

# Üst Üriner Sistem Enfeksiyonu Tanısıyla İzlenen Hastalarda Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretimine Neden Olan Risk Faktörlerinin Araştırılması

## Investigation of the Risk Factors for Extended Spectrum Beta-Lactamase Production in Patients with Upper Urinary Tract Infections

Gül DURMUŞ,<sup>a</sup>  
Figen KULOĞLU,<sup>b</sup>  
Filiz AKATA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,  
Şevket Yılmaz Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Bursa  
<sup>b</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji AD,  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

Geliş Tarihi/Received: 12.09.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Gül DURMUŞ  
Şevket Yılmaz Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Bursa,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drguldurmus@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada, üst üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) tanısıyla izlenen hastalarda haftanın gram negatif bakterilerin, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretim oranları ve bu hastalarda GSBL üretimine neden olan risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde, 1 Mayıs 2007-30 Temmuz 2008 tarihleri arasında üst üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen erişkin hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve bir vaka-kontrol çalışması planlanmıştır. İdrar kültüründe *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* üreyen 84 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* üreyen (n=32) hastalar çalışma grubunu; GSBL negatif *E. coli* ve *K. pneumoniae* üreyen (n=52) hastalar ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışma ve kontrol grupları yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, malignite, immunsupresif tedavi, üriner kateterizasyon, önceden antibiyotik kullanımı, geçirilmiş cerrahi operasyon, hastanede yatış öyküsü, nozokomiyal enfeksiyon ve üreyen etkenin antibiyotik duyarlılıkları açısından karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Tek değişkenli istatistiksel analizde; nozokomiyal enfeksiyon (p<0,001), malignite (p=0,009), nörolojik disfonksiyon (p=0,003), antibiyotik kullanım öyküsü (p<0,001), son altı ay içinde hastanede yatış öyküsü (p<0,001), geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü (p=0,001), üriner kateterizasyon (p=0,011) ve yineleyen üriner sistem enfeksiyonu (p=0,002) varlığı, GSBL üretimi ile ilişkili bulundu. GSBL pozitif izolatların farklı gruplardan antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının anlamlı düzeyde azaldığı görüldü. **Sonuç:** GSBL üretimi açısından hastalara ait risk faktörleri, bölgesel GSBL üretimi ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi, bu hastalarda uygulanan tedavi protokollerinin başarısını artıracaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Üriner kanal enfeksiyonları; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; beta-laktamazlar; risk faktörleri

**ABSTRACT Objective:** In this study, we aimed to determine the frequency of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production in gram negative bacteria isolated from patients with upper urinary tract infection (UTI) and the risk factors causing ESBL production in these patients. **Material and Methods:** The medical records of the adult patients with upper UTI episodes admitted to Infectious Diseases Unit of Trakya University Hospital between May 1, 2007 and July 30, 2008 were reviewed retrospectively. We planned a case-control study. Eighty four patients with urine cultures positive for *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were included in the study. Study patients were those with ESBL producing *E. coli* and *K. pneumoniae* positive urine cultures (n=32), and the control patients were those with non-ESBL producing *E. coli* and *K. pneumoniae* positive urine cultures (n=52). The study group was compared with the control group for age, sex, underlying systemic disease, malignity, immunosuppressive therapy, urinary catheterization, previous use of antibiotics, previous surgeries, hospitalization, nosocomial infection and antibiotic susceptibility. **Results:** Factors significantly associated with ESBL positive upper UTI episodes on univariate analysis were nosocomial infection (p<0.001), malignity (p=0.009), neurologic dysfunction (p=0.003), previous use of antibiotics (p<0.001), hospitalization in the previous six months (p<0.001), previous surgery (p=0.001), indwelling urinary catheterization (p=0.011) and recurrent urinary tract infection (p=0.002). We detected a markedly decrease in susceptibility of ESBL- positive strains for different groups of antibiotics. **Conclusion:** If patient risk factors associated with ESBL production, local ESBL production and antibiotic susceptibilities are known, the success of the treatment modalities directed to these patients may improve.

**Key Words:** Urinary tract infections; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; beta-lactamases; risk factors

doi: 10.5336/medsci.2012-31997

Copyright © 2014 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2014;34(1):1-8

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), tüm yaş gruplarında, gerek hastane ortamında gerekse hastane dışında en sık görülen enfeksiyonlardır. Asemptomatik bakterüriden, sepsisle seyreden akut piyelonefrite kadar değişebilen çok farklı klinik durumları tanımlar. Yalnızca alt üriner sistemi (sistit) veya hem alt, hem üst üriner sistemi (akut piyelonefrit) tutabilir.<sup>1-3</sup>

Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık izole edilen mikroorganizmalar *Escherichia coli* başta olmak üzere *Enterobacteriaceae* ailesinden Gram negatif bakterilerdir.<sup>1</sup> Gram negatif bakterilerde gelişen beta-laktam antibiyotik direnci, tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır. Bundan sorumlu en önemli mekanizma, geniş spektrumlu penisilin, sefalosporin ve monobaktam sınıfı antibiyotiklere etkili; karbapenem, sefamisin ve beta-laktamaz inhibitörlerine etkisiz genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) olarak tanımlanan enzimlerdir. GSBL'ler çoğunlukla bakteri suşları ve türleri arasında geçebilen plazmidlerde kodlanmaktadır.<sup>4</sup>

GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda risk faktörlerini değerlendiren birçok olgu-kontrol çalışması yapılmıştır. Uzun süre hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde yatış ve önceden antibiyotik kullanım öyküleri, üriner kateter, santral kateter takılması, entübasyon, mekanik ventilasyon, altta yatan hastalık, hemodiyaliz ve geçirilmiş operasyon sık saptanan risk faktörleridir. Çeşitli girişimlerin yanı sıra; termometre, oksijen problemleri, sabunlar, ultrason jeli gibi malzemeler ve hastane personeli, GSBL pozitif bakterilerin hastadan hastaya taşınmasından sorumlu bulunmuştur. GSBL pozitif bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda mortalite artmakta, hastanede kalış süresi uzamakta, tedavi giderleri artmakta, klinik ve mikrobiyolojik cevap azalmaktadır.<sup>4</sup>

Çalışmamızda, üst ÜSE tanısıyla izlenen hastalardan izole edilen gram negatif bakterilerde GSBL oranları ve bu hastalarda GSBL üretimine neden olan risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. ÜSE etkeni gram negatif bakterilerde GSBL oranları ve risk faktörlerinin belirlenmesi, bu risk faktörlerine yönelik önlemlerin alınması ve etkili antibiyotik tedavisi açısından yardımcı olacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, 1 Mayıs 2007-30 Temmuz 2008 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde üst ÜSE tanısıyla izlenen 18 yaşından büyük hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı yerel Etik Kurulu'ndan izin alındı.

İdrar yaparken yanma hissi (dizüri), sık idrara çıkma (pollaküri), gece idrara kalkma (noktüri), idrara sıkışma hissi (urgency) veya suprapubik hassasiyet gibi alt ÜSE bulguları ile birlikte veya birlikte olmaksızın; piyüri, idrar kültüründe anlamlı üreme, >38°C ateş, böğür ağrısı ya da kostovertebral aç hassasiyeti olan hastalar üst ÜSE olarak tanımlandı.<sup>1-4</sup>

Santrifuj edilmemiş idrarın Thoma lamında x40 büyütmede yapılan incelemesinde  $\geq 10/\text{mm}^3$  polimorfonükleer lökosit sayılması piyuri olarak değerlendirildi. Hastalardan alınan idrar örnekleri standart kalibreli özeler kullanılarak %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen blue (EMB) agar plaklarına ekildi. İnkübasyon 37°C'de 18-24 saat yapıldıktan sonra, kadın hastaların idrar kültüründe  $\geq 10^5$  KOB/mL, erkek hastaların  $\geq 10^3$  KOB/mL, ve kateteri olan semptomatik hastaların  $\geq 10^3$  KOB/mL üreme olması, anlamlı bakteriüri olarak değerlendirildi. Üreyen bakterilerin identifikasyonu ve duyarlılık testleri için klasik yöntemler kullanıldı.<sup>1,2,4</sup> İdrar kültüründe GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* izole edilen olgular çalışma grubunu, aynı süre içerisinde idrar kültüründe GSBL negatif *E. coli* ve *K. pneumoniae* izole edilen olgular kontrol grubunu oluşturdu.

Hasta dosyaları ve tıbbi kayıtlar incelenerek verilere ulaşıldı. Yaş, cinsiyet, izole edilen mikroorganizmanın cinsi, antibiyotik duyarlılıkları, bakteriyemi varlığı, altta yatan hastalıklar, nötropeni, üriner sistemde komplike edici faktörler, üriner kateterizasyon, ürolojik girişim ve/veya operasyon, alkol kullanımı, son bir ayda immunsupresif tedavi, son bir yılda üriner enfeksiyon geçirme öyküsü, hastanede ve/veya yoğun bakım ünitesinde yatış, geçirilmiş tıbbi girişim ve/veya operasyon,

son bir ayda antibiyotik kullanım öyküsü gibi veriler izlem formuna kayıt edildi. Tedaviye rağmen aynı etken mikroorganizmayla enfeksiyonun yinelenmesi relaps, farklı bir mikroorganizmayla enfeksiyonun tekrarlanması, yani yeni bir üriner enfeksiyon gelişimi re-enfeksiyon olarak değerlendirildi. Hastaneye yatırıldıktan 48-72 saat sonra ve ya taburcu edildikten sonra 10 gün içinde ortaya çıkan; başka bir hastaneden transfer olan hastalarda yatışın ilk 48 saati içinde gelişen; son bir ay içerisinde operasyon geçirmiş; son bir yıl içerisinde implant uygulanmış hastalar nozokomiyal enfeksiyon olarak kabul edildi.

Verilerden herhangi biri eksik kalan olgular çalışma dışı bırakıldı. Her bir üst ÜSE atağı için ayrı bir form dolduruldu. Hastaların yatış sürecinde değerlendirilen kan lökosit sayısı (WBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) düzeyi, renal ultrasonografi (USG), idrar ve kan kültürü, antibiyotik duyarlılık sonuçları, uygulanan tedavi ve ilaç değişiklikleri kaydedildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalara ait toplanan veriler GSBL gelişimine neden olan risk faktörleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Değerlendirmeler için Program-Statistica 7.1 (Lisans kodu: AXA507C775506FAN3) paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Fisher's kesin Ki-kare testi, Kolmogorov Simirnov iki örnek testi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde anlamlı olarak bulunan değişkenler çok değişkenli modele alınarak lojistik regresyon analizi yapıldı. p değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda test sonucu anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Kliniğimizde üst ÜSE tanısıyla izlenen, idrar kültüründe *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* üreyen 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların idrar kültüründe, ikisi polimikrobiyal olmak üzere toplam 86 mikroorganizma izole edilmişti. Yetmiş yedi *E. coli* izolatınının 27 (%35)'sinde, dokuz *K. pneumoniae* izolatınının be-

şinde (%55,5) GSBL üretimi saptanmıştı. GSBL pozitif *E. coli* (27) ve *K. pneumoniae* (5) üreyen 32 ÜSE atağı çalışma grubunu, GSBL negatif *E. coli* ve *K. pneumoniae* üreyen 52 ÜSE atağı ise kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubunda iki atakta polimikrobiyal üreme saptanmıştı ve izole edilen 54 etken mikroorganizmanın 50'si *E. coli*, dördü *K. pneumoniae* idi.

Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 68 (18-89) yıl olup 18 (%56) erkek, 14 (%44) kadın hastadan, kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması ise 72,5 (21-94) yıl olup 18 (%35) erkek ve 34 (%65) kadın hastadan oluştu. İdrar kültüründe GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* üreyen erkek hasta sayısı kadın hastalara göre yüksekti. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalar, GSBL üretimi açısından yaş ( $p=0,236$ ) ve cinsiyetlerine ( $p=0,052$ ) göre kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 1).

Çalışma grubundaki 32 ÜSE atağının 11 (%34)'i toplum, 21 (%65,6)'i hastane kökenli; kontrol grubundaki 52 ÜSE atağının ise 46 (%88,5)'si toplum, altısı (%11,5) hastane kökenliydi. İki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; nozokomiyal enfeksiyon varlığı, çalışma grubu yani GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* üreyen ÜSE ataklarında kontrol grubundaki ÜSE ataklarına göre anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 1).

Kontrol grubunda yinelenen enfeksiyon görülmedi. Çalışma grubunda toplam yedi atakta (%21,9) ÜSE tekrarladı ( $p=0,002$ ) (Tablo 1). Yinelenen ÜSE ataklarının beşi (%15,6) relaps, ikisi (%6,3) re-enfeksiyon şeklindeydi.

Çalışma ve kontrol grubunda hepatik disfonksiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, primer biliyer siroz, hematolojik bozukluk, fekal inkontinans, nörojenik mesane, fonksiyonel veya mental bozukluk, yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, başka bir enfeksiyon odağı olan, sosyoekonomik durumu düşük, alkol kullanan, gebe, son bir ayda immunsupresif tedavi alan hastalarda GSBL üretim oranları benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalar antibiyotik kullanım öyküsü ( $p<0,001$ ), nörolojik disfonksiyon ( $p=0,003$ ), malignite ( $p=0,009$ ), son altı

**TABLO 1:** Çalışma ve kontrol grubunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi açısından hastalara ait bazı özellikler ve risk faktörlerinin karşılaştırılması.

Risk faktörleri	Çalışma grubu n=32 (%)	Kontrol grubu n=52 (%)	p
Yaş, medyan (minimum-maksimum)	68 (18-89)	72,5 (21-94)	0,236
Kadın/Erkek	14/18	34/18	0,052
Nozokomiyal enfeksiyon	21 (65,6)	6 (11,5)	<0,001
Üriner kateterizasyon	12 (%37,5)	7 (%13,5)	0,011
Diabetes mellitus	9 (28,1)	15 (28,8)	0,943
Kronik böbrek yetmezliği	5 (15,6)	9 (17,3)	1,000
Primer biliyer siroz	0 (0)	1 (1,9)	1,000
Hematolojik bozukluk	1 (3,1)	0 (0)	0,381
Alkol kullanımı	0 (0)	1 (1,9)	1,000
İmmüsupresif tedavi (son bir ay)	3 (9,4)	1 (1,9)	0,152
Gebelik	0 (0)	1 (3)	1,000
Nörojenik mesane	9 (28,1)	7 (13,5)	0,097
Fekal inkontinans	7 (21,9)	7 (13,5)	0,315
Fonksiyonel mental bozukluk	2 (6,3)	6 (11,5)	0,704
Düşük sosyoekonomik durum	2 (6,3)	0 (0)	0,142
Başka enfeksiyon odağı	10 (31,3)	15 (28,8)	0,815
Yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü	4 (12,5)	1 (1,9)	0,067
Hepatik disfonksiyon	3 (9,4)	0 (0)	0,052
Malignite	11 (34,4)	5 (9,6)	0,009
Antibiyotik kullanım öyküsü	20 (62,5)	11 (21,2)	<0,001
Nörolojik disfonksiyon	11 (34,4)	4 (7,7)	0,003
Hastanede yatış öyküsü (son altı ay)	19 (59,4)	9 (17,3)	<0,001
Geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü	15 (46,9)	7 (13,5)	0,001
Yineleyen üriner sistem enfeksiyonu	7 (21,9)	0 (0)	0,002

ay içerisinde hastanede yatış ( $p<0,001$ ) ve cerrahi operasyon geçirme öyküsü ( $p=0,001$ ) açısından kıyaslandığında, bu risk faktörlerinin çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (Tablo 1).

Çalışma grubunda 12 ÜSE atağında (%37,5), kontrol grubunda yedi atakta (%13,5) üriner kateterizasyon ( $p=0,011$ ) uygulanmıştı (Tablo 1). Mesane kateterizasyonu, çalışma grubunda %91,7, kontrol grubunda ise %85,7 oranı ile en sık uygulanan kateterizasyondur. Çalışma grubunda en sık inkontinans (%33,3) ve obstrüksiyon (%25) nedenleri ile; kontrol grubunda ise en sık obstrüksiyon (%50) ve nörojenik mesane (%37,5) nedenleri ile kateterizasyon uygulanmıştı.

Çalışma ve kontrol grubundaki ataklar üriner sistemde taş ( $p=1,000$ ), tümör ( $p=0,633$ ), fistül ( $p=0,152$ ), kist ( $p=0,195$ ), divertikül ( $p=0,523$ ), darlık ( $p=1,000$ ), nefrektomi ( $p=1,000$ ), geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu ( $p=0,731$ ) ve ürolojik girişim ( $p=0,175$ ) varlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 2).

Uygun antibiyoterapi altında, çalışma grubundaki 31 atakta (%96,9) iyileşme, sadece bir hastada (%3,1) ÜSE'ye bağlı ölüm, kontrol grubunda ise 49 atakta (%94,2) iyileşme, üç hastada (%5,8) ÜSE dışında başka bir nedenle ölüm saptandı ( $p=0,175$ ).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminde rolü olduğu düşünülen ve tek değişkenli istatistiksel analizde anlamlı bulunan değişkenler; nozokomiyal enfeksiyon varlığı ( $p<0,001$ ), önceden antibiyotik kullanımı ( $p<0,001$ ), son altı ay içerisinde hastanede yatış ( $p<0,001$ ) ve geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü ( $p=0,001$ ), yineleyen üriner sistem enfeksiyonu ( $p=0,002$ ), nörolojik disfonksiyon ( $p=0,003$ ), malignite ( $p=0,009$ ) ve üriner kateterizasyon varlığı ( $p=0,011$ ), çok değişkenli modele alınarak lojistik regresyon analizi yapıldı. Analiz sonucunda lojistik regresyon modeli anlamlı bulunmadı ( $p=0,944$ ).

Çalışma ve kontrol grubundaki *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildiğinde (Tablo 3), GSBL pozitif izolatların duyarlı olduğu antibiyotikler; imipenem (%100), nitrofurantoin (%81,8), amikasin (%77,8), piper-

**TABLO 2:** Çalışma ve kontrol grubunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi açısından üriner sisteme yönelik bazı risk faktörlerinin karşılaştırılması.

Risk faktörleri	Çalışma grubu n=32 (%)	Kontrol grubu n=52 (%)	p
Taş	5 (15,6)	8 (15,4)	1,000
Tümör	2 (6,3)	2 (3,8)	0,633
Fistül	3 (9,4)	1 (1,9)	0,152
Kist	4 (12,5)	2 (3,8)	0,195
Divertikül	0 (0)	2 (3,8)	0,523
Darlık	1 (3,1)	1 (1,9)	1,000
Nefrektomi	0 (0)	1 (1,9)	1,000
Geçirilmiş ürolojik girişim	1 (3,1)	6 (11,5)	0,175
Geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu	11 (34,4)	16 (30,8)	0,731



silin-tazobaktam (%61,5) ve gentamisindi (%60). GSBL negatif izolatların duyarlı olduğu antibiyotikler; imipenem (%100), nitrofurantoin (%100), piperasilin-tazobaktam (%92,6), gentamisin (%90,7), amikasin (%88,9), amoksisilin-klavulanat (%81) ve siprofloksasindi (%64). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten izolatların farklı gruplardan antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının anlamlı düzeyde azaldığı görüldü.

Toplum kökenli GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının duyarlı olduğu antibiyotikler (Tablo 4); imipenem (%100), piperasilin-tazobaktam (%88,9), gentamisin (%88,9), nitrofurantoin (%75) ve trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) (%62), hastane kökenli GSBL pozitif *E.coli* izolatlarının duyarlı olduğu antibiyotikler ise imipenem (%100), amikasin (%85) ve nitrofurantoin (%85) olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen direnç, tüm dünyada ve ülkemizde giderek artan bir sorun haline gelmiştir. Genelde ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yoğun kullanıldığı hastanelerde beta laktamaz üreten bakteriler hızla yayılmaktadır.<sup>3</sup> Çalışmamızda GSBL artışını önleyecek tedbirleri belirlemek amacıyla, hazırlayıcı risk faktörlerini araştırdık. Yaptığımız analiz sonucunda nozokomiyal enfeksiyon varlığı, önceden antibiyotik kullanımı, son altı ay içerisinde hastanede yatış ve geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü, nörolojik disfonksiyon, yineleyen üriner sistem enfeksiyonu, malignite ve üriner kateterizasyon varlığını GSBL üretimine neden olan risk faktörleri olarak saptadık.

Çalışmamızda erkek hastalarda GSBL üretimi kadın hastalara göre yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). Ülkemizde yapılan toplum kökenli ve nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarıyla ilgili benzer çalışmalarda, hasta cinsiyetinin GSBL gelişimi açısından risk oluşturmadığı, ABD’de yapılan çalışmalarda ise erkek cinsiyetin risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>5-8</sup> Bu sonuç bize cinsiyet açısından gelecekte daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

**TABLO 3:** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif ve negatif *Escherichia coli* izolatlarının test edilen antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması.

Antibiyotik	GSBL pozitif	GSBL negatif	p
	<i>Escherichia coli</i> n=27 (%)	<i>Escherichia coli</i> n=50 (%)	
Ampisilin	0/27 (0)	20/50 (40)	<0.001
Amoksisilin-klavunat	10/25 (40)	34/42 (81)	0.001
Amikasin	14/18 (77.8)	8/9 (88.9)	0.636
Gentamisin	12 /20 (60)	39/43 (90.7)	0.012
Sefazolin	0/27 (0)	41/50 (82)	<0.001
Sefuroksim	0/27 (0)	43/50 (86)	<0.001
Seftriakson	0/27 (0)	49/50 (98)	<0.001
Trimetoprim-sulfametoksazol	11/26 (42.3)	29/50 (58)	0.194
Siprofloksasin	3/27 (11)	32/50 (64)	<0.001
Piperasilin-tazobaktam	16/26 (61.5)	25/27 (92.6)	0.009
Nitrofurantoin	9/11 (81.8)	12/12 (100)	0.217
İmipenem	27/27 (100)	50/50 (100)	

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

-Değerler sabit olduğundan analiz edilemedi.

**TABLO 4:** Toplum ve hastane kökenli, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları.

Antibiyotikler	Toplum kökenli	Hastane kökenli	Toplam
	GSBL pozitif <i>Escherichia coli</i> n=9 (%)	GSBL pozitif <i>Escherichia coli</i> n=18 (%)	
Ampisilin	0/9 (0)	0/18 (0)	0/27 (0)
Amoksisilin-klavulanat	4/9 (44)	6/16 (37,5)	10/25 (40)
Piperasilin-tazobaktam	8/9 (88,9)	8/17 (47)	16/26 (61,5)
Gentamisin	8/9 (88,9)	4/11 (36,4)	12/20 (60)
Amikasin	2/4 (50)	12/14 (85,7)	14/18 (77,8)
Sefazolin	0/9 (0)	0/18 (0)	0/27 (0)
Sefuroksim	0/9 (0)	0/18 (0)	0/27 (0)
Seftriakson	0/9 (0)	0/18 (0)	0/27 (0)
İmipenem	9/9 (100)	18/18 (100)	27/27 (100)
Trimetoprim/ sulfametoksazol	5/8 (62,5)	6/18 (33,3)	11/26 (42,3)
Siprofloksasin	0/9 (0)	3/18 (16,7)	3/27 (11,1)
Nitrofurantoin	3/4 (75)	6/7 (85,7)	9/11 (81,8)

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

Yapılan çalışmalarda üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen hastalarda en sık görülen komorbid hastalıkların malignite, serebrovasküler

hastalık, diabetes mellitus, benign prostat hipertrofi ve hipertansiyon olduğu görülmüştür.<sup>5,9</sup> Elaldi ve ark.nın çalışmasında nozokomiyal ÜSE en sık nöroloji servisinde saptanmış ve serebrovasküler hastalıkla enfeksiyon arasındaki ilişki vurgulanmıştır.<sup>9</sup> Bizim çalışmamızda hastaların %19'unda malignite, %17,8'inde nörolojik disfonksiyon mevcuttu. Malignite ve nörolojik disfonksiyon varlığı GSBL üretimi açısından risk faktörü olarak saptandı.

İzlediğimiz ÜSE ataklarının %26 (çalışma grubunda %46,9, kontrol grubunda %13,5)'sında hastaların son altı ay içerisinde cerrahi operasyon geçirdiği belirlendi. Akkoyun ve ark.nın çalışmasında cerrahi operasyon geçiren hastalar GSBL gelişimi açısından riskli bulunmazken, bizim çalışmamızda Lavigne ve ark.nın çalışmasında olduğu gibi önemli bir risk faktörü olarak gösterildi.<sup>5,10</sup>

İzlediğimiz atakların %33,3'ünde hastaların son altı ay içerisinde herhangi bir nedenle yattığı ve GSBL üretimi açısından hastane yatış öyküsünün önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. GSBL üreten *Enterobacteriaceae* izolatları tipik olarak nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumludur, ancak günümüzde bu dirençli bakterilerin toplumda görülme sıklığı giderek artmıştır. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda çoğul dirençli *E.coli* izolatları incelenmiş, benzer şekilde son üç ay içerisinde hastanede yatış öyküsünün GSBL gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>11-13</sup>

İzlediğimiz hastaların %36,9'unda son bir ay içerisinde sistemik antibiyotik kullanım öyküsü vardı. En sık kullanılan antibiyotikler; siprofloksasin (%27), sefalosporinler (%21), betalaktam-beta-laktamaz inhibitörleri (%15) ve karbapenemlerdi (%5). Sefalosporinler içinde en çok tercih edilen seftriaksondu. Hastanemizde yapılan bu çalışmada, benzer çalışmalarda saptandığı gibi GSBL gelişimi açısından önceden antibiyotik kullanımının önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>6,7,8,13,14</sup>

Gerek hastane içinde gerekse hastane dışında üretral kateterler çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların %23,8'ine

üriner kateterizasyon uygulanmıştı. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalar karşılaştırıldığında, diğer çalışmalarda olduğu gibi üriner kateterizasyonun GSBL gelişimini arttırdığı saptandı.<sup>8,10</sup> Hastanemizde yapılan bir çalışmada ise nozokomiyal enfeksiyonların gelişiminde anlamlı bir risk faktörü olduğu, fakat GSBL gelişimini arttırmadığı görülmüştür.<sup>5</sup>

Çalışmamızda GSBL gelişen hastalarda uygulanan en sık kateterizasyon tipi mesane kateterizasyonu (%91,7), en sık kateterizasyon endikasyonu ise inkontinans (%33) ve obstruksiyon (%25) olarak bulundu. Akkoyun ve ark.nın çalışmasında, bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık mesane kateterizasyonu (%80) uygulanmış, fakat farklı olarak hastalar en sık idrar çıkış takibi (%48,9) nedeniyle kateterize edilmişti.<sup>5</sup>

Çalışmamızda üriner sistemin anatomik veya fonksiyonel bozukluğundan kaynaklanan risk faktörleri araştırıldığında, üriner kateterizasyon dışında hiçbir faktörün GSBL gelişimini arttırmadığı görüldü.

İzlediğimiz ÜSE ataklarının %8,4'ünde uygun antibiyotik tedavisine rağmen üriner enfeksiyon tekrarladı. Çalışma grubunda %21,9 oranında yineleyen enfeksiyon görülürken, kontrol grubunda hiç görülmedi. Benzer şekilde, Fransa'da yapılan bir çalışmada yineleyen enfeksiyonu olan hastalarda GSBL üretim oranları yüksek bulunmuştur.<sup>11</sup> Çalışmamızda yineleyen enfeksiyonu olan hastaların tümünde enfeksiyon gelişmeden önce antibiyotik kullanımı, son altı ay içerisinde hastanede yatış ve cerrahi operasyon geçirme öyküsü gibi risk faktörlerinin olduğu görüldü. Biri hariç saptanan tüm izolatlar hastane kökenliydi.

GSBL saptanan 32 (%34,4) enfeksiyon atağının 11'i toplum kökenli, 21 (%65,6)'i hastane kökenli; GSBL saptanmayan 52 enfeksiyon atağının ise 46 (%88,5)'sı toplum kökenli, altısı (%11,5) hastane kökenli idi. Çalışma ve kontrol grubundaki hastane kökenli ataklar kıyaslandığında, nozokomiyal enfeksiyon varlığının GSBL gelişimi açısından risk faktörü olduğu görüldü. Toplum kökenli GSBL pozitif ataklarda (%34,4) risk faktörleri açısından; beş hastada nörolojik disfonksiyon, üç hastada önceden

antibiyotik kullanımı ve malignite, birer hastada immunsupresif tedavi, hastanede yatış öyküsü ve geçirilmiş cerrahi operasyon saptandı. Bu durum bize yakın gelecekte bu risk faktörlerini taşıyan hastalarda toplum kökenli GSBL pozitif izolatların artacağı yönünde uyarı vermektedir. Benzer şekilde Fransa'da CTX-M beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* izolatları, ABD'nde GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatları üzerinde yapılan çalışmalarda, nozokomiyal enfeksiyonların GSBL gelişimini arttırdığı saptanmıştır.<sup>8,10</sup>

Çalışmamızda *Escherichia coli* suşlarında %35 ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında %55 oranında GSBL üretimi saptandı. Gür ve ark.nın ülkemizde yaptığı çok merkezli bir çalışmada *E.coli* suşlarında %26, *K.neumoniae* suşlarında %32, Akkoyun ve ark.nın çalışmasında *E.coli* suşlarında %27, *K.neumoniae* suşlarında %25, Geyik ve ark.nın çalışmasında *E.coli* suşlarında %32, *K.pneumoniae* suşlarında %45 oranında GSBL üretimi saptanmıştır.<sup>5,15,16</sup> Winokur ve ark.nın *K.pneumoniae* suşları ile yaptığı uluslararası bir çalışmada ise, GSBL oranları her ülkede farklı (Latin Amerika'da %45, Batı Pasifik Bölgesinde %25, Avrupa'da %23, ABD'de %8) bulunmuştur.<sup>17</sup>

Toplum kökenli GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının duyarlı olduğu antibiyotikler; imipenem

(%100), piperasilin-tazobaktam (%88,9), gentamisin (%88,9), nitrofurantoin (%75) ve TMP-SMX (%62) idi. Hastane kökenli GSBL pozitif *E.coli* izolatlarının duyarlı olduğu antibiyotikler ise imipenem (%100), amikasin (%85) ve nitrofurantoin (%85) idi. Çalışmamızda, toplum ve hastane kökenli GSBL üreten izolatların antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının pek çok çalışmada saptandığı gibi anlamlı düzeyde azaldığı ve direncin genelde çoklu ilaç direnci şeklinde ortaya çıktığı görüldü.<sup>15-19</sup>

Bizim çalışmamız lokal epidemiyolojik verilerin sunulduğu, sınırlı sayıda hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmadır. Bölgemizde üst ÜSE tanısıyla izlenen hastalardan izole edilen Gram negatif bakterilerde artan GSBL üretimi ve çoklu ilaç direnci saptanmıştır. Bu antibiyotik direnci, hastaların tedavi protokollerinde sorun oluşturacak ve hatta tedavi başarısızlıklarına neden olabilecektir. GSBL üretimi açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda önleyici tedbirler alınmalı, bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılarak klinisyenlere yol gösterici yeni rehberler oluşturulmalıdır.

Sonuç olarak, üst üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen hastalarda GSBL üretimi ile ilişkili risk faktörleri, bölgesel GSBL üretimi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinin bu hastalarda tedavi başarısını arttıracacağı düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.875-905.
2. Mamikoğlu L, İnan D. [Urinary tract infections]. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p.1487-99.
3. Lane DR, Takhar SS. Diagnosis and management of urinary tract infection and pyelonephritis Emerg Med Clin North Am 2011;29(3): 539-52.
4. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005;18(4):657-86.
5. Akkoyun S, Kuloğlu F, Tokuç B. [Etiologic agents and risk factors in nosocomial urinary tract infections]. Mikrobiyol Bul 2008;42(2): 245-54.
6. Azap OK, Arslan H, Serefhanoğlu K, Colaçoğlu S, Erdoğan H, Timurkaynak F, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. Clin Microbiol Infect 2010; 16(2):147-51.
7. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. J Antimicrob Chemother 2005;56(1):139-45.
8. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 2001;32(8):1162-71.
9. Elaldi N, Turan M, Duran B, Bakır M, Dökmetaş İ, Bakıcı MZ, et al. [Nosocomial urinary tract infections in a University Hospital: causative microorganism and antimicrobial resistance]. Cumhuriyet Univ Tıp Fak Derg 2003; 25(2):63-8.
10. Lavigne JP, Marchandin H, Delmas J, Moreau J, Bouziges N, Lecaillon E, et al. CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in French hospitals: prevalence, molecular epidemiology, and risk factors. J Clin Microbiol 2007;45(2):620-6.
11. Arpin C, Dubois V, Maugein J, Jullin J, Dutilh B, Brochet JP, et al. Clinical and molecular analysis of extended-spectrum[beta]-lactamase-producing enterobacteria in the community setting. J Clin Microbiol 2005;43(10): 5048-54.

12. Woodford N, Kaufmann ME, Karisik E, Hartley JW. Molecular epidemiology of multiresistant *Escherichia coli* isolates from community-onset urinary tract infections in Cornwall, England. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(1): 106-9.
13. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(4):780-3.
14. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Fishman NO, Bilker WB, et al. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1317-24.
15. Gür D, Gülay Z, Akan OA, Aktaş Z, Kayacan CB, Cakici O, et al. [Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram-negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicentre HITIT study]. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42(4):537-44.
16. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C. [Extended spectrum beta-lactamase in gram-negative bacilli isolated from nosocomial infections]. *Turkish Journal of Infection* 2002;16(2):175-8.
17. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 2):S94-103.
18. Kart Yaşar K, Pehlivanoğlu F, Şengöz G, Bakar M. Antimicrobial resistance of 615 *Escherichia coli* isolated from complicated and non-complicated urinary tract infections. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(6):1457-62.
19. Nazik H, Öngen B, Sarıkaya A, Kuvat N, İlkaç M. [CTX-M type beta-lactamase frequency and antibiotic co-resistance in extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* strains]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(2):300-6.