141-** Leone M, Albenese J, Garnier F, et al. (2003) Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infections in a polyvalent intensive care unit: Intensive Care Med. 29:1077-1080.
- 142-** Apostolopoulou E, Katsaris G, Katostaras T. (2003) Risk Factors for Nosocomial Bloodstream Infections. British Journal of Nursing. 12(12):718-726.
- 143-** Agarwal R, Gupta D, Ray P, Aggarwal A, Jindal S. Epidemiology, risk factors and outcome of nosocomial infections in a Respiratory Intensive Care Unit in North India.
- 144-** Lautenbach E, Patel BJ, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. (2001) Extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 32: 1162-71.
- 145-** Kanafani ZA, Mehio-Sibai A, Araj GF, Kanan M, Kanj SS. (2005) Epidemiology and risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing organisms: A case control study at a tertiary care center in Lebanon. Am J Infect Control 33: 326-32.
- 146-** Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. (2002) Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. Infect Contr and Hospital Epidemiol 23: 254-260.
- 147-** Graves N, Tong E, Morton A, Halton K, Curtis M, Lairson D, Whitby M. Factors associated with health care-acquired urinary tract infection doi: 10.1016/j.ajic.2006.09.006.
- 148-** Tissot E, Limat S, Cornette C, Capellier G, (2001) Risk factors for catheter-associated bacteruria in medical intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 20:260-262.
- 149-** Bagshaw S, Laupland K. (2006) Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. Current Opinion in Infectious Diseases. 19:67-71.
- 150-** Demir N. (2006) Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması. İstanbul: Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

- 151-** Matsumoto T, Takahashi K, Manabe N, Iwatsubo E, Kawakami Y. (2001) Urinary tract infection in neurogenic bladder. *Int J Antimicrob Agents*. 17:293-7.
- 152-** Lavigne JP, Marchandin H, Delmas J, Moreau J, Bouziges N, Lecaillon E et al. (2007) CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in French hospitals; prevalence, molecular epidemiology, and risk factors. *J Clin Microbiol*. 45(2):620-6.
- 153-** Nazik H, Öngen B, Kuvat N. (2008) Investigation of plasmid-mediated quinolone resistance among isolates obtained in a Turkish intensive care unit. *Jpn J Infect Dis*. 61:310-2.
- 154-** Craven DE et al. (1998) Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med*. 148(5): 1161-8.
- 155-** Esen S, Leblebicioglu H. (2004) Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis*. 36: 144-148.
- 156-** Şamlı MM, Dinçel Ç, Karalar M, Sargın R, Aktepe OC, Altındış M. (2003) Üriner sistem enfeksiyonlarının klinik ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Derg*. 29(1):87-94.
- 157-** Akkoyun S. (2006) Nosokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörlerinin, etken mikroorganizmaların ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi*.
- 158-** Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Aygöl K, Bayram Y, Berktaş M. (2007) Nosokomiyal kaynaklı *Klebsiella Pneumoniae* ve *Escherichia Coli* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi. *Türk Tıp Derg*. 1:150-3.
- 159-** Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. (2004) Hastane enfeksiyonu etkeni enterobakterilerde beta-laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL sıklığının araştırılması. *Süleyman Demirel Univ Tıp Fak Derg*. 11(1):6-9.
- 160-** Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C. (2002) Hastane kaynaklı Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. *İnfeksiyon Derg*. 16(2):175-8.
- 161-** Rossolini, GM, D'Andrea, MM ve Mugnaioli C. (2008). The spread of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamases. *Clinical Microbiology and Infection*, 14 (1), 33-41.

- 162-** Navarro F. ve Miró E. (2002). Update on CTX-M-type beta-lactamases. Reviews in Medical Microbiology, 13 (2), 63-73.
- 163-** Öksüz L ve Gürler N. (2009). *Escherichia coli* ve *klebsiella spp.* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların tiplendirilmesi ve plazmid profil analizi. Mikrobiyol Bul. 43: 183-194.
- 164-** Aktaş Z, Gonullu N, Şalcıoğlu M, Bal C. (2004). *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların izoelektrik fokuslama ve PCR ile araştırılması. 6. Antimikrobik Kemoterapi Gunleri-Klinik Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler İstanbul. Program ve özet Kitabı, s: 160.
- 165-** Steward CD, Rasheed JK, Susannah KU, Biddle JW, Raney PM, Anderson GJ, et al. (2001) Characterization of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from 19 laboratories using the National Committee for Clinical Laboratory Standards extended spectrum b-lactamases detection methods. J Clin Microbiol. 39:2864e72.
- 166-** Garza-González E, Mendoza Ibarra SI, Llaca-Díaz JM, Gonzalez GM. (2011)
Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of extended spectrum lactamase- producing Enterobacteriaceae isolates at a tertiary-care centre in Monterrey, Mexico. J Med Microbiol. 60(Pt 1):84-90.
- 167-** Kiratisin P, Apisarnthanarak A, Laesripa C, Saifon, P. (2008). Molecular characterization and epidemiology of extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates causing health care-associated infection in Thailand, where the CTX-M family is endemic. Antimicrob Agents Chemother 52, 2818–2824.
- 168-** Gür D, Gülay Z, Akan ÖA, Aktaş Z, Kayacan Ç, Çakıcı Ö ve ark. (2008). Türkiye'de hastane izolatu gram-negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve gsbl tipleri: Çok merkezli hitit surveyansının sonuçları. Mikrobiyol Bul; 42: 537-544.