

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ POZİTİF *ESCHERİCHİA COLİ*'NİN
NEDEN OLDUĞU TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONUNDA RİSK
FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TÜRKAN TÜZÜN

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. SELDA SAYIN KUTLU**

DENİZLİ – 2014

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ POZİTİF *ESCHERİCHİA COLİ*'NİN
NEDEN OLDUĞU TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONUNDA RİSK
FAKTÖRLERİ**


UZMANLIK TEZİ

DR. TÜRKAN TÜZÜN

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. SELDA SAYIN KUTLU**

DENİZLİ - 2014

Doç. Dr. SELDA SAYIN KUTLU danışmanlığında Dr.TÜRKAN TÜRÜN tarafından yapılan "Kinolon Dirençli ve/veya Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Pozitif *Escherichiacoli*'nin Neden Olduğu Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonunda Risk Faktörleri" başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jüriimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Bilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN  Prof. Dr. Hüseyin TURGUT

ÜYE Doç. Dr. SELDA SAYIN KUTLU



ÜYE YRD. DOÇ-DR. Selmin GAYEK



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.
gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr. Hasan HERKEN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Sadece uzmanlık eğitimi değil, hayat eğitimide aldığım bu süreçte, desteklerini esirgemeyen hocalarımdan, mesleğim dışında hayatımın her anında kullanacağım çok şey öğrendim. Uzmanlık eğitimim boyunca da bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım; başta ana bilim dalı başkanımız olmak üzere Prof. Dr. Hüseyin TURGUT, Doç. Dr. Şerife AKALIN'a, Yrd. Doç. Dr. Murat KUTLU'ya; tez çalışmalarımnda en yoğun zamanlarında bile desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Selda SAYIN KUTLU'ya; bu kadar zaman birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve enfeksiyon kontrol komitesi hemşirelerimize; her türlü sıkıntımı, her günümü benimle yaşayan annem Ayten TÜZÜN'e, her türlü destekleri için babam Ayhan TÜZÜN'e, kardeşlerim Mustafa TÜZÜN ve Yasin TÜZÜN'e, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Türkan TÜZÜN

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ÖZET	X
SUMMARY(İNGİLİZCE ÖZET)	XII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI.....	2
2.2.SINIFLANDIRMA	2
2.2.1.Alt Üriner sistem infeksiyonu	2
2.2.2.Akut Komplike Olmayan piyelonefrit.....	3
2.2.3. Komplike ÜSİ ve Erkeklerde ÜSİ.....	3
2.2.4.Asemptomatik Bakteriüri	3
2.2.5.Tekrarlayan ÜSİ	3
2.2.5.1.Relaps.....	3
2.2.5.2.Reinfeksiyon	4
2.3. ETKEN AJANLAR	4
2.4. PATOGENEZ	4
2.4.1.Asendal yol:.....	4
2.4.2.Hematojen yol:	5
2.4.3.Lenfatik yol:	5
2.5. GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE DİRENÇ GELİŞİMİ	5
2.5.1 PBP'lerde Oluşan Değişiklikler	6
2.5.2 Dış Membran Geçirgenliğindeki Değişiklikler	6

2.5.3 β -laktamaz enzimleri ile inaktivasyon.....	7
2.6. BETA-LAKTAMAZLAR.....	7
2.7. GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZLAR (GSBL).....	7
2.7.1. Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamazlar Çeşitleri:	8
2.7.1.1 SHV	8
2.7.1.2 TEM.....	8
2.7.1.3 CTX-M.....	8
2.7.1.4 OXA.....	9
2.7.1.5. Diğer GSBL'LER	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
3.1.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI VE VERİ TOPLAMA	10
3.2.MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	12
3.3. ETİK KURUL ONAYI.....	13
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	13
4.BULGULAR.....	14
5.TARTIŞMA	28
6.SONUÇLAR.....	38
7.KAYNAKLAR	40
8.EKLER.....	48
ANKET	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

AÜSİ: Alt Üriner Sistem İnfeksiyonu

β -Laktam:Beta-Laktam

BPH : Benign Prostat Hipertrofisi

BUN: Blood Urea Nitrogen, Kan üre azotu

CLSI :Clinical and Laboratory and Standard Institute

CRP: C-Reaktif Protein

CVAH : Kostovertebral Açık Hassasiyeti

DM: Diabetes Mellitus

E.coli:Escherichia coli

EMB : Eozin Metilen Blue

GSBL : Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

HIV : Human Immunodeficiency Virus

IRT : inhibitör dirençli TEM

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Omp: Outer Membrane Protein

PBP:Penisilin Bağlayan Proteinler

SBİİ: Sağlık Bakımı İlişkili İnfeksiyon

SPH : Suprapubik Hassasiyet

TSİ :Triple Sugar İron

TKÜSİ:Toplum Kökenli Üriner Sistem İnfeksiyonu

ÜSİ: Üriner Sistem İnfeksiyonu

ÜÜSİ:ÜstÜriner Sistem İnfeksiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonuna neden olan GSBL (+) *E. coli* ve GSBL (-) *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması..... 17

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonlarında GSBL pozitif ve GSBL negatif gruplardaki cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması	14
Tablo 2: <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonlarında tek değişkenli analiz ile GSBL (+) grup ile GSBL (-) grubunun karşılaştırılması	16
Tablo 3: <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonlarında GSBL (+) ve GSBL(-) grupların son altı ayda kullandıkları antibiyotiklerin karşılaştırılması	17
Tablo 4: <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonunda GSBL (+) grubun GSBL (-) grup ile karşılaştırılarak, GSBL pozitifliği için risk fakt3rlerinin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi.....	18
Tablo 5: <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonlarında GSBL (+) ve GSBL (-) grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	19
Tablo 6: GSBL (+) <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonu olan grup ile 3Sİ olmayan grup arasındaki cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması.....	19
Tablo 7: <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonunda, GSBL pozitif grubun 3Sİ olmayan grup ile karşılaştırılarak, GSBL pozitifliği için risk fakt3rlerinin tekli değişkenli analiz ile değerlendirilmesi.....	20
Tablo 8: Kadınlarda <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonlarında, GSBL pozitif grubun 3riner sistem semptomları olmayan grup ile karşılaştırılarak, GSBL pozitifliği için risk fakt3rlerinin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi	21
Tablo 9: Erkeklerde <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonlarında GSBL pozitif grubun 3riner sistem semptomları olmayan grup ile karşılaştırılarak, GSBL pozitifliği için risk fakt3rlerinin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi	22
Tablo 10: GSBL(+) <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonu olan grup ile 3riner sistem infeksiyonu semptomları olmayan grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	22
Tablo 11: <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonunda siprofloksasin direncine cinsiyetin etkisinin değerlendirilmesi.....	23
Tablo 12: <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonlarında siprofloksasin direnci için risk fakt3rlerinin, tekli değişkenli analiz ile değerlendirilmesi	25
Tablo 13: <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonlarında siprofloksasin duyarlı ve dirençli gruplarda, son altı ay içinde kullanılan antibiyotiklerin değerlendirilmesi.....	26
Tablo 14: Kadınlarda <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonlarında siprofloksasin duyarlı ve dirençli gruplarda menopoz ve gebelik durumlarının karşılaştırılması	26
Tablo 15: <i>Escherichia coli</i> 'nin neden olduğu toplum k3kenli 3riner sistem infeksiyonunda siprofloksasin direnci için risk fakt3rlerinin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi	27

ÖZET

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında risk faktörlerinin araştırılması

Dr.Türkan Tüzün

Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonuna neden olan *E.coli* izolatlarında GSBL pozitifliği önemli bir sorundur. Bu çalışmada GSBL üreten *E. coli*'nin prevalansı ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma, Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Araştırma ve Eğitim Merkezi Hastanesi'nde Ocak 2012- Mart 2014 tarihleri arasında yürütüldü. İdrar kültüründe GSBL pozitif *E. coli* üreyen 154 hasta vaka grubunu, GSBL negatif *E. coli* üreyen 151 hasta birinci kontrol grubunu ve üriner sistem ile ilgili yakınması olmayan 300 hasta ikinci kontrol grubunu oluşturdu. GSBL pozitif *E. coli*'ye bağlı üriner sistem infeksiyonunda risk faktörlerini belirlemek için, GSBL pozitif *E. coli* üreyen grup, her iki kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonuna neden olan *E. coli* suşlarında GSBL direncini %50.5 ve siprofloksasin direnci %61.3 olarak yüksek oranda saptandı. *E. coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında GSBL pozitif grup ile GSBL negatif grubunun karşılaştırılması sonucunda, çoklu değişkenli analizde son altı ayda ürolojik girişim yapılması [odds ratio (OR): 11.18, %95 güvenaralığı (GA): 4.77-26.16, p<0.001], KBY (OR: 1.98, %95 GA: 1.04-3.79, p<0.001) ve antibiyotik kullananlar ile birarada olunması (OR: 2.35, %95 GA: 0.90-3.65, p=0.08) ve ÜÜSİ olması (OR: 2.83, %95 GA: 1.62-4.95, p=0.03), GSBL pozitifliği için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. GSBL pozitif grup ile ÜSİ semptomu olmayan grubunun karşılaştırılması sonucunda, çoklu değişkenli analizde kadınlarda yaş (OR: 0.92, %95 GA: 0.87-0.96, p=0.001), DM (OR: 11.37, %95 GA: 3.18-40.53, p<0.0001), KBY (OR: 43.67, %95 GA: 7.22-263.88, p<0.0001), steroid kullanımı (OR: 20.81, %95 GA: 1.67-259.01, p=0.01) ve erkeklerde KBY (OR: 197.32, %95 GA: 11.25-3459.85, p<0.0001), BPH (OR: 0.01, %95 GA: 0.001-0.156, p=0.001) ve kanser olması (OR: 72.62, %95 GA: 3.12-1688.03, p0.008), GSBL pozitifliği için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Siprofloksasin direnci için risk faktörlerinin çok

değişkenli analiz ile değerlendirilmesi sonunda erkek cinsiyet (OR: 2.35, %95 GA: 1.31-4.23, p=0.004), son altı ayda antibiyotik kullanımı (OR: 4.30, %95 GA: 1.92-9.61, p<0.0001), ÜÜSİ olması (OR: 2.41, %95 GA: 1.34-4.33, p=0.003) ve son altı ayda ürolojik girişim yapılması (OR: 5.71, %95 GA: 2.10-15.54, p=0.001), siprofloksasin direncini artıran bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. *E. coli*'nin en sık etken olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında, GSBL pozitifliği, kinolon direnç oranları ve risk faktörlerinin belirlenmesi, toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisi ve uygun infeksiyon kontrol önlemlerin alınması açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem infeksiyonu, toplum kökenli, GSBL pozitif *E. coli*, risk faktörleri

SUMMARY

Determining risk factors for community acquired urinary tract infections caused by Extended spectrumed beta-lactamase positive E.coli

Dr.Türkan Tüzün

ESBL positivity is an important problem at E.coli isolates which cause community acquired urinary tract infection. The aim of our study is to determinate the prevalence and risk factors of ESBL producing E.coli. Study is performed at Pamukkale University Health Research and Education Hospital, between January 2012- March 2014. Case group included 154 patients who had ESBL positive E.coli at their urine culture, the first control group included 151 patients who had ESBL negative E.coli at their urine culture, second control group included 300 patients who did not have any urinary illness. To determinate the risk factors of urinary tract infection caused by ESBL positive E.coli; the patient group who had ESBL producing E.coli was compared to the other two control groups. ESBL resistance was determined as %50.5 and ciprofloxacin resistance was determined as %61.3 at E.coli isolates which caused community acquired urinary tract infection. After the comparison of ESBL positive group and ESBL negative group which were the causes of community acquired urinary tract infection, multi variant analyse showed that the urologic procedures done within the last 6 months were [odds ratio (OR): 11.18, %95 confidence interval (CI): 4.77-26.16, $p < 0.001$], Chronic renal failure (CRF) (OR: 1.98, %95 CI: 1.04-3.79, $p < 0.001$) and besides antibiotic usage (OR: 2.35, %95 CI: 0.90-3.65, $p = 0.08$), and having upper urinary tract infection (OR: 2.83, %95 CI: 1.62-4.95, $p = 0.03$) were determined as independent risk factors for ESBL positivity. After the comparison of the ESBL positive group and the group who did not have any UTI symptoms by multi variate analyse, at the women age (OR: 0.92, %95 CI: 0.87-0.96, $p = 0.001$), diabetes mellitus (OR: 11.37, %95 CI: 3.18-40.53, $p < 0.0001$), CRF (OR: 43.67, %95 CI: 7.22-263.88, $p < 0.0001$), usage of steroids (OR: 20.81, %95 CI: 1.67-259.01, $p = 0.01$) and at the men CRF (OR: 197.32, %95 CI: 11.25-3459.85, $p < 0.0001$), benign prostatic hyperplasia (OR: 0.01, %95 CI: 0.001-0.156, $p = 0.001$) and having cancer (OR: 72.62, %95 CI: 3.12-1688.03, $p = 0.008$), were determined as independent risk factors for ESBL positivity. After the comparison of risk factors for ciprofloxacin resistance by multi variate analyse; male sex (OR: 2.35, %95 CI: 1.31-4.23, $p = 0.004$), usage of antibiotics at last 6 months (OR: 4.30, %95 CI: 1.92-9.61, $p < 0.0001$), upper urinary tract infection (OR: 2.41, %95 CI: 1.34-4.33, $p = 0.003$) and having

urologic procedures at last 6 months(OR: 5.71, %95 CI: 2.10-15.54, p=0.001), were the independent risk factors which induce ciprofloksasin resistance. As a result; at urinary tract infections which are mostly caused by E.coli, the determining of ESBL positivity, quinolon resistance rates and risk factors is important for ampirical therapy of urinary tract infections and for preparing true infectious control preventions.

Key words: Urinary tract infection, community acquired, ESBL positive *E.coli*, risk factors

1.GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), en sık görülen toplum kökenli infeksiyonlardır. Bu infeksiyonların %90'ından fazlasında etken *Escherichia coli* (*E.coli*)'dir (1). Her yıl dünyada yaklaşık 8,3 milyon kişi ÜSİ nedeniyle doktora başvurmaktadır (2). ÜSİ'nin tedavisi altta yatan hastalıklar, cinsiyet, yaş ve etken olan mikroorganizmaya göre farklılıklar göstermektedir. ÜSİ tedavisinde, trimetoprim sulfometaksazol (TMP-SMX), siprofloksasin, sefalosporin, penisilin, nitrofurantoin ve fosfomisin en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Ancak son yıllarda uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı olarak artan direnç oranları bildirilmektedir (3,4). Daha önceden siprofloksasin kullanılması, ileri yaş (>50yaş) ve önceden komplike ÜSİ geçirilmiş olması, dirençli infeksiyonlar için önemli risk faktörleridir (5,6).

Üriner sistem infeksiyonu, asemptomatik bakteriüriden sepsisle seyreden akut piyelonefrite kadar değişen farklı klinik tablolara neden olmaktadır (7). Özellikle hayatı tehdit eden ÜSİ'de uygun ampirik tedavinin zamanında başlanması mortaliteyi azaltmaktadır (8). Üriner sistem infeksiyonuna en sık neden olan *E.coli*'de en önemli direnç mekanizması GSBL üretimidir ve bu direnç, hastane kaynaklı infeksiyonların yanı sıra toplum kökenli infeksiyonlarda da artış göstermektedir. Son yıllarda *E.coli* izolatlarında GSBL pozitifliği yanında siprofloksasin direnci de artmaktadır. Bu nedenle GSBL pozitif ve/veya siprofloksasin direnci bulunan *E.coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu (TKÜSİ) için risk faktörlerinin bilinmesi, uygun ampirik tedavinin yönlendirilmesinde yol gösterici olacaktır. Aynı zamanda risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik önlemlerin belirlenmesini sağlayacaktır.

Bu çalışmada Pamukkale Üniversite Hastanesine başvuran ÜSİ tanısı alan GSBL pozitif ve/veya kinolon dirençli *E.coli*'nin prevalansı ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI

Üriner sistem infeksiyonu, özellikle komplike olmayan sistit, ayaktan başvuran hastalarda en çok tanı alan hastalıktır. Genç ve gebe olmayan kadınlarda bakteriüri prevalansı %1-3'tür. Kadınların %40-%50'si hayatlarında en az bir kere ÜSİ geçirmektedir (9,10). Bir kere ÜSİ geçirmiş kadınların %20'sinde, birden fazla ÜSİ geçirmiş kadınların %48'inde bir yıl içinde tekrar atak gözlenmektedir (11). ÜSİ, kadınlarda genç yaşta ve üriner sistem anatomisi ve fizyolojisi normal olanlarda daha sık iken, erkeklerde yaşlılıkta ve eşlik eden üriner sistem patalojisi olanlarda daha sık görülmektedir. Kadın ve erkekte de spontan iyileşme ve reinfeksiyon oranı yüksektir.

2.2.SINIFLANDIRMA

Üriner sistem infeksiyonunda sınıflandırma, tutulum yerlerine göre ve klinik olarak beş kategoride incelenmektedir:

- 1-Alt üriner sistem infeksiyonu
- 2-Akut komplike olmayan piyelonefrit
- 3-Komplike ÜSİ ve erkeklerde ÜSİ
- 4-Aseptomatik bakteriüri
- 5-Tekrarlayan ÜSİ

2.2.1.Alt Üriner sistem infeksiyonu

Alt üriner sistem semptomları görülür, bakterinin üretra ve mesane mukozasını hasarlamasına bağlıdır. Alt ÜSİ, sık, ağrılı, bulanık ve az miktarda idrar yapılmasına neden olmaktadır. Hastalar suprapubik dolgunluk ve ağrıdan yakınrlar. İnfeksiyon alt üriner sistemle sınırlı olduğundan ateş görülmemektedir (7).

2.2.2.Akut Komplike Olmayan piyelonefrit

Ateş, böğür ağrısı ve/veya hassasiyetin olduğu, dizüri ve sık idrara çıkmanın eşlik ettiği klinik sendromdur. Bu semptom ve bulgulara, bakteriüri ve böbreğin akut enfeksiyonunun eşlik etmesi ile kesin tanı konur (12).

Yapısal ve nörolojik olarak normal olan idrar yolunun enfeksiyonudur. Bulantı-kusma, genel durum bozukluğu, hipotansiyon, gebelik ve yaşlılık gibi faktörlere sahip hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir (7).

2.2.3. Komplike ÜSİ ve Erkeklerde ÜSİ

Fonksiyonel ya da yapısal patolojisi olan idrar yolu, kalıcı katater ve taş, komplike ÜSİ'ye zemin hazırlar. Erkekler, hamile kadınlar, çocuklar, hastane kaynaklı ve sağlık bakımı ilişkili ÜSİ, komplike olarak kabul edilmektedir (13,14).

2.2.4.AsemptomatikBakteriüri

Hastada, semptom olmadan belirgin bakteriüri olmasıdır. Hastaların çoğunu, kadınlar ve yaşlılar oluşturmaktadır. Gebelik döneminde ve mukozal kanama riski bulunan ürolojik girişimler öncesinde asemptomatik bakteriüri taraması ve tedavisi Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti'nin hazırlamış olduğu kılavuz tarafından önerilmektedir(15).

2.2.5.Tekrarlayan ÜSİ

2.2.5.1.Relaps

Tedavi sonrası relaps, renal tutulum, taş gibi yapısal anomali veya kronik bakteriyel prostatite bağlı olabilmektedir. Yedi-on günlük tedavi sonrası relaps görülürse, iki haftalık tedavi uygulanmalıdır (6,7).

2.2.5.2.Reinfeksiyon

Farklı mikroorganizmalar ile bakteriürinin tekrarlamasıdır. Reinfeksiyon sıklığı değişmektedir, iki-üç yılda bir ya da daha sık görülmektedir. Bu hastalara tedavi verilmelidir, hatta bu tür hastalara belirti varlığında kendi kendine tedavi almaları önerilmelidir (6,7). Reinfeksiyon sıklıkla kadınlar, böbrek transplantlı hastalar, spinal kord hasarı bulunanlar, obstrüktif üropatisi bulunan erişkinler ile infant ve çocuklar da gelişmektedir (12).

2.3. ETKEN AJANLAR

Üriner sistem infeksiyonunda en fazla görülen etken *E. coli*'dir (12). Tekrarlayan ÜSİ'de, idrar yolundaki yapısal anomali varlığında *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus* ve *Staphylococcus* türleri etken olarak görülmektedir. Toplum kökenli ÜSİ'lerde GSBL üreten *E. coli* suşlarının oranı giderek artmaktadır (3,16).

2.4. PATOGENEZ

Üriner sistem infeksiyonunda, bakteri infeksiyon bölgesine üç yolla ulaşmaktadır. En önemli yol asendan yoldur.

2.4.1.Asendal yol: Patogenezdaki kritik basamak, gastrointestinal sistem, perine ve periüretral bölgenin kolonizasyonudur. Kadınlarda cinsel aktivite sırasındaki üretral masaj, bakterilerin mesaneye ulaşmasına neden olur. Kondom kullanımı travmatik etkiyi artırır. Mesaneye bir kez sonda uygulanması hastaların %1'inde ÜSİ ile sonuçlanmaktadır. Prezervatif sonda uygulanan erkeklerde ve kontraseptif jel içeren diyafram kullanan kadınlarda infeksiyona eğilim artmaktadır. Spermisid kullanımı, vajinal epitel hücrelerine *E.coli*'nin tutunmasını artırmaktadır. Menopoz sonrası dönemde de östrojen eksikliği ile koruyucu laktobasillerin yerini koliform bakteriler almaktadır. Kadın üretrası kısadır, nemli vulvar ve perianal bölgeye yakındır, bu durum kontaminasyona neden olmaktadır (6,7).

Üriner sistem infeksiyonu gelişiminde bakteriyel virulans faktörleri de önemli rol oynamaktadır. Endotoksin, üreaz yapımı, invazyon ve bakteriyel yapışma virulansı etkileyen faktörlerdir. Bunlar arasında en önemli olanlar mikroorganizmanın bakteriyel yapışma ve invazyon yeteneğidir. Özellikle ÜSİ'lerde izole edilen *E. coli* suşları üzerinde yapılan çalışmalarda, üroepitelyuma ve vajen epiteline yapışmayı sağlayan fimbrialar (P fimbria, Tip 1 fimbria), fimbrial adezinler (pap, sfa), nonfimbrial adezinler (AFA, AT ailesi, K-12, Ag43a), toksinler (LT toksin, ST toksin, shiga toksin, endotoksin), sideroforlar, polisakkarit kılıf ve invazinler (hemolizin, shigella-benzeri invazinler)'in patogeneizde önemli oldukları gösterilmiştir (17).

2.4.2.Hematojen yol: *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi veya endokarditi olan hastalarda böbrek sıklıkla etkilenmektedir. İnsanlarda gram negatif basillerin hematojen yolla böbrekleri nadiren infekte ettiği görülmektedir (6,7).

2.4.3.Lenfatik yol: Piyelonefritin patogenezinde lenfatik yolun rolü açık değildir (6,12).

2.5. GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE DİRENÇ GELİŞİMİ

Gram negatif bakterilerden *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri Gram-negatif basil şeklinde, spor oluşturmayan, fakültatif anaerob, katalaz pozitif, oksidaz negatif bakterilerdir. *Enterobacteriaceae* üyesi birçok bakteri, insanda ve hayvanlarda barsak florasında yer alır. ÜSİ, menenjit, bakteriyemi, sepsis, pnömoni, tifo, osteomyelit, yara infeksiyonu, intestinal infeksiyonlar gibi birçok önemli infeksiyonlara neden olmaktadır. *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinden *E. coli*'nin neden olduğu infeksiyonlar *Enterobacteriaceae*ya bağlı infeksiyonların yaklaşık %20'sinden sorumludurlar (9).

Escherichia coli'nin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde ilk seçeneklerden biri beta-laktam (β -laktam) grubu antibiyotiklerdir. β -laktam grubu antibiyotikler, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Bu antibiyotiklerin hedefi hücre duvar sentezinin transpeptidasyon evresini katalize eden "penisilin bağlayan proteinler (PBP)"dir. β -laktam antibiyotikler bu enzimlere bağlanınca enzimin kendi substratına bağlanmasını engellemekte, böylece duvar sentezi inhibe olmakta ve bakteri lizise uğramaktadır. Ancak, pek çok antibiyotikte olduğu gibi β -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direnç de artmaktadır. Bakterilerde β -laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç üç şekilde gerçekleşmektedir:

1. PBP'lerde oluşan değişiklikler
2. Dış membran geçirgenliğindeki değişiklikler
3. β -laktamaz enzimleri ile inaktivasyon (18).

2.5.1 PBP'lerde Oluşan Değişiklikler

Beta-laktam antibiyotiklerin bakteri hücreindeki hedefleri PBP'lerdir. PBP'lerin inhibisyonu sonucu bakteride hücre duvar sentezi inhibe olmaktadır. PBP'lerdeki değişiklikler daha çok gram-pozitif bakterilerde gözlenmektedir, gram-negatif bakterilerde nadirdir (18,19).

2.5.2 Dış Membran Geçirgenliğindeki Değişiklikler

Gram negatif bakterilere antibiyotiğin etkili olabilmesi için hücre dışı membranında bulunan Omp (outer membrane protein) porinlerden geçmesi gereklidir. Porinlerden geçişte antibiyotiğin özelliği (moleküler büyüklüğü, hidrofilitesi, elektrik yükü) önemlidir. Porinlerin (Omp F, Omp C) sayısı ve geçirgenliğindeki azalma dirence neden olur. Bu tip direnç, son yıllarda özellikle *E. coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında bildirilmiştir (18,19).

2.5.3 β -laktamaz enzimleri ile inaktivasyon

Beta-laktamaz enzimleriyle inaktivasyon, β -laktam antibiyotiklere karşı dirençte bakterilerin en sık kullandığı mekanizmadır (18).

2.6. BETA-LAKTAMAZLAR

Beta-laktam antibiyotiklerin β -laktam halkasının amid bağıını parçalayarak antibiyotikleri etkisiz hale getiren enzimlere β -laktamaz adı verilir. Dış membranla sitoplazmik membran arasındaki periplazmik boşlukta yer almakta, kromozom, plazmid veya transpozonlarda bulunan genler tarafından sentezlenmektedir. Beta-laktamazların sayısı hızla artmaktadır ve Bush-Jacoby-Medeiros (fonksiyonel sınıflama) ve Ambler (yapısal sınıflama) en yaygın kullanılan sınıflamalardır (18). Antibiyotik direnç tarihine bakıldığında ilk defa Anderson ve Datta 1965 yılında *Salmonella typhimurium*'da ampisilin direncini bildirmişlerdir. Bu direnç hızlı bir şekilde *E. coli* suşlarına yayılmış ve *E. coli*'de bu dirence neden olan β -laktamaza TEM adı verilmiştir (20).

2.7. GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZLAR (GSBL)

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, benzilpenisilinlere eşdeğer veya %10'dan fazla oranda oksimino-sefalosporinleri hidrolize edebilen β -laktamazlardır, genelde klavulonik asit, tazobaktam, sulbaktam gibi β -laktamaz inhibitörleri ile inhibe olurlar. GSBL sentezleyen en önemli iki bakteri *E.coli* ve *K.pneumoniae*'dir. GSBL'ler bu iki bakteri türü dışında diğer enterik gram negatif bakteriler ve bazı nonfermantatifler tarafından da sentezlenebilir (18). Son yıllarda toplum kökenli infeksiyonlarda giderek artan oranda GSBL sentezleyen *E.coli* infeksiyonlarının görülmeye başlanması ve bu tür *E.coli*'lerin sadece geniş spektrumlu sefalosporinlere değil, başka mekanizmalarla çok sayıda farklı antibiyotiğe de direnç göstermesi önemli sorun oluşturmaktadır. GSBL, Türkiye'de ilk kez 1992'de Hacettepe Üniversitesi'nden bildirilmiştir (21).

2.7.1. Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamazlar Çeşitleri:

2.7.1.1 SHV

SHV-1 en sık *K.pneumoniae*'da bulunur. SHV kökenli GSBL'lerin sayısı TEM kökenli olanlara kıyasla daha az olup, günümüzde sayıları yaklaşık 140 civarındadır. *Citrobacter diversus*, *E.coli* ve *P.aeruginosa*'da da bu grup enzimler bildirilmiştir (18,19).

2.7.1.2 TEM

Günümüzde 180'den fazla TEM kökenli GSBL bulunmaktadır. Bu enzimlerin bir kısmı 'inhibitör dirençli TEM (IRT)' türünde enzimler olup, geniş spektrumlu sefalosporinleri inhibe etmediklerinden ötürü gerçek anlamda GSBL olarak kabul edilmez. IRT'ler sulbaktam ve klavulonik asite karşı dirençliyen, tazobaktam ile inhibe olmaktadır. TEM kökenli GSBL'ler en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da tanımlanmış olmakla birlikte, enterik ve nonenterik pek çok bakteride bulunmaktadır (19).

2.7.1.3 CTX-M

Son yıllarda CTX-M enzimi üreten bakterilerle gelişen infeksiyonlar, GSBL ile ilişkili infeksiyonlar içinde en sık rastlananlar olmuştur. CTX-M sefotaksimi seftazidime kıyasla daha etkin biçimde hidroliz eder. TEM ve SHV grupları daha çok hastane kökenli infeksiyonlarda tespit edilmişken, CTX-M daha çok toplum kökenli infeksiyonlarda tespit edilmiştir. Toplum kökenli GSBL üreten bakterilerle meydana gelen üriner sistem infeksiyonuna neden olan *E.coli* izolatlarında tipik olarak saptanan enzim grubudur.

2.7.1.4 OXA

Oksasiline yüksek afinite göstermeleri nedeniyle bu adı almışlardır. β -laktamaz inhibitörleri tarafından zayıf inhibe edilirler. Esas olarak *P.aeruginosa*'da tanımlanmıştır.

2.7.1.5. Diğer GSBL'LER

Geniş-spektrumlu sefalosporinleri hidrolize edebilen GES, VEB, PER, BEL, TLA, SFO, IBC gibi birçok GSBL tipi tanımlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI VE VERİ TOPLAMA

Ocak 2012- Mart 2014'de, Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Araştırma ve Eğitim Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı olarak değerlendirdiğimiz ve takip ettiğimiz *E. coli*'ye bağlı toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu saptanan hastalar ve üriner sistem enfeksiyon bulgusu olmayan gönüllüler, çalışma grubunu oluşturmuştur. İdrar kültüründe GSBL pozitif *E. coli* üreyen hastalardan vaka grubu, GSBL negatif *E. coli* üreyen hastalar ve ÜSİ semptomları olmayan hastalardan oluşan iki kontrol grubu oluşturuldu. GSBL pozitif *E. coli*'ye bağlı ÜSİ risk faktörlerini belirlemek için, idrar kültüründe GSBL pozitif *E. coli* üreyen vaka grubu, idrar kültüründe GSBL negatif *E. coli* üreyen ve ÜSİ semptomları olmayan kontrol grupları ile karşılaştırıldı. Katılımcılara ait veriler, yüz yüze görüşme ve sağlık kayıtlarından yararlanarak hazırlanan formlara kayıt edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet ve telefon numaraları gibi demografik verileri kaydedildi.

Son altı ay içinde antibiyotik kullanımı, aile içinde antibiyotik kullanımı ve son zamanlarda antibiyotik kullananlarla bir arada olma, diabetes mellitus (DM), kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kollajen doku hastalığı, multiple skleroz, yatalak olmak, alkolizm, obesite, deri bütünlüğünü bozan hastalık, karaciğer hastalığı, benign prostat hipertrofisi (BPH), Human Immunodeficiency Virus (HIV), böbrek transplantasyonu, böbrek taşı, menopoz, gebelik, splenektomi, genitoüriner yaralanma gibi altta yatan hastalıklar, en az yedi gün 30mg/gün ya da en az 14 gün 20 mg/gün steroid, kemoterapi ve radyoterapi gibi immunsupresif kullanımı, üriner kateter varlığı, alt ve üst üriner sistem enfeksiyonu olmak üzere üriner sistem enfeksiyon tipi, sık üriner sistem enfeksiyonu geçirme (altı ay içinde iki veya daha fazla ya da bir yıl içinde üç ya da daha fazla ÜSİ geçirme), son altı ay içinde ürolojik girişim varlığı, son altı ayda hastanede yatış ve östrojen kullanımı, hazırlanan formlara kayıt edildi.

Sağlık bakımı ilişkili üriner sistem infeksiyonu tanımı, aşağıdaki durumlardan bir veya daha fazlasının olması olarak kabul edildi;

1. Son 90 gün içinde iki veya daha fazla süre hastanede kalmak
2. Huzurevinde ya da bakımevinde kalmak
3. Evde ya da hastanede bir gün süreyle damar içi tedavi almak
4. Hemodiyalize alınmak
5. Damar içi kemoterapi almak
6. Enfeksiyondan 30 gün önce yara bakımı ya da 30 gün içinde hemşirelik bakımı almak
7. Uzun süreli kalıcı üriner kataterin varlığı
8. Son 30 gün içinde invaziv ürolojik işlem yapılması (22).

Ateş, üşüme, titreme, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, dizüri, pollaküri, poliüri, hematüri, sıkışma hissi, yan ağrısı gibi semptomları ve ateş, kostovertebral açılı hassasiyeti (CVAH), suprapubik hassasiyet (SPH) gibi fizik muayene bulguları anket formuna kaydedildi. Alt üriner sistem infeksiyonu, sık idrara çıkma, dizüri, sıkışma hissi ve SPH olması ile; üst üriner sistem infeksiyonu da ateş, üşüme titreme, yan ağrısı, pollaküri, poliüri, dizüri, sıkışma hissi, muayenede kostovertebral açılı hassasiyeti, suprapubik hassasiyet olması olarak tanımlandı (6).

Kan lökosit ve nötrofil sayıları, sedimentasyon, C-reaktif protein(CRP), BUN (Blood Urea Nitrogen, Kan üre azotu), kreatinin, idrar mikroskopisi, idrar kültüründe üreyen mikroorganizma ve antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları da değerlendirildi.

3.2.MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

İdrar kültürü, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. İdrar örneklerinden 0.01 ml alınarak, kanlı agara ve eozin metilen blue (EMB) agara ekim yapıldı. Plaklar aerobik koşullarda, 37 °C 18-24 saat inkübe edildi. Semptomatik hastalardan alınan idrar kültüründe kadınlarda 10^2 /ml ve üzerinde, erkeklerde 10^3 ve üzerinde bakterinin üremesi anlamlı kabul edildi (7,12). İdrar kültüründe üreyen *E. coli* izolatları standart mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak tanımlanmıştır. Gram boyama, oksidaz, katalaz, üreaz, TSİ [Triple Sugar İron (Üç şekerli demirli)] , indol, Voges Proskauer, sitrat metil kırmızısı ve hareket testlerine göre *E. coli* tanımlaması yapıldı. Tanımlaması biyokimyasal testlerle yapılamayan izolatlar otomatize sistemle (Phoenix Becton Dickinson System User's Manual) kullanılarak tanımlandı. Antimikrobiyal duyarlılık testleri, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory. Standards Institute-CLSI) kriterlerine göre disk agar difüzyon metodu (Kirby-Bauer Disk Yöntemi) kullanılarak yapıldı. Besiyerinde üreyen bakteri kolonilerinden, steril serum fizyolojik içinde 0.5 Mc Farland bakteri süspansiyonu hazırlandı. Mueller Hinton agar plak besiyerinin tüm yüzeyine ekim yapıldı. CLSI kriterlerine göre antibiyogram diskleri plağa kenardan 15 mm ve 25-30 mm olacak şekilde yerleştirildi (23). Disklerin çevresinde oluşan zon çapları ölçüldü ve mikroorganizmaların duyarlılıkları değerlendirildi.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığını araştırmak için çift disk sinerji testi yapıldı. Bu test için antimikrobiyal duyarlılığı çalışılırken, CLSI kriterlerine uygun olarak, amoksisilin/klavulanik asit diski ile etrafına disk merkezleri arasındaki uzaklık 25-30 mm olacak şekilde seftazidim ve seftriakson diskleri yerleştirildi. Sefalosporin etrafındaki inhibisyon zonunun amoksisilin/klavulanik asit diskine doğru genişlemesi veya arada mikroorganizmanın üremediği bir sinerji alanının bulunması durumu GSBL varlığı olarak kabul edildi (24-25).

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Kinolon Dirençli ve/veya Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Pozitif *Escherichia coli*'nin Neden Olduğu Toplum Kökenli Üriner Sistem İnfeksiyonunda Risk Faktörleri konulu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu'nun 17.01.2012 tarih, 02 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmaya dahil edilen kişilere ait verilerin kaydedildiği formdaki bilgiler *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) for Windows 18 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Karşılaştırmalarda t-test, chi-square (x^2) ve Fisher's exact testleri kullanılarak, $p < 0.05$ bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörler çoklu değişkenli analiz ile değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya ÜSİ semptomları olan Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif [GSBL (+)] *E. coli* üreyen 154 hasta, Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz negatif [GSBL (-)] *E. coli* üreyen 151 hasta ve ÜSİ yakınması olmayan 300 hasta dahil edildi. GSBL (+) *E. coli* üreyen hastalar vaka grubunu, GSBL (-) *E. coli* üreyen hastalar birinci kontrol grubunu ve üriner sistem ile ilgili yakınması olmayan hastalar ikinci kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmamızda GSBL oranı %50.4 olarak saptandı. GSBL (+) grubun 81'i (%52.6) kadın, 73 (%47.4)'ü erkek ve GSBL (-) grubun 108 (%71.5)'i kadın, 43 (%28.5)'ü erkek olarak bulundu ($p=0.01$) (Tablo 1).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (+) gruptaki hastaların yaş ortalaması 60.40 ± 17.18 , GSBL (-) grupta da 55.07 ± 18.60 olarak bulundu ($p=0.01$) (Tablo 2).

Tablo 1: *Escherichia coli* 'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında GSBL pozitif ve GSBL negatif gruplardaki cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

Cinsiyet	GSBL (+) n= 154 (%)	GSBL (-) n= 151(%)	p değeri
Kadın	81 (52.6)	108 (71.5)	0.01
Erkek	73 (47.4)	43 (28.5)	
Toplam	154 (50.5)	151 (49.5)	

Son altı ayda ürolojik girişim yapılması, GSBL (+) grupta 69 (%44.8) ve GSBL negatif grupta 7 (%4.6) hastada tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 2).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (+) grupta sağlık bakımı ilişkili infeksiyon 98 (%63.6) ve GSBL (-) grupta 44 (%29.1) hastada bulundu ($p=0.015$) (Tablo 2).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (+) grupta, ÜÜSİ %61.0, GSBL (-) grupta %23.8 oranında bulundu ($p<0.001$) (Tablo 2). Sık ÜSİ geçirme öyküsü GSBL (+) grupta %29.2 iken, GSBL (-) grupta %10.6 olarak saptandı ($p<0.001$) (Tablo 2).

Üriner katater varlığı GSBL (+) grupta %48.7, GSBL (-) grupta %19.9 olarak tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 2).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif ve negatif gruplar, altta yatan hastalıklar açısından değerlendirildi. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, GSBL (+) ve (-) gruplarda sırasıyla %35.1 ve %15.2 oranlarında tespit edildi ($p<0.001$). Kanseri olan hastalar GSBL (+) grupta 37 (% 24.0), GSBL (-) grupta 19 (%12.6) olarak bulundu ($p= 0.01$). Böbrek transplantasyonu, KOAH, böbrek taşı bulunan ve yatalak olan hasta oranları açısından, GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasında farklılık yoktu (Tablo 2).

Kadınlarda menopoz dönemi ve erkeklerde BPH olması, GSBL (+) ve GSBL (-) gruplar arasında farklı saptanmadı (sırasıyla, $p=0.58$, $p=0.822$) (Tablo 2).

Son altı ayda hastaneye yatışın olması, GSBL (+) grupta 73 (%47.4), GSBL (-) grupta 22 (%14.6) hastada tespit edildi ($p<0.001$). Son altı ayda hastanede yatış günü GSBL (+) grupta 16.86 ± 18.07 gün, GSBL (-) grupta 15.95 ± 15.71 gün olarak bulundu ($p=0.83$) (Tablo 2).

Antibiyotik kullanımı GSBL (+) grupta 62 (%40.3), GSBL (-) grupta 20 (%13.2) olarak saptandı ($p<0.001$). Kullanılan antibiyotik grupları ayrı olarak değerlendirildiğinde, son altı ay içinde siprofloksasin kullanımı ve sefalosporin kullanımı GSBL (+) grupta, GSBL (-) gruba göre daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla $p=0.019$, $p<0.001$). Beta laktam -betalaktamaz inhibitörü kullanımı ile GSBL pozitifliği arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0.16$) (Tablo 3). Antibiyotik kullananlarla bir arada bulunmak, GSBL (+) grupta GSBL (-) gruba göre daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla %16.9, %5.3) ($p<0.001$) (Tablo 2).

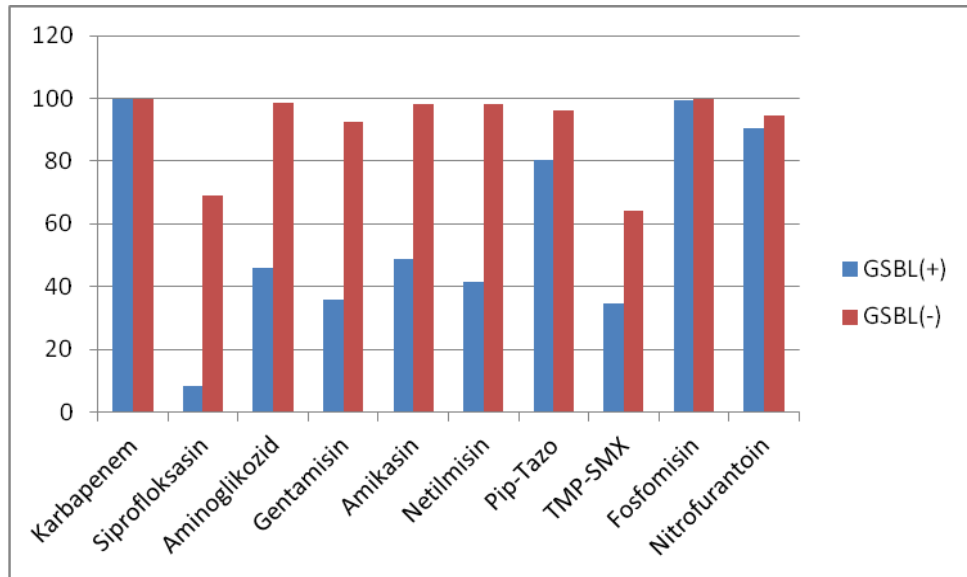
Tablo 2: *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında tek değişkenli analiz ile GSBL (+) grup ile GSBL (-) grubunun karşılaştırılması

Değişkenler	GSBL (+) n=154 (%)	GSBL (-) n=151 (%)	Odds ratio	%95 güven aralığı	p değeri
Yaş,yıl,ortalama(SS)	60,40 ± 17,18	55,07 ± 18,60	0.98	0.97-0.99	0.01
Son altı ayda hastaneye yatış,gün, ortalama,(SS)	16.86±18.07	15.95±15.71	0.99	0.96-1.02	0.83
DM	41 (26.6)	45 (29.8)	0.85	0.51-1.40	0.53
KBY	54 (35.1)	23 (15.2)	3.00	1.72-5.22	<0.001
Böbek taşı	28 (18.2)	25 (16.6)	1.12	0.61-2.02	0.708
Böbrek transplantasyonu	6 (3.9)	2 (1.3)	3.02	0.60-15.20	0.160
Steroid	11 (7.1)	10 (6.6)	1.08	0.44-2.63	0.858
KOAH	13 (8.4)	9 (6.0)	1.45	0.60-3.51	0.402
Yatalak olmak	16 (10.4)	16 (10.6)	0.97	0.47-2.03	0.953
Üriner katater varlığı	75 (48.7)	30 (19.9)	3.82	2.30-6.37	<0.001
Kanser	37 (24.0)	19 (12.6)	2.19	1.19-4.03	0.01
KT	6 (3.9)	5 (3.3)	1.18	0.35-3.96	0.784
Kollajen doku hastalığı	2 (1.3)	9 (6.0)	0.2	0.04-0.97	0.02
Menopoz	57 (70.4)	72 (66.7)	1.18	0.63-2.21	0.588
BPH	48 (64.9)	27 (62.8)	1.09	0.50-2.38	0.822
Antibiyotik kullanımı	62 (40.3)	20 (13.2)	4.41	2.49-7.80	<0.001
Antibiyotik kullananlar ile birarada olmak	26 (16.9)	8 (5.3)	3.63	1.58-8.30	0.001
ÜÜSİ	94 (61.0)	36 (23.8)	5.0	3.05-8.21	<0.001
Sık ÜSİ	45 (29.2)	16 (10.6)	3.48	1.86-6.50	<0.001
Son altı ay içinde hastaneye yatış	73 (47.4)	22 (14.6)	5.28	3.04-9.17	<0.001
Son altı ayda ürolojik girişim	69 (44.8)	7 (4.6)	16.69	7.33-38.00	<0.001
SBİİ	98 (63.6)	44 (29.1)	4.25	2.63-6.88	<0.0001

Tablo 3: *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında GSBL (+) ve GSBL(-) grupların son altı ayda kullandıkları antibiyotiklerin karşılaştırılması

Antibiyotik	GSBL (+) (%)	GSBL (-) (%)	Odds ratio	%95 güven aralığı	p değeri
Kinolon	24 (16.0)	11 (7.3)	2.40	1.13-5.11	0.019
Sefalosporin	28 (18.3)	6 (4.0)	5.4	2.17-13.49	<0.001
Betalaktam- betalaktamaz inhibitör	6 (3.9)	2 (1.3)	3.02	0.6-15.2	0.16

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif ve negatif *E. coli* izolatlarının antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldı. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif ve negatif *E. coli* izolatların karbapenemlere karşı duyarlılığı %100 olarak saptandı. GSBL (+) grupta fosfomisin duyarlılığı 153 (%99.4) ve negatif grupta 151 (%100) bulundu (p=0.321). GSBL (+) grupta nitrofurantoin 139 (%90.3) ve GSBL (-)'lerde 143 (%94.7) saptandı (p=0.147) (Şekil 1).



Şekil 1: Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonuna neden olan GSBL (+) *E. coli* ve GSBL (-) *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması

GSBL (+) *E. coli* izolatlarında siprofloksasin direnci 141 (%91.6), GSBL (-) *E. coli* izolatlarında ise 46 (% 30.5) olarak bulundu (p<0.001). GSBL(+) *E. coli* izolatlarında aminoglikozid direnci %53.9, TMP-SMX direnci %65.4 ve GSBL

negatif *E. coli* izolatlarında bu direnç oranları sırasıyla %1.2 ve % 35.8 olarak saptandı ($p<0.0001$) (Şekil 1).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (+) ve GSBL (-) gruplar tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde risk faktörleri, yaş, KBY, üriner katater varlığı, kanser, kollajen doku hastalığı, son altı ayda antibiyotik kullanımı, antibiyotik kullanımları ile bir arada olmak, ÜÜSİ, sık ÜSİ, son altı ayda hastaneye yatış, son altı ayda ürolojik girişim ve SBİİ olması, olarak bulundu. Bu faktörler, çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, son altı ayda ürolojik girişim olması, KBY, antibiyotik kullananlar ile bir arada olmak ve ÜÜSİ bulunması, GSBL pozitifliği için bağımsız risk faktörü olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonunda GSBL (+) grubun GSBL (-) grup ile karşılaştırılarak, GSBL pozitifliği için risk faktörlerinin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

Değişken	Odds ratio	%95 güven aralığı	p değeri
Son altı ayda ürolojik girişim	11.18	4.77-26.16	<0.001
KBY	1.98	1.04-3.79	<0.001
ÜÜSİ	2.83	1.62-4.95	0.03
Antibiyotik kullananlar ile bir arada olmak	2.35	0.90-3.65	0.08

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (+) ve GSBL (-) grupların laboratuvar değerleri student t testi ile karşılaştırıldı. GSBL (+) grupta beyaz küre sayısı $9959,2 \pm 4733,9$, GSBL (-) grupta $8315,8 \pm 2949,9$ olarak bulundu ($p<0.001$). Sedimantasyon hızı GSBL (+) grupta $44,6 \pm 29,8$, GSBL (-) grupta $31,8 \pm 24,6$ mm/saat hesaplandı ($p=0,01$). C-Reaktif Protein değeri GSBL (+) grupta daha yüksek olarak $6,31 \pm 8,23$ bulunurken, GSBL (-) grupta $2,50 \pm 3,55$ olarak saptandı ($p<0,001$) (Tablo5).

Tablo 5: *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında GSBL (+) ve GSBL (-) grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri	GSBL (+)	GSBL (-)	<i>p</i> değeri
Kan lökosit sayısı (K/uL)	9959.22±4733.90	8315.76±2949.86	<0.001
Polimorfonükleer lökosit (K/uL)	7291.27±4626.53	5634.10±2686.54	<0.001
Sedimantasyon	44.63±29.75	31.80±24.64	0.01
CRP (mg/dL)	6.31±8.23	2.50±3.55	<0.001
BUN (mg/dL)	22.13±17.03	16.50±10.68	0.01
Kreatinin (mg/dL)	1.21±0.98	0.98±1.04	0.045
İdrarda lökosit sayısı	260.42±555.47	173.31±396.65	0.11
İdrarda eritrosit sayısı	89.44±326.16	46.86±277.10	0.22

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif grup, ikinci kontrol grubu olan ÜSİ semptomları olmayan grup ile de karşılaştırıldı. GSBL (+) grubun 81 (%34.5)'i kadın, 73 (%33.3)'ü erkek ve ÜSİ semptomları olmayan grubun 154 (%65.5)'ü kadın, 146 (%66.7)'sı erkek olarak saptandı (p=0.799) (Tablo 6). GSBL (+) grupta yaş ortalaması 60.40± 17.18, ÜSİ semptomları olmayan grupta 47.95±17.04 olarak bulundu (p<0.001) (Tablo 7).

Tablo 6: GSBL (+) *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu olan grup ile ÜSİ olmayan grup arasındaki cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

Cinsiyet	GSBL(+) n=154 (%)	ÜSİ yok n=(%)	<i>p</i> değeri
Kadın	81 (52.6)	154 (51.3)	0.799
Erkek	73 (47.4)	146 (48.7)	
Toplam	154 (33.9)	300 (66.1)	

Son altı ayda hastaneye yatışın bulunması, GSBL (+) grupta 73 (%47.4), ÜSİ semptomları olmayan grupta ise 10 (%3.3) hastada bulundu (p<0.001). Son altı ayda hastanede yatış günü ise, GSBL (+) grupta 16.86 ±18.07 gün ve ÜSİ semptomları olmayan grupta 4.30 ±2.31 gün olarak bulundu (p=0.30) (Tablo 7).

Kronik böbrek yetmezliği, DM, kanser ve yatalak olmak GSBL pozitif grupta ÜSİ semptomları olmayan gruba göre daha yüksek oranlarda bulundu ($p<0.001$). Böbrek transplantasyonu da GSBL (+) grupta ÜSİ semptomu olmayan gruba göre daha yüksek bulundu ($p=0.004$) (Tablo 7).

Altta yatan hastalıklardan KOAH ve kollajen doku hastalığı GSBL (+) ve ÜSİ semptomları olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında, farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.763$, $p=0.210$) (Tablo 7).

Üriner katater varlığı GSBL (+) grupta 75 (%48.7), ÜSİ semptomları olmayan grupta 1 (0.3) hastada saptandı ($p<0.001$) (Tablo 7).

Tablo 7: *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonunda, GSBL pozitif grubun ÜSİ olmayan grup ile karşılaştırılarak, GSBL pozitifliği için risk faktörlerinin tekli değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

Değişkenler	GSBL(+), n=154,(%)	ÜSİ yok n=300, (%)	Odds ratio	%95 güven aralığı	p değeri
Yaş,yıl,ortalama(SS)	60.40±17.18	47.95±17.04	0.96	0.95-0.97	<0.001
DM	41 (26.6)	37 (12.3)	2.57	1.57-4.23	<0.001
KBY	54 (35.1)	6 (2.0)	26.46	11.04-63.37	<0.001
Böbrek transplantasyonu	28 (3.9)	1 (0.3)	12.12	1.44-101.61	0.004
Steroid	11 (7.1)	9 (3.0)	2.47	1.00-6.11	0.043
KOAH	13 (8.4)	37 (12.3)	0.65	0.33-1.27	0.210
Yatalak olmak	16 (10.4)	0	3.17	2.76-3.64	<0.001
Üriner katater varlığı	75 (48.7)	1 (0.3)	2.83	38.86-2073.49	<0.001
Kanser	37 (24.0)	5 (1.7)	18.65	7.15-48.63	<0.001
KT	6 (3.9)	2 (0.7)	6.04	1.20-30.29	0.013
Kollajen doku hastalığı	2 (1.3)	5 (1.7)	0.77	0.14-4.04	0.763
Menopoz,n=125,%	57 (70.4)	68 (45.6)	2.82	1.59-5.03	<0.001
BPH,N=65,%	48 (64.9)	17 (11.3)	14.44	7.21-28.93	<0.001
Antibiyotik kullanımı	62 (40.3)	1 (0.3)	201.5	27.55-1473.31	<0.001
Antibiyotik kullananlar ile birarada olmak	26 (16.9)	19 (6.3)	3.0	1.60-5.62	<0.001
Son altı ay içinde hastaneye yatış	73 (47.4)	10 (3.3)	26.13	12.91-52.91	<0.001
SBİİ	98 (63.6)	13 (4.3)	38.63	20.26-73.67	<0.0001

Antibiyotik kullanımı, GSBL (+) grupta 61 (%40.3), ÜSİ semptomları olmayan grupta 1 (0.3) hastada tespit edildi ($p<0.001$). Antibiyotik kullanımları ile bir arada olmak GSBL (+) grupta 26 (%16.9), ÜSİ semptomları olmayan grupta 19 (%6.3) hastada bulundu ($p<0.001$) (Tablo 7).

Streoid kullanımı GSBL (+) grupta 11 (%7.1), ÜSİ semptomları olmayan grupta 9 (3.0) hastada tespit edildi ($p=0.043$) (Tablo 7).

Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon tanımına uyan hasta sayısı, GSBL (+) grupta ÜSİ semptomları olmayan gruba daha yüksek saptandı [sırasıyla 75 (48.7), 13 (%4.3)] ($p<0.001$) (Tablo 7).

Kadınlarda menopozda olan hasta sayısı GSBL (+) grupta 57 (%70.4), ÜSİ semptomları olmayan grupta 68 (%45.6) olarak bulundu ($p<0.001$) (Tablo 7). Erkeklerde benign prostat hiperplazisi, GSBL (+) grupta 48 (%64.9), ÜSİ semptomları olmayan grupta 17 (%11.3) hastada bulundu ($p<0.001$) (Tablo 7). Kadınlarda menopozu ve erkeklerde BPH'ı çok değişkenli analize dahil edebilmek için, kadın ve erkeklerdeki risk faktörlerini, ayrı olarak analiz ettik. Tek değişkenli analizde kadınlarda GSBL pozitifliği için risk faktörleri yaş, DM, KBY, kanser, steroid kullanımı, yatalak olmak, menopoz dönemi, son altı ayda hastanede yatış öyküsü, son altı ayda antibiyotik kullanımı, son altı ayda ürolojik girişim varlığı ve SBİİ olması, olarak bulundu. Bu risk faktörleri çoklu değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde yaş, DM, KBY ve steroid kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Kadınlarda *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında, GSBL pozitif grubun üriner sistem semptomları olmayan grup ile karşılaştırılarak, GSBL pozitifliği için risk faktörlerinin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

Değişken	Odds ratio	%95 güven aralığı	p değeri
Yaş	0.92	0.87-0.96	0.001
DM	11.37	3.18-40.53	<0.0001
KBY	43.67	7.22-263.88	<0.0001
Steroid	20.81	1.67-259.01	0.01

Tek değişkenli analizde erkeklerde GSBL pozitifliği için risk faktörleri yaş, KBY, kanser, BPH, yatalak olmak, son altı ayda hastanede yatış öyküsü, son altı ayda antibiyotik kullanımını, antibiyotik kullananlar ile bir arada olmak, son altı ayda ürolojik girişim varlığı, sık ÜSİ öyküsü ve SBIİ olması, olarak bulundu. Çok değişkenli analizde KBY, kanser, BPH GSBL pozitifliği için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 9:Erkeklerde *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında GSBL pozitif grubun üriner sistem semptomları olmayan grup ile karşılaştırılarak, GSBL pozitifliği için risk faktörlerinin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

Değişken	Odds ratio	%95 güven aralığı	p değeri
KBY	60.6	7.40-498.6	<0.0001
Kanser	26.1	1.9-350.4	0.008
BPH	36.3	6.4-204.7	0.001

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (+) ve ÜSİ semptomları olmayan grupların laboratuvar değerleri student t testi ile karşılaştırıldı. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (+) grupta beyaz küre sayısı 9959,22±4733,90, ÜSİ semptomları olmayan grupta 7738.75±1928.36 olarak bulundu (p<0.001) (Tablo 10).

Tablo 10:GSBL(+) *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu olan grup ile üriner sistem infeksiyonu semptomları olmayan grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri	GSBL (+)	ÜSİ yok	p değeri
Kan lökosit sayısı (K/uL)	9959.22±4730.90	7738.75±1928.36	<0.001
Polimorfonükleer lökosit (K/uL)	7291.27±4626.53	5076.40±1771.40	<0.001
Sedimantasyon	44.63±29.75	23.10±17.60	<0.001
CRP(mg/dL)	6.31±8.22	0.74±1.19	<0.001
BUN (mg/dL)	22.13±17.03	13.22±6.00	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	1.21±0.97	0.81±0.83	<0.001

Sedimentasyon hızı GSBL (+) grupta 44.63±29.75 mm/saat, ÜSİ semptomları olmayan grupta 23.10±17.60 mm/saat saptandı (p<0.001). CRP değeri GSBL (+) grupta 6.31±8.23mg/dl, ÜSİ semptomları olmayan grupta 0.74±1.19 mg/dl bulundu (p<0.001) (Tablo 10).

Siprofloksasine direnç için risk faktörleri, siprofloksasin dirençli *E. coli*'nin ürettiği grup ile, siprofloksasin duyarlı *E. coli*'nin ürettiği grup karşılaştırılarak değerlendirildi. Siprofloksasin direnci, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulundu. Erkeklerin sayısı siprofloksasin dirençli grupta 90 (%77.6), siprofloksasin duyarlı grupta 26 (22.4) olarak saptandı (p<0.0001) (Tablo 11). Yaş ortalaması, siprofloksasin duyarlı grubun 55.09±18.42, siprofloksasin dirençli grubun 59.43±17.41 olarak bulundu (p=0.04) (Tablo 12).

Tablo 11: *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonunda siprofloksasin direncine cinsiyetin etkisinin değerlendirilmesi

Cinsiyet	Siprofloksasin duyarlı n=118 (%)	Siprofloksasin dirençli n=187 (%)	Odds ratio	%95güven aralığı	p değeri
Erkek	26 (22.4)	90 (77.6)	3.28	1.94-5.53	<0.0001
Kadın	92 (48.7)	97 (51.3)			
Toplam	118 (38.7)	187 (61.3)			

Altta yatan hastalıklar, siprofloksasin direnci için tekli değişkenli analiz ile değerlendirildi. KBY, siprofloksasin duyarlı grupta 18 (%15.3) ve siprofloksasin dirençli grupta 59 (%31.6) hastada bulundu (p<0.001). Kansere, siprofloksasin duyarlı grupta 13 (%11.0) ve siprofloksasin dirençli grupta 43 (%23.0) hastada saptandı (p=0.009). DM, böbrek transplantasyonu, böbrek taşı, steroid kullanımı, KOAH, yatalak olmak, kollajen doku hastalığı, BPH bulunması ve kemoterapi kullanılması değerlendirildiğinde, her iki grup arasında farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Üriner katater, siprofloksasin duyarlı grupta 24 (%20.3), siprofloksasin dirençli grupta 81 (%43.3) hastada saptandı (p<0.0001) (Tablo 12).

Antibiyotik kullanımı, siprofloksasin dirençli grupta 73 (39.0), siprofloksasin duyarlı grupta 9 (%7.6) hastada bulundu ($p<0.0001$) (Tablo 12). Kullanılan antibiyotik grupları ayrı olarak değerlendirildiğinde, siprofloksasin dirençli grupta, son altı ay içinde siprofloksasin kullanımı 33 (%18), sefalosporin kullanımı 28 (%15.1) ve betalaktam-betalaktamaz inhibitörü kullanımı 8 (%4.3) hastada saptandı. Siprofloksasin duyarlı grupta siprofloksasin kullanımı 2 (%1.7), sefalosporin kullanımı 6 (%5.1) hastada saptanırken, hiçbir hastada betalaktam-betalaktamaz inhibitörü kullanımı yoktu (sırasıyla p değerleri <0.0001 , 0.008, 0.025) (Tablo 13). Antibiyotik kullananlar ile bir arada olmak, siprofloksasin dirençli grupta 28 (%15.0), siprofloksasin duyarlı grupta 6 (%5.1) hastada saptandı ($p=0.008$) (Tablo 12).

Üst üriner sistem infeksiyonu, siprofloksasin dirençli grupta 104 (%55.6), siprofloksasin duyarlı grupta 26 (%22.0) hastada gösterildi ($p<0.0001$). Sık ÜSİ geçirilmesi, siprofloksasin dirençli grupta, siprofloksasin duyarlı gruba göre daha yüksek olarak bulundu. Siprofloksasin dirençli grupta 55 (%29.4), siprofloksasin duyarlı grupta 6 (%5.1) hastada, sık ÜSİ geçirilmesi öyküsü vardı ($p<0.0001$) (Tablo 12).

Son altı ayda hastaneye yatış, siprofloksasin dirençli grupta 78 (%41.7), siprofloksasin duyarlı grupta 17 (14.4) hastada saptandı ($p<0.0001$). Son altı ayda hastaneye yatış günü değerlendirildiğinde siprofloksasin duyarlı grupta 15.89 ± 16.93 gün siprofloksasin dirençli grupta 20.17 ± 19.99 gün olarak bulundu ($p=0.37$) (Tablo 12).

Son altı ayda ürolojik girişim yapılan hasta sayısı siprofloksasin dirençli grupta daha yüksek olup 71 (%38.0) hastada, siprofloksasin duyarlı grupta ise, 5 (%4.2) hastada saptandı ($p<0.0001$) (Tablo 12).

Sağlık bakımı ilişkili infeksiyon, siprofloksasin duyarlı grupta 34 (%28.8) hastada saptanırken, siprofloksasin dirençli grupta 108 (%57.8) hastada olduğu görüldü ($p<0.0001$) (Tablo 12).

Tablo 12: *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında siprofloksasin direnci için risk faktörlerinin, tekli değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

Değişkenler	Siprofloksasin		Odds ratio	%95 güven aralığı	p değeri
	Duyarlı n=118 (%)	Dirençli n=187 (%)			
Yaş, yıl, ortalama (SS)	55.09±18.42	59.43±17.41	0.98	0.97-0.99	0.04
Son altı ayda hastaneye yatış, gün, ortalama, (SS)	15.89±16.93	20.17±19.99	1.01	0.98-1.03	0.37
DM	38 (32.2)	48 (25.7)	1.37	0.82-2.28	0.21
KBY	18 (15.3)	59 (31.6)	0.39	0.21-0.70	<0.001
Böbrek taşı	18 (15.3)	35 (18.7)	0.78	0.42-1.45	0.43
Böbrek Transplantasyonu	2 (1.7)	6 (3.2)	0.52	0.10-2.62	0.49
Steroid	6 (5.1)	15 (8.0)	0.61	0.23-1.63	0.32
KOAH	9 (7.6)	13 (7.0)	1.1	0.45-2.67	0.82
Yatalak olma	17 (14.4)	15 (8.0)	1.93	0.92-4.03	0.07
Üriner Katater varlığı	24 (20.3)	81 (43.3)	0.33	0.19-0.57	<0.0001
Kanser	13 (11.0)	43 (23.0)	0.41	0.21-0.81	0.009
KT	3 (2.5)	8 (4.3)	0.58	0.15-2.24	0.53
Kollajen doku hastalığı	6 (5.1)	5 (2.7)	1.95	0.58-6.53	0.34
BPH,n=75, (%)	14 (53.8)	61 (67.0)	0.57	0.23-1.39	0.21
Antibiyotik Kullanımı	9 (7.6)	73 (39.0)	0.12	0.06-0.27	<0.0001
Ab kullananlarla bir arada olma	6 (5.1)	28 (15.0)	0.3	0.12-0.75	0.008
ÜÜSİ	26 (22.0)	104 (55.6)	0.22	0.13-0.38	<0.0001
Sık ÜSİ	6 (5.1)	55 (29.4)	0.12	0.05-0.31	<0.0001
Son Altı ay İçinde Hastaneye Yatış	17 (14.4)	78 (41.7)	0.23	0.13-0.42	<0.0001
Son Altı ayda ürolojik girişim	5 (4.2)	71 (38.0)	0.07	0.02-0.18	<0.0001
SBİİ	34 (28.8)	108 (57.8)	3.38	2.06-5.52	<0.0001

Kadınlarda menopoz ve gebelik açısından, siprofloksasin dirençli ve duyarlı grupta farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0.94, p=0.20) (Tablo 14). Erkeklerde BPH siprofloksasin duyarlı grupta 14 (%53.8), siprofloksasin dirençli grupta 61 (%67) olarak bulundu (p=0.21) (Tablo 12).

Tablo 13: *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında siprofloksasin duyarlı ve dirençli gruplarda, son altı ay içinde kullanılan antibiyotiklerin değerlendirilmesi

Antibiyotik	Siprofloksasin Duyarlı	Siprofloksasin Dirençli	Odds ratio	%95güven aralığı	p değeri
Siprofloksasin	2 (1.7)	33 (18)	12.65	2.97-53.81	<0.0001
Sefalosporin	6 (5.1)	28 (15.1)	3.30	1.32-8.25	0.008
Betalaktam-betalaktamaz inhibitör	0	8 (4.3)	1.045	1.014-1.077	0.025

Tablo 14: Kadınlarda *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında siprofloksasin duyarlı ve dirençli gruplarda menopoz ve gebelik durumlarının karşılaştırılması

Değişken	Siprofloksasin duyarlı n=92	Siprofloksasin dirençli n=97	Odds ratio	%95güven aralığı	p değeri
Menopoz, olgu sayısı, n=129, (%)	63 (68.5)	66 (68)	1.02	0.55-1.88	0.94
Gebelik, olgu sayısı, n=5, (%)	4 (4.3)	1 (1.0)	4.36	0.47-39.79	0.20

Tek değişkenli analizde yaş, KBY, yatalak olmak, üriner katater varlığı, kanser, son altı ayda antibiyotik kullanımı, antibiyotik kullananlar ile bir arada olmak, son altı ayda hastanede yatış, son altı ayda ürolojik girişim yapılması, SBIİ risk faktörleri olarak bulundu. Bu faktörler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, yatalak olmak, son altı ayda antibiyotik kullanımı, son altı ayda ürolojik girişim yapılması, erkek cinsiyet, ÜÜSİ ve sık ÜSİ geçirilmesi siprofloksasin direnci için bağımsız risk faktörü olarak saptandı (Tablo 15).

Tablo 15: *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonunda siprofloksasin direnci için risk faktörlerinin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

Değişken	Odds ratio	%95 güven aralığı	<i>p</i> değeri
Erkek	2.35	1.31-4.23	0.004
Antibiyotik kullanımı	4.30	1.92-9.61	<0.0001
Son altı ayda ürolojik girişim	5.71	2.10-15.54	0.001
Sİ	2.41	1.34-4.33	0.003

5.TARTIŞMA

Toplumdan kazanılmış üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi, çoğunlukla ampirik olarak yapılmaktadır. Son yıllarda, ÜSİ'ye neden olan etkenlerdeki antibiyotik direnci artmakta, ampirik tedavide başarısızlık ve maddi kayıplar yaşanmaktadır. Bu nedenle TKÜSİ'de, direnç oranı ve risk faktörlerinin bilinmesi önemlidir.

Üriner sistem infeksiyonuna en sık neden olan *E.coli*'de en önemli direnç mekanizması, GSBL üretimidir. GSBL üretimi yalnızca hastanelerde değil, toplum kökenli suşlarda da artmakta ve tedavi başarısını olumsuz etkilemektedir (26). Çalışmamızda *E. coli* suşlarındaki GSBL oranı %50.5 olarak saptandı. Bu oran, diğer çalışmalarda % 32-15-4 olarak bulunmuştur (26,27,28). Bizim çalışmamızda GSBL oranı bu çalışmalara göre çok yüksekti. Sağlık bakımı ilişkili infeksiyon olarak tanımladığımız hasta sayısının fazla olması bu sonucun yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. GSBL pozitif grubun %63.6'sında SBİİ söz konusuydu.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimini etkileyen pek çok risk faktörü söz konusudur. Bu faktörlerden biri yaştır. Yaş ilerledikçe ek hastalıklar, hastaneye başvuru ve yatış oranları artmaktadır. Çalışmamızda GSBL pozitif *E. coli* üreyen grupta yaş ortalaması 60 olarak bulundu. Bu değer GSBL negatif gruba göre daha yüksektir (p=0.01). Bir çok çalışmada, 60 ve daha ileri yaş, GSBL üretiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (27,29,30).

Kadınlarda, erkeklere göre ÜSİ daha sık görülmele birlikte erkeklerdeki ÜSİ'ler daha komplike seyretmektedir. Bu durum, erkeklerde dirençli infeksiyonların daha fazla görülmesine neden olabilmektedir. Çalışmamızda da, bunu destekler şekilde erkek cinsiyetinin GSBL pozitifliği için risk faktörü olduğu gösterildi. Benzer olarak başka bir çalışmada, GSBL üreten Enterobacteriaceae ile oluşan infeksiyonlarda, erkek cinsiyeti bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (31). Ancak başka bir çalışmada ise, TKÜSİ'de, kadın cinsiyet GSBL üretimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (32).

Hastanede yatışı olan hastalarda dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon ve infeksiyon oranları artmaktadır (33). Çalışmamızda GSBL pozitif grupta, son altı ay içinde yatış öyküsü %47.4 iken, GSBL negatif grupta %14.6 ve ÜSİ semptomları olmayan grupta da %3.3 olarak saptadık. TKÜSİ ile ilgili yapılan çalışmalarda, çalışmamızda olduğu gibi öncesinde hastanede yatışın olması, GSBL üretimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (32,34). Hastanede yatanlarda ek hastalıkların olması ve üriner sisteme yönelik girişimin fazla olması nedeni ile bakteriüri prevalansı ve GSBL pozitif ÜSİ görülme oranı daha fazla olmaktadır (35).

Altta yatan ek hastalıkların olması, gram negatif bakterilerle oluşan infeksiyonlarda GSBL pozitifliği için risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (27,30,36). 2004-2011 yılları arasında, retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, *K. pneumoniae* infeksiyonlarında GSBL pozitifliği için risk faktörleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada çoklu değişkenli analizde, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda GSBL pozitifliği yaklaşık 4,6 kat daha yüksek bulunmuştur (37). Bizim çalışmamızda da GSBL pozitif grubun her iki kontrol grubu ile yapılan çoklu değişkenli analiz değerlendirmesinde, GSBL pozitif grupta, KBY daha fazla saptandı (Her iki kontrol grubu ile yapılan analizde p değeri <0.0001). Kollajen doku hastalığı, GSBL pozitif grupta GSBL negatif gruba daha yüksek bulundu (p=0.02). Ek olarak GSBL pozitif grubun ÜSİ semptomları olmayan grup ile yapılan karşılaştırmasında, altta yatan hastalıklardan DM'de de bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Rodriguez ve arkadaşları, KBY, DM ve kanser varlığının GSBL pozitif *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ için risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir (38). Hindistan'da GSBL üreten *E.coli* izolatlarının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, GSBL pozitif suşlarla infeksiyonların, DM ve kanserli hastalarda daha fazla olduğu gösterilmekle birlikte, istatistiksel olarak farklı olmadığı, ancak kronik böbrek yetmezliğinin GSBL pozitif *E. coli* infeksiyonlarında istatistiksel değerlendirmede anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur (39). Başka bir çalışmada da, altta yatan hastalıklardan sadece kanser, GSBL üretiminde bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (40). Kanser, DM ve KBY gibi altta yatan hastalıkları olan hastaların immün sistemlerinin zayıf olması, sık hastaneye başvurmaları, üriner kateterizasyonun ve antibiyotik kullanımının fazla olması, GSBL pozitif suşlar gibi

dirençli etkenlerle infeksiyon oranlarının daha fazla olmasına neden olduğu düşünülmüştür.

Kortikosteroidler, güçlü bir immün baskılayıcı ve antiinflamatuvar etki gösterir (40,41). Proinflamatuvar sitokin üretimini, fagositer hücre ve T hücrelerin fonksiyonlarını ve antikor üretimini bozarak vücudun infeksiyonla mücadele yeteneğini zayıflatır (42). Steroid kullanımı birçok infeksiyon hastalığının ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır. GSBL pozitif *E. coli*'nin neden olduğu üriner sistem infeksiyonları için steroid kullanımının risk faktörü olarak araştırıldığı çalışmalar az sayıdadır ve bu çalışmalarda steroid kullanımının GSBL üretimi üzerine risk faktörü olduğu gösterilememiştir (40,41). Ancak, GSBL pozitif *K. pneumonia*'nin neden olduğu infeksiyonlar için, steroid kullanımı risk faktörü olarak bir çalışmada saptanmıştır (37). Bizim çalışmamızda, steroid kullanımı açısından GSBL pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaz iken, GSBL pozitif grupta ÜSİ semptomları olmayan gruba göre yaklaşık 2,5 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.043).

Benign prostat hiperplazisi, yaşlı erkeklerde yaşam kalitesini etkileyen yaygın bir sorundur. BPH'dan dolayı üriner katater kullanımının fazla olması ve sık ÜSİ geçirilmesi, antibiyotik kullanımının fazla olmasına ve dirençli ÜSİ görülmesinin artmasına yol açabilmektedir. Azap ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prostat hastalığı, *E. coli*'nin neden olduğu ÜSİ'de GSBL üretimiyle ilişkili bulunmuştur (43). Bizim çalışmamızda BPH'ın bulunması ile, GSBL pozitif grup ve GSBL negatif grup arasında bir ilişki saptanmaz iken, GSBL pozitif grup ve üriner semptomları olmayan grup karşılaştırıldığında, BPH GSBL pozitif *E. coli*'nin neden olduğu ÜSİ için risk faktörü olarak saptandı.

Yatağa bağımlı olmak, GSBL pozitif *E. coli*'nin neden olduğu ÜSİ için risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (44, 45). Çalışmamızda da GSBL pozitif grup ile ÜSİ semptomları olmayan grup karşılaştırıldığında, yatağa bağımlı olmak GSBL üretimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Yatalak hastalarda nörojenik mesane ve kateter kullanımının sık olması, üropatojenlerle kolonizasyonu artırarak, ÜSİ'nin daha sık görülmesine neden olmaktadır. Sık ÜSİ geçirmek de, sık antibiyotik kullanımını ve dolayısıyla dirençli infeksiyonların görülmesini

artırmaktadır (30). Çalışmamızda, GSBL pozitif grup, GSBL negatif grup ile karşılaştırıldığında, sık ÜSİ öyküsü olan hastalarda GSBL pozitif *E. coli* oranı tek değişkenli analizde yaklaşık 3.4 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Benzer olarak, Rodrigex Bano ve arkadaşları tarafından toplum kökenli *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ'nin değerlendirildiği çalışmada, tekrarlayan ÜSİ öyküsü, GSBL üretimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (30). Başka bir çalışmada da tekrarlayan ÜSİ öyküsü, toplum kökenli GSBL üreten *E. coli*'nin neden olduğu ÜSİ için risk faktörü olarak bulunmuştur ve tekrarlayan ÜSİ'nin GSBL üretimini dokuz kat artırdığı gösterilmiştir (38). Ülkemizde de, toplum kökenli GSBL pozitif *E. coli*'nin neden olduğu ÜSİ'de risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, sık ÜSİ öyküsü risk faktörü olarak gösterilmiştir (46).

Üriner katater kullanımı, hem ÜSİ görülme sıklığını, hem de dirençli ÜSİ sıklığını artırmaktadır. Goyal ve arkadaşları, üçüncü basamak bir hastanede yaptıkları çalışmada, GSBL pozitif *E. coli*'nin etken olduğu üriner sistem infeksiyonu için üriner katater kullanımının bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (39). İspanyada yapılan başka bir çalışmada, toplum kökenli GSBL pozitif *E.coli* bakteriyemi grubu, GSBL negatif *E.coli*'nin neden olduğu bakteriyemi grubu ile karşılaştırılmıştır. Çok değişkenli analizde, GSBL üretimi için üriner kateter kullanımı risk faktörü olarak saptanmıştır (47). Bizim çalışmamızda da GSBL pozitif *E. coli*'nin neden olduğu ÜSİ için, tek değişkenli analizde, üriner katater varlığını risk faktörü olarak gösterdik ($p<0.001$).

Menopoz sonrası dönemde, östrojen eksikliği nedeni ile bakteriüri prevalansı artmaktadır (48). Bu prevalans, 65-70 yaş arasında %10-15 iken, 80 yaş üstünde %15-20 olarak bulunmuştur. Ek olarak, yaşlı kadınlarda üriner katater kullanımı da ÜSİ'yi artırmaktadır. Paul ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, menopoz sonrası dönemde kadınlarda GSBL pozitif etkenlerle ÜSİ infeksiyonunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir (49). Farklı olarak, başka bir çalışmada toplum kökenli akut piyelonefrit olanlarda, GSBL pozitifliği için menopozun risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (50). Bizim çalışmamızda, GSBL pozitif grup, ÜSİ semptomları olmayan grup ile karşılaştırıldığında, menopoz sonrası dönemde GSBL pozitif *E.coli*

neden olduğu ÜSİ'nin daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Ancak GSBL pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sağlık bakımı ilişkili birçok infeksiyonda olduğu gibi, sağlık bakımı ilişkili ÜSİ'de de dirençli infeksiyon oranları her geçen gün artmaktadır. Fransa'da GSBL üreten Enterobacteriaceae ailesindeki *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*'i içeren, GSBL üreten 39 suş tanımlanmış, bu bakterilerin ürediği hastalardan 33'ü evde hemşire bakımı alırken, beşinin düzenli olarak ayaktan hastaneye gittiği belirlenmiştir (51). Kore'de yapılan toplum kökenli iki çalışmada, sağlık bakımı ilişkili infeksiyonların GSBL üretimi için risk faktörü olduğu bulunmuştur (52,53). Katater kaynaklı ÜSİ, en yaygın sağlık bakımı ilişkili infeksiyon olarak belirtilmektedir (54). Bizim çalışmamızda da sağlık bakımı ilişkili infeksiyon saptadığımız hastaların yaklaşık yarısında üriner kateter bulunmaktadır. SBİ tanımlanan hastalarda GSBL pozitifliği tek değişkenli analizde, 4.3 kat daha yüksek oranda olduğunu gösterdik.

Toplum kökenli GSBL pozitif *E. coli*'nin neden olduğu infeksiyonlarda önceden antibiyotik kullanımı önemli risk faktörleri arasındadır. Colodner ve arkadaşları, son üç ayda antibiyotik kullanımının, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da GSBL üretimini artırdığını bulmuşlardır. Bu çalışmada antibiyotiklerden özellikle penisilin, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporin ve kinolon kullanımının riski artırdığı gösterilmiştir. İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı, GSBL üretimini on kat artırırken, kinolon kullanımı ise dört kat artışa neden olduğu gösterilmiştir. Makrolidler, birinci kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler, nitrofurantoin ve TMP-SMX kullanımının, GSBL üretimi üzerine etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (27). GSBL pozitif *E.coli* infeksiyonlarının irdelendiği başka bir çalışmada, ikinci kuşak sefalosporin kullanımı risk faktörü olarak bulunmuştur (55). Benzer başka bir çalışmada da, üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının GSBL üretimini 28 kat artırdığı gösterilmiştir (56). Arslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, siprofloksasin kullananlarda GSBL pozitifliği, siprofloksasin kullanmayanlara göre yaklaşık iki kat fazla olduğu belirlenmiştir (3). Bizim çalışmamızda son altı ayda antibiyotik kullanımı, GSBL pozitifliği için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Antibiyotik grupları ayrı olarak irdelendiğinde, siprofloksasin ve sefalosporin

kullanımı ile GSBL pozitifliği arasında ilişki bulundu ancak betalaktam ve betalaktamaz inhibitörlerinin kullanımının ise etkisinin olmadığı gösterildi. Tekli değişkenli analizde, siprofloksasin kullanımı 2.4 kat, sefalosporin kullanımı ise 5,4 kat GSBL pozitif grupta negatif gruba göre daha fazla saptandı.

Üriner sistem infeksiyonu olan hastalarda, öncesinde ürolojik girişim yapılmış olması, dirençli mikroorganizmalar için risk oluşturmaktadır. Son bir ay içinde ürolojik işlem yapılması, SBİİ olarak kabul edilmektedir (22). Çalışmamızda sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonları tanımlarken son bir ay içinde ürolojik girişim yapılan hastalar değerlendirilmiştir. Son altı ay içinde ürolojik girişim yapılması da ayrıca analiz edilmiştir. Çok değişkenli analiz ile yapılan değerlendirmede, GSBL pozitif *E. coli* üreyen grupta, GSBL negatif *E. coli* üreyen gruba göre 11 kat daha fazla oranda son altı ay içinde ürolojik girişimin yapıldığını saptadık. Rodrigez-Bano ve arkadaşları tarafından yapılan iki çalışmada, ürolojik girişim yapılan hastalarda gelişen ÜSİ'de GSBL pozitifliğinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (38,47). 2010 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan tez çalışmasında, son bir yılda ürolojik girişim yapılması, GSBL üretimini dört kat artırdığı gösterilmiştir. Son bir yıl içinde yapılan ürolojik girişim oranının tüm popülasyonda %15.2 ve GSBL negatif grupta %4,8 iken, GSBL pozitif grupta bu oran %39,1 olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). Son bir yıl içinde hastanede yatışı gerektirmeyen ürolojik girişim varlığı, dirençli ÜSİ riskini 12,7 kat artırdığı gösterilmiştir (28).

Çalışmamızda GSBL pozitif grup, hem GSBL negatif hem de ÜSİ semptomları olmayan grup ile karşılaştırıldığında, antibiyotik kullananlar ile bir arada bulunmak risk faktörü olarak saptandı. GSBL pozitif ve negatif gruplar çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, antibiyotik kullananlar ile bir arada bulunmanın, yaklaşık 2.4 kat GSBL pozitifliğini artırdığı gösterildi. Ulaşabildiğimiz kadarıyla, antibiyotik kullananlar ile bir arada olmak ile GSBL pozitifliği arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlayamadık.

Geniş spektrumlu betalaktamaz pozitif *E.coli*'ler, sadece geniş spektrumlu sefalosporinlere değil, başka mekanizmalarla çok sayıda farklı antibiyotiğe de direnç göstermektedir (21). Çalışmamızda, GSBL pozitif grupta, GSBL negatif gruba göre TMP-SMX, siprofloksasin ve aminoglikozidlere karşı daha fazla direnç olduğu

görüldü ($p < 0.0001$). Siprofloksasin direnci GSBL pozitiflerde %91.6 iken, GSBL negatiflerde %30.5 bulundu. Toplum kökenli GSBL üreten Enterobacteriaceae'nın neden olduğu infeksiyonlarda risk faktörlerinin araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada, siprofloksasin direnci %76 olarak bulunmuştur (31). Toplum kaynaklı *E. coli* ve *K. pneumonia*'da GSBL üretimine neden olan risk faktörlerinin araştırıldığı başka bir çalışmada, siprofloksasin direnci GSBL pozitiflerde % 39, GSBL negatiflerde %16 bulunmuştur (27). Benzer bir çalışma da *E.coli*'de siprofloksasin direnç oranı GSBL pozitiflerde %31.5, GSBL negatiflerde %9.1 olarak saptanmıştır (55). Bu son iki çalışmadaki direnç oranları bizim çalışmamızdan oldukça düşüktür. Bu farklılıkta, bölgesel farklılıkların yanında, bu çalışmaların 2000'li yılların başında yapılması etkili olabilir. Özellikle ülkemizde yıllarla birlikte direnç oranları artmaktadır. Ülkemizde 2004-2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada, toplum kökenli ÜSİ'de etken olan *E.coli* suşlarında siprofloksasin direnci %14.2 olarak bulunmuştur (57). Ülkemizde 2007 yılında yapılan başka bir çalışmada bizim çalışmamızdaki sonuçlara yakın olarak GSBL pozitiflerde siprofloksasin direnci %84, GSBL negatiflerde %23 bulunmuştur (43). Tolun ve arkadaşları da benzer olarak, *E.coli* izolatlarında siprofloksasin direnci ile GSBL pozitifliği arasındaki ilişki saptarken, *Klebsiella pneumonia*'da bu ilişkinin olmadığını göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada *K. pneumonia* suşlarının *E.coli*' ye göre daha az sayıda olmasının sonucu etkilemiş olabileceği düşünülmüştür (58). Toplum kökenli infeksiyonlarda kinolonların ampirik tedavide sık kullanılması, kinolon direncinin yıllar içinde artmasına neden olmuştur. Ancak halen duyarlı suşlarda başarıyla kullanılmakta ve tercih edilmektedir. Bu nedenle ampirik tedavide kinolon kullanırken, kinolon direnci risk faktörlerin bilinmesi önemlidir. Çalışmamızda *E. coli* suşlarında siprofloksasin direnci için, risk faktörlerini çok değişkenli çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, erkek cinsiyet, son altı ayda antibiyotik kullanımı, son altı ayda ürolojik girişim yapılması siprofloksasin direnci için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Mandal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kinolon dirençli ÜSİ için, önceden antibiyotik kullanımı olan kadınlar, ürolojik cerrahi yapılanlar ve komplike ÜSİ olan erkekler risk grupları olarak bulunmuştur (59). *E. coli*' nin neden olduğu piyelonefrit olan 18 yaş üstü kadın hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada, hematolojik hastalık, KBY, yatağa bağımlı

olmak, üriner katater varlığı, son üç ayda antibiyotik kullanımı ve son üç ayda idrarda siproloksasin dirençli *E.coli* izole edilmiş olması, kinolon direnci için risk faktörleri olarak bulunmuştur (60). Başka bir çalışmada da, toplum kökenli *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ'de, siprofloksasin direncini tekrarlayan ÜSİ olması 8.13 kat, daha önceden fluorokinolon kullanımı ise 30.35 kat artırdığı gösterilmiştir (61). Yine benzer bir çalışmada da üriner katater varlığı, hastanede yatış öyküsü ve son altı ayda kinolon kullanılması, kinolon dirençli *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ için risk faktörleri olarak gösterilmiştir (36). Ülkemizde Arslan ve arkadaşları, toplum kökenli ÜSİ'de siprofloksasin dirençli *E.coli* için risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında, 50 yaş üstü, son bir yıl içinde siprofloksasin kullanımı ve komplike ÜSİ olmasını risk faktörleri olarak bulmuşlardır (3). Bizim çalışmamızda olduğu gibi Khawcharoenporn ve arkadaşlarının çalışmasında, *E.coli* ve *Klebsiella spp.*'nin izole edildiği ÜSİ'de özellikle sağlık bakımı ilişkili olanlarında, kinolon direncini daha yüksek oranda saptamışlardır. Aynı zamanda bu çalışmada kinolon kullanımı da risk faktörü olarak bulunmuştur. Kinolon kullanımı son bir –dört hafta arasında olmuşsa kinolon direncini 4.62 kat, eğer son bir hafta içinde ise 14.90 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir (62). Bizim çalışmamızda önceden kullanılan antibiyotik gruplarını ayrı olarak değerlendirdiğimizde, siprofloksasin direnci, siprofloksasin, sefalosporin ve betalaktam ve betalaktamaz inhibitörü kullanımı olanlarda daha yüksek saptandı. Özellikle öncesinde siprofloksasin kullananlarda yaklaşık 13 kat daha yüksek oranda siprofloksasin direnci görüldü. Bu oran, sefalosporin ve betalaktam ve betalaktamaz inhibitörü kullananlarda sırasıyla 3.3 ve 1.045 olarak bulundu.

Çalışmamızda, GSBL pozitif *E. coli* suşlarında aminoglikozid direnci %53.9, TMP-SMX direnci %65.4 ve GSBL negatif *E. coli* suşlarında bu direnç oranları sırasıyla %1.2 ve % 35.8 olarak bulunmuştur. Calbo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, GSBL pozitif *E. coli*'nin neden olduğu ÜSİ'de, %73.6 olarak bulunan TMP-SMX direnci, GSBL negatif suşlarda %22.7 saptanmış, aminoglikozid direnci açısından, her iki grup arasında farklılık tespit edilmemiştir (55). Toplum kökenli GSBL üreten Enterobacteriaceae'da risk faktörlerinin araştırıldığı çok merkezli çalışmada, gentamisin direnci %32.6 ve TMP-SMX direnci olarak %60.4 bulunmuştur (31).

Son yıllarda TMP-SMX ve kinolonlara karşı direncin artması ve fosfomisin direncinin düşüklüğü ve kullanım kolaylığı nedeniyle, komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde fosfomisin kullanımı artmıştır (63). Toplum kökenli ÜSİ’de izole edilen 72 *E. coli* suşunda, fosfomisin direnci bulunmamış iken, TMP-SMX, siprofloksasin, gentamisin ve sefuroksime karşı direnç saptanmıştır (64). Başka bir çalışmada da, *E. coli*’nin neden olduğu toplum kökenli ÜSİ’de izolatların sadece %2.6’sında fosfomisin direnci görülmüştür (22). Bizim çalışmamızda benzer olarak hem GSBL pozitif hem de negatif grupta yüksek oranda (sırasıyla %99.4, %100) fosfomisin duyarlılığı tespit edildi.

Çalışmamızda ÜÜSİ olan hastalardan izole edilen *E. coli* suşlarında, GSBL pozitifliğini daha yüksek oranda saptadık. Çok değişkenli analiz ile yapılan değerlendirmede, ÜÜSİ olanlarda GSBL pozitifliği 2,6 kat daha yüksek oranda bulundu. Bu durumun, ÜÜSİ olan hastaların ampirik tedavisinde göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Ulaşabildiğimiz kadarıyla, literatür incelemesinde ÜÜSİ ile GSBL pozitifliği arasında ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlayamadık. Sadece bir çalışmada, komplike ÜSİ olması, siprofloksasin dirençli *E.coli* için risk faktörü bulunmuştur ($p<0.001$) (3).

Çalışmamızda GSBL pozitif grupta bulunan hastaların laboratuvar değerleri, her iki kontrol grubu ile karşılaştırıldı. GSBL pozitif grupta kan lökosit sayısı, polimorfonükleer lökosit sayısı, sedimentasyon hızı, CRP, BUN ve kreatinin değerleri her iki kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. BUN ve kreatinin değerlerinin yüksek olması, GSBL pozitif grupta KBY’li hastaların fazla olmasından dolayı beklenen bir durum olarak düşünüldü. Ancak özellikle GSBL pozitif grupta, GSBL negatif gruba göre kan lökosit sayısı, polimorfonükleer lökosit sayısı, sedimentasyon hızı ve CRP değerlerinin daha yüksek olması, herhangi bir durum ile ilişkilendirilemedi. Ulaşabildiğimiz kadarıyla literatürde, laboratuvar değerleri ve GSBL pozitifliği arasında ilişkiyi inceleyen çalışma bulamadık.

Sonuç olarak çalışmamızda, toplum kökenli üriner sistem infeksiyonuna neden olan *E. coli* suşlarında GSBL direncini %50.5 ve siprofloksasin direnci %61.3 olarak yüksek oranda saptanmıştır. GSBL pozitif grup ile GSBL negatif grubunun karşılaştırılması sonucunda, çoklu değişkenli analizde son altı ayda ürolojik girişim

yapılması, KBY ve antibiyotik kullananlar ile birarada bulunulması ve ÜÜSİ olması GSBL pozitifliği için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. GSBL pozitif grup ile ÜSİ semptomu olmayan grubunun karşılaştırılması sonucunda ise, çoklu değişkenli analizde kadınlarda yaş, DM, KBY ve erkeklerde KBY, BPH ve kanser olması GSBL pozitifliği için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Siprofloksasin direnci için risk faktörlerinin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi sonunda erkek cinsiyet, son altı ayda antibiyotik kullanımı, ÜÜSİ olması ve son altı ayda ürolojik girişim yapılması siprofloksasin direncini artıran bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir.

E. coli'nin en sık etken olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında, GSBL ve kinolon direnç oranları ve risk faktörlerinin belirlenmesi, toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisi ve uygun infeksiyon kontrol önlemlerin alınması açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmamızda *E. coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında GSBL pozitifliği ve siprofloksasin için risk faktörleri araştırıldı. Çalışma, Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Araştırma ve Eğitim Merkezi Hastanesi'nde Ocak 2012- Mart 2014 tarihleri arasında yürütüldü.

2. İdrar kültüründe GSBL pozitif *E. coli* üreyen 154 hasta vaka grubunu, GSBL negatif *E. coli* üreyen 151 hasta birinci kontrol grubunu ve üriner sistem ile ilgili yakınması olmayan 300 hasta ikinci kontrol grubunu oluşturdu.

3. *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında tek değişkenli analiz ile, GSBL pozitif grup ile GSBL negatif grubunun karşılaştırılması sonucunda, yaş, KBY, kollajen doku hastalığı, kanser gibi altta yatan hastalıklar, üriner katater varlığı, son altı ayda antibiyotik kullanımı, ürolojik girişim yapılması ve hastanede yatış öyküsü, antibiyotik kullananlar ile bir arada olmak, sık ÜSİ öyküsü olması ve SBİİ olması, GSBL pozitifliği için risk faktörleri olarak bulundu. Çok değişkenli analizde, son altı ayda ürolojik girişim yapılması [odds ratio (OR): 11.18, %95 güven aralığı (GA): 4.77-26.16, $p<0.001$], KBY (OR: 1.98, %95 GA: 1.04-3.79, $p<0.001$) ve antibiyotik kullananlar ile bir arada olmak (OR: 2.35, %95 GA: 0.90-3.65, $p=0.08$), ÜSİ olması (OR: 2.83, %95 GA: 1.62-4.95, $p=0.03$), GSBL pozitifliği için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

4. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif *E. coli* grubunda TMP-SMX direnci %65.4, siprofloksasin direnci % 91.6 ve aminoglikozid direnci % 53.9, GSBL negatif *E. coli* grubunda TMP-SMX direnci % 35.8, aminoglikozid direnci % 1.3 ve siprofloksasin direnci % 30.5 olarak saptandı ($p<0.0001$). Fosfomisin direnci GSBL (+) grupta % 0.6 iken, GSBL (-) grupta direnç saptanmadı ($p=0.321$). Nitrofurantoin direnci GSBL(+) grupta % 9.7, GSBL (-) grupta % 5.3 saptandı ($p=0.147$).

5. *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında tek değişkenli analiz ile, GSBL pozitif grup ile ÜSİ semptomu olmayan grubunun karşılaştırılması sonucunda, yaş, DM, KBY, böbrek transplantasyonu ve kanser gibi altta yatan hastalık olması, steroid kullanımı, yatalak olmak, üriner katater varlığı,

kadınlarda menopoz döneminde olmak, erkeklerde BPH bulunması, son altı ayda antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış öyküsü, antibiyotik kullananlar ile bir arada olmak ve SBİİ olması, GSBL pozitifliği için risk faktörleri olarak saptandı. Çok değişkenli analizde kadınlarda yaş (OR: 0.92, %95 GA: 0.87-0.96, p=0.001), DM (OR: 11.37, %95 GA: 3.18-40.53, p<0.0001), KBY (OR: 43.67, %95 GA: 7.22-263.88, p<0.0001), steroid kullanımı (OR: 20.81, %95 GA: 1.67-259.01, p=0.01) ve erkeklerde KBY (OR: 60.6, %95 GA: 7.40-498.6, p<0.0001), BPH (OR: 36.3, %95 GA: 6.4-204.7, p=0.001) ve kanser olması (OR: 26.1, %95 GA: 1.9-350.4, p=0.008), GSBL pozitifliği için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

6. *Escherichia coli*'nin neden olduğu TKÜSİ'de siprofloksasin direnci için risk faktörleri tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde yaş, KBY, kanser gibi altta yatan hastalık olması, yatalak olmak, üriner katater varlığı, son altı ayda antibiyotik kullanımı, hastanede yatış öyküsü ve ürolojik girişim yapılması, antibiyotik kullananlar ile birarada olunması, ÜÜSİ olması, sık ÜSİ öyküsü, SBİİ olması, olarak tespit edildi. Çok değişkenli analizde erkek cinsiyet (OR: 2.35, %95 GA: 1.31-4.23, p=0.004), son altı ayda antibiyotik kullanımı (OR: 4.30, %95 GA: 1.92-9.61, p<0.0001), ÜÜSİ olması (OR: 2.41, %95 GA: 1.34-4.33, p=0.003) ve son altı ayda ürolojik girişim yapılması (OR: 5.71, %95 GA: 2.10-15.54, p=0.001), siprofloksasin direnci için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

7. *Escherichia coli*'nin en sık etken olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında, GSBL pozitifliği ve kinolon direnç oranları ve risk faktörlerinin belirlenmesi, toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisi ve uygun infeksiyon kontrol önlemlerin alınması açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

7.KAYNAKLAR

- 1.Chomarat M: Resistance of bacteria in urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:483
- 2.Urinary tract infectious in adult ,U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health NIH Publication No. 07–2097 December 2005
- 3.Arslan H, Azap O.K, Ergonul O, Timurkaynak F, Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother*, 2005; 56 (5), 914-918
- 4.Daza R, Gutiérrez J, Piédrola G: Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(3):211-5.
- 5.Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006; 34(5 Suppl 1): 20-8
- 6.Urinary tract infections, Sobel J.Kaye D. Principles and Practice of infectious diseases (eds.) Mandell G. Bennett J. Dolin R. 7th addition elsevier phidelfia 2010; 957/985
- 7.Wilke Topcu A, Söyletir G, Doğanay M, 2008, İdrar yolu enfeksiyonları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi, 3. Baskı 2008. Nobel tıp kitabevleri İstanbul ,110, 1488-1499
- 8.Karkowsky JA, Hoban DJ, DeCorby MR, Laing NM, Zhanel GG. Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of E.coli from outpatients are frequently multidrug resistant: results from the North American urinary tract infection collaborative alliance-quinolone resistance study, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2251-4
- 9.Foxman B: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113(Suppl 1A):5S-13S.

10. Nicolle L, Anderson PAM, Conly J, et al: Uncomplicated urinary tract infection in women. *Can Fam Physician* 2006; 52:612-618.
11. Pak-Leung Hoa, R.C.W.W, King-Sun Yipa, Shee-Loong Locec. Antimicrobial resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates from women: emerging multidrug resistance phenotypes. *Diagn Microbiol and Infect Dis*, 2007; 59, 439–445.
12. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections .In:Mandell GL , Bennet JE , Dolin R(eds). Principles and Practice of Infectious Diseases.7th ed. Philadelphia:Churchill Livingstone,2010;875-905
13. Rubenstein JN, Schaeffer AJ: Managing complicated urinary tract infections: the urologic view. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17:333-351.
14. Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, et al: Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. *Clin Infect Dis* 2008; 46:703-711
15. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-654.
16. Paterson DL, B.R. Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev*,2005; 18, 657-686.
17. Mulvey M, Adhesion and entry of uropathogenic Escherichia coli. *Cell Microbiol*, 2002;4, 257.
18. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D, Gram-negatif Bakteri İnfeksiyonları, Bilimsel Tıp,2. Baskı 2012; 69-78.
19. Gülay Z, Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları ve Çözüm Önerileri: Beta-Laktamlara ve Karbapenemlere Direnç,Hastane infeksiyonları dergisi,2001;210-229
20. Bush A, A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39 (6), 1211-1233.

- 21.Gür D,Pitt TL, Hall LMC,Akalın HE, Livermore DM. Diversity of Klebsiella with extended-dpectrum β -lactamases at a Turkish university hospital.JHosp Infect.1992; 22:163-78
- 22.Smithson A, Chico C, Ramos J, Netto C, Sanchez M, Ruiz J, Porron R, Bastida MT.Prevalence and risk factors for quinolone resistance among *Escherichia coli* strains isolated from males with community febrile urinary tract infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Apr;31(4):423-30
- 23.Bilgehan H. Klinik mikrobiyolojik tanı. 5. Baskı, İzmir: Fakülteler Kitabevi. 2009:145-186.
- 24.Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, (2009).
- 25.JaSpal Kaur, ShaShi Chopra, Sheevani, GoMty MahaJan, Modified Double Disc Synergy Test to Detect ESBL Production in Urinary Isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2013 February, Vol-7(2): 229-233
- 26.Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain, Emerg Infect Dis 2005;11(4):546-53.
- 27.Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W et al, Risk factors for the development of extended-spectrum - Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Nonhospitalized Patients bacteria in nonhospitalized patients. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis, 2004, 23:163–167
- 28.TD, Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üreten *Escherichia coli*'nin etken olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının risk faktörleri Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Hacettepe üniversitesi Tıp fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, 2010
- 29.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 Oct;43(10):5048-54.

30. Rodriguez-Bano J, Navarro M.D, Romero L, Martinez L, Muniain M.A, Perea E.J, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum-lactamase producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J. Clin. Microbiol*, 2004,42:1089–1094
31. Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H, Pitout J.D, Quentin C, Calbo E.S. et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 (5), 682-690
32. Wu YH, Chen PL, Hung YP, Ko WC, et al, risk factors and clinical impact of levofloxacin or cefazolin nonsusceptibility or ESBL production among uropathogens in adults with community-onset urinary tract infections, *J Microbiol Immunol Infect*, 2012 Oct 11. pii: S1684-1182(12)00206-X.
33. Custovic A, Smajlovic J, Hadzic S, Ahmetagic S, Tihic N, Hadzagic H. Epidemiological surveillance of bacterial nosocomial infections in the surgical intensive care unit. *Mater Sociomed*. 2014 Feb;26(1):7-11.
34. Kung CH, Ku WW, Lee CH, Fung CP, Kuo SC, Chen TL, et al, Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: A prospective cohort study, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2013, Sep 21, pii: S1684-1182(13)00151-5
35. Borer A, Gilad J, Menashe G, Peled N, Riesenber K, Schlaeffer F. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae strains in community-acquired bacteremia in Southern Israel. *Med Sci Monit*. 2002 Jan;8(1)
36. Willize E. van der Starre ve ark., Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 650–656
37. Lee HL, Whang DH, Park DW, Lee YJ, Kim YH, Chin HJ, et al, Higher Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* Extended-Spectrum β -Lactamase in Patients on Renal Replacement Therapy, *J Korean Med Sci*. 2013 Aug;28(8):1187-93

38. Rodriguez-Bano J, Alcalá J.C, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horjacada J.P, et al. (2008) Community infections caused by extended spectrum beta lactamase producing E.coli. *Arch Intern Med*, 168, 1897-1902
- 39.Goyal A, Prasad K.N, Prasad A, Gupta S, Ghoshal U, Ayyagari A, Extended spectrum beta-lactamases in Escherichia coli & Klebsiella pneumoniae & associated risk factors. *Indian J Med Res*, 2009, 129 (6), 695-700.
- 40.Lautenbach E, Patel BJ, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1162-71.
- 41.Van der Meer JWM, Kullberg BJ. In: Cohen J PW (ed). Immunomodulation. Toronto, 2004: 1961-7.
- 42.Hayakawa K, Gattu S, Marchaim D, Bhargava A, Palla M, Alshabani K, et al. Epidemiology and risk factors for isolation of Escherichia coli producing CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase in a large U.S. Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Aug;57(8):4010-8
- 43.Azap O.K, Arslan H, Serefhanoğlu K, Colakoğlu S, Erdoğan H, Timurkaynak F et al. Risk factors for extended-spectrum b-lactamase positivity in uropathogenic Escherichia coli isolated from community-acquired urinary tract infections, *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb;16(2):147-51.
- 44.Borer A, Gilad J, Menashe G, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae strains in community-acquired bacteremia in Southern Israel. *Med Sci Monit*. 2002 Jan;8(1)
- 45.Pobiega M, Wojkowska-Mach J, Chmielarczyk A, Romaniszyn D, Adamski P, Heczko PB, Gryglewska B, Grodzicki T.Molecular characterization and drug resistance of Escherichia coli strains isolated from urine from long-term care facility residents in Cracow, Poland. *Med Sci Monit*. 2013 May 1;19:317-26.
- 46.Kurtaran B, Candevir A, Tasova Y, Kibar F, Inal AS, Komur S, Aksu HS.Antibiotic resistance in community-acquired urinary tract infections: prevalence and risk factors. *Med Sci Monit*. 2010 May;16(5):CR246-51.

47. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, Hernandez J.R, Ruiz M, Pena C. et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*, 2010,50 (1), 40-48.
48. Stavridis S. Urinary tract infections in postmenopausal women. *Cent European J Urol*. 2013;66(3):329.
49. Maria C Paul, Diana Thomas, Siby Joseph, A study to evaluate the effectiveness of antibiotics in reducing the relapse of uti in esbl positive cases, *adv j pharm life sci res*, 2014 2;1:40-49
50. Kim B, Kim J, Seo M R, Wie S.H, Cho Y.K, Lim S.K, et al, Clinical characteristics of community-acquired acute pyelonephritis caused by ESBL-producing pathogens in South Korea, *Infection* (2013) 41:603–612
51. Arpin C, Dubois V, Coulange L, Andre C, Fischer I, Noury P, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in community and private health care centers. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47 (11), 3506-3514
52. Park YS, Bae IK, Kim J, Jeong SH, Hwang SS, Seo YH, et al, Risk factors and molecular epidemiology of community-onset extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Yonsei Med J*. 2014 Mar;55(2):467-75.
53. Kang CI, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol*, 2012, Feb;50(2):312-7
54. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, Cardo DM. *Public Health Rep*. 2007 Mar-Apr;122(2):160-6.
55. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal C.G, 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), 780-783

- 56.Kanafani ZA, Sibai AM, Araj GF, Kanan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing organisms: A case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Association for professionals in infection control and epidemiology* 2005: 326-32.
- 57.Kutlu S.S, Kutlu M, Didim'de üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı, *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2007; 21 (2): 81-83
- 58.Tolun V, Küçükbaşmacı Ö, Akbulut DT et al. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum β -lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *Clin Microbial Infect* 2004; 10: 70-5.
- 59.Mandal J, Acharya NS, Buddhapriya D, Parija SC. Antibiotic resistance pattern among common bacterial uropathogens with a special reference to ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *Indian J Med Res.* 2012 Nov;136(5):842-9.
60. Park KH, Oh WS, Kim ES, Park SW, Hur JA, Kim YK, Moon C, Lee JH, Lee CS, Kim BN. Factors associated with ciprofloxacin- and cefotaxime-resistant *Escherichia coli* in women with acute pyelonephritis in the emergency department. *Int J Infect Dis.* 2014 Mar 19. pii: S1201-9712(14)00035-6.
- 61.Killgore KM, March KL, Guglielmo BJ. Risk factors for community-acquired ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1148–1152
62. Khawcharoenporn T, Vasoo S, Ward E, Singh K. High rates of quinolone resistance among urinary tract infections in the ED. *Am J Emerg Med.* 2012;30:68–74
63. Baykan M, Kaya M, Arslan U ve ark, idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2001;8;15-7
64. Taşbakan IM, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S, Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin

in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması, Ankem Dergi 2004;18
(4):216-219

8.EKLER

ANKET

TOPLUM KAYNAKLI ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU İZLEM FORMU			FORM NO:	
Hastanın Adı-Soyadı		Form doldurma tarihi (gg/aa/yyyy)		
Dosya No		Yatış Tarihi (gg/aa/yyyy)	Hospitalizasyon yok <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/>	
KİŞİSEL BİLGİLER				
Cinsiyet	Erkek <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/>	Yaş:	Yattığı /başvurduğu Klinik:	
INTRINSİK RISK FAKTÖRLERİ				
DM insülin kullanımı	Böbrek yetmezliği	Renal taş <input type="checkbox"/> Mesanede taş <input type="checkbox"/> Böbrek tansplantasyonu <input type="checkbox"/>	Kc Hastalığı	
Splenektomi <input type="checkbox"/>	Deri bütünlüğünü bozan hastalık	KOAH <input type="checkbox"/>	Yatalak olmak <input type="checkbox"/>	
HIV/AIDS <input type="checkbox"/>	Genitoüriner yaralanma	Katater varlığı <input type="checkbox"/> Katater cinsi	Serebral palsy	KT <input type="checkbox"/> RT <input type="checkbox"/>
Kollajen doku hastalığı <input type="checkbox"/>	Malignite <input type="checkbox"/>	Alkolizm <input type="checkbox"/>	Obesite <input type="checkbox"/>	
Gebe <input type="checkbox"/>	Multible skleroz <input type="checkbox"/>	Menopoz <input type="checkbox"/>	Prostat hipertrofisi <input type="checkbox"/>	
Antibiyotik kullanma öyküsü - kullanılan antibiyotik türü son 3 ay içinde /süre: son 6 ay içinde /süre:		Aile içinde antibiyotik kullanma	Son zamanlarda antibiyotik kullananlarla bir arada olma	
Üriner sistem infeksiyon tipi AÜSİ <input type="checkbox"/> ÜÜSİ <input type="checkbox"/>	Sık üriner sistem infeksiyonu geçirme;	6 ay içinde ≥ 2 kez 1yılıda ≥ 3 kez	Östrojen Kullanımı (son 6 ay içinde OKS / HRT) :	
İv ilaç kullanımı <input type="checkbox"/>	ürolojik girişim varlığı: <input type="checkbox"/> (Son 6 ay içinde)	Yapılan işlem;	Son 6 ayda hastanede yatış <input type="checkbox"/> süre: gün	
Steroid kullanımı 30mg/gün en az 7 gün <input type="checkbox"/>				
20 mg/gün en az 14gün <input type="checkbox"/>				

SAĞLIK BAKIMI İLİŞKİLİ ÜSİ İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Son 90 gün içinde $2 \geq$ gün hospitalizasyon var <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/>	Evde dirençli mikroorganizma ile infekte kişi var <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/>	Huzur evinde yaşama	Bakım evinde kalma Yok <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/>
Diyaliz	Yok <input type="checkbox"/> Hemo. <input type="checkbox"/> Periton <input type="checkbox"/>	Diyaliz sıklığı	3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>
Son 30 gün içinde diyalize girme Yok <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/>	Son 30 gün içinde evde infüzyon tedavisi (parenteral antibiyotik kullanımı dahil) yok <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/>	Son 30 gün içinde kemoterapi var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	Son 30 gün içinde evde yara bakımı Yok <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/>

SEMPATOM

Ateş	Üşüme-titreme	halsizlik	iştahsızlık	Bulantı	kusma
dizüri	Pollaküri	Poliüri	Hematüri	Sıkışma hissi	Yan ağrısı
FİZİK MUAYENE	CVAH	SPH			

LABORATUVAR BULGULARI

Lökosit sayısı :	Nötrofil sayısı:	sedimantasyon	CRP
BUN	Kreatinin		TİT.....lökosit.....eritrosit

İDRAR KÜLTÜRÜ

ÜREYEN MİKROORGANİZMA		ESBL:	
ANTİBİYOGRAM	DİRENÇLİ	ORTA DUYARLI	DUYARLI
AMOKSİSİLİN-KLAVULONİK ASİT			
AMPİSİLİN			
TRİMETOPRİM SULFOMETAKSAZOL			
İMİPENEM-MEROPENEM			
AZTREONAM			
SİPROFLOKSASİN			
SEFTRİAKSON			
SEFTAZİDİM			
SEFOTAKSİM			
SEFEPİM			
SEFUROKSİM			

ANTİBİYOGRAM	DİRENÇLİ	ORTA DUYARLI	DUYARLI
SEFALOTİN			
GENTAMİSİN-AMİKASİN- NETİLMİSİN			
PİPERASİLİN			
PİPERASİLİN- TAZOBAKTAM			
NİTROFURANTOİN			
FOSFOMİSİN			