



Genişlemiş Spektrumlu β -laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Etken Olduğu Üst Üriner Sistem Enfeksiyonlarında β -laktam/ β -laktamaz İnhibitörü ve Karbapenem Tedavilerinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirmesi

Retrospective Assessment of the Treatment Effectiveness of β -lactam/ β -lactamase Inhibitor and Carbapenem Groups Antibiotics in Upper Urinary Tract Infections Caused by Extended Spectrum β -lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella Pneumoniae*

Enes ARDIÇ¹, Mustafa DOĞAN², Nuri KİRAZ³, İlknur ERDEM²

¹Yüksekova Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Hakkari, Türkiye

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

³Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların oranı küresel olarak giderek artmaktadır. Özellikle 21.yy itibarıyla yayılan direnç sorunu, bu bakteriler ile gelişen üst üriner sistem enfeksiyonu (ÜÜSE) klinik olgularında karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanımının artmasına neden olmaktadır. Bu süreçte karbapenemaz üreten bakterilerin de aralarında bulunduğu bakterilerin sayısının artması ve yavaş gelişen yeni antibiyotik süreçleri, uzmanları farklı antibiyoteraplere yöneltmiştir. Bu durum ışığında, GSBL üreten *Enterobaktrales*'e bağlı ÜÜSE için etkili bir tedavi alternatifi olarak kabul edilen β -laktam/ β -laktamaz inhibitörlerinin (BL/BLI) etkinliğine ilişkin mevcut kanıtlar halen tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı GSBL üreten *Enterobaktrales* bağlı ÜÜSE' nin tedavisinde karbapenemlere karşı BL/BLI'nin etkinliğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza GSBL üreten *Escherichia coli* (*E.coli*) ve *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) bağlı gelişen ÜÜSE tanısı konulan ve tedavilerinde karbapenem yada BL/BLI grubu antibiyotik kullanılan 176 hasta dahil edildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, biyokimyasal test sonuçları; izole edilen mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılığı; son bir ay içerisinde immünsupresif tedavi alımı, eşlik eden bakteriyemi, komplike edici faktörler, son bir yılda üriner sistem enfeksiyonu geçirmiş olma, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanma öyküsü, hastane yatış öyküsü verileri kaydedildi.

Bulgular: Hasta dağılımlarında 99 (% 56,25) hastanın tedavisinde karbapenem ve 77 (%43,75) hastada ise BL/BLI tedavisi kullanıldı. Hastaların yaş ortalaması 66,81±13,82 (yıl) olup, 107'si (%60,8) ≥65 yaş grubunda ve 88 (%50) hasta kadın idi. Hastaların 79' un (%44,9) malignitesinin olduğu, 75 (%42,6)'nin ise immünsupresif tedavi aldığı saptandı. Özgül tedavi alan gruplar arasında klinik yanıt ve tedavi sonuçlarında (7,14. ve 30. gün mortalite) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: BL/BLI (piperasilin-tazobaktam), GSBL üreten *E. coli* veya *K. pneumoniae* bağlı ÜÜSE tedavisinde karbapenemlere etkili bir alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu, karbapenem, β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü, *E. coli*, *K. pneumoniae*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Enes ARDIÇ, Yüksekova Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Hakkari, Türkiye

E-posta: enesardic221158@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1943-9972

Geliş Tarihi/Received: 20.02.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.12.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atf/Cite this article as: Ardiç E, Doğan M, Kiraz N, Erdem İ. Retrospective assessment of the treatment effectiveness of β -lactam / β -lactamase inhibitor and carbapenem groups antibiotics in upper urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

Nam Kem Med J. 2025;13(1):54-61

©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



ABSTRACT

Aim: The rate of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing bacteria is increasing globally. The resistance problem, which has spread especially since the 21st century, has led to an increase in the use of carbapenem group antibiotics in clinical cases of upper urinary tract infection (UUTI) caused by these bacteria. In this process, the increase in the number of bacteria, including carbapenemase-producing bacteria, and the slowly developing new antibiotic processes have led experts to different antibiotic therapies. In light of this situation, current evidence regarding the effectiveness of β -lactam/ β -lactamase inhibitors (BL/BLI), which are considered an effective treatment alternative for UUTI due to ESBL-producing *Enterobacterales*, is still controversial. The aim of this study is to determine the effectiveness of BL/BLI versus carbapenems in the treatment of UUTI due to ESBL-producing *Enterobacterales*.

Materials and Methods: Our study included 176 patients diagnosed with UUTI caused by ESBL-producing *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) and treated with carbapenem or BL/BLI group antibiotics. Patients' age, gender, underlying diseases, biochemical test results, isolated microorganism and their antibiotic susceptibility, immunosuppressive therapy in the last month, accompanying bacteremia, complicating factors, having UUTI in the last year, a history of using antibiotics in the last 3 months, and a history of hospitalization admission were recorded.

Results: In patient distribution, carbapenem was used in the treatment of 99(56.2%) patients and BL/BLI treatment was used in 77(43.7%) patients. The mean age of the patients was 66.81 $\pm$ 13.82 (years), 107 (60.8%) patients were in the $\geq$ 65 age group and 88 (50%) patients were female. It was found that 79 (45%) of the patients had malignancy and 75 (42.6%) received immunosuppressive treatment. No statistically significant difference was found in clinical response and treatment outcomes (7th, 14th and 30th day mortality) between the groups receiving specific treatment ($p>0.05$).

Conclusion: BL/BLI (piperacillin-tazobactam) may be an effective alternative to carbapenems in the treatment of UTI due to ESBL-producing *E. coli* or *K.pneumoniae*.

Keywords: Urinary tract infection, carbapenem, β -lactam/ β -lactamase inhibitor, *E. coli*, *K. pneumoniae*

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) toplumda ve hastanede yatan hastalarda sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Üriner sistem organlarında veya dokularında mikroorganizmaya bağlı gelişen enfeksiyon tablosudur¹⁻³. *Enterobacterales* ailesinin çoğu ÜSE'de etkindir, idrar kültüründe en sık *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* saptanmaktadır^{1,2,4-8}. Bu bakterilerde antibiyotik direnç oranları gün geçtikçe artmakta olup özellikle genişlemiş spektrumlu β -laktamazlara (GSBL) bağlı antibiyotik direnci önde gelen mekanizmadır. GSBL enzimleri, bakterilerin seftazidim (CAZ) ve seftriakson (CRO) gibi oksimino- β -laktamlara ve aztreonama direnç kazandıran enzimlerdir. GSBL üreten *Escherichia coli* (GSBL-EC) ve *Klebsiella pneumoniae* (GSBL-KP) suşları, daha önceleri sadece hastane kaynaklı ya da sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarda etken olarak izole edilirken 2000'li yıllardan itibaren toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da etken olarak tespit edilmiş ve artık küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir^{4-6,9,10}.

Yapılan çalışmalarda; bu suşlarda yüksek *in vitro* aktiviteye sahip antibiyotikler olarak β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonu, karbapenemler ve/veya aminoglikozidler belirlenmiştir^{4,6,8,11}. Günümüzde bu grup antibiyotiklerin kullanımının artmasına bağlı olarak dirençli bakteri görülme sıklığının artışı ciddi bir sorundur^{12,13}. Akılcı antibiyotik kullanımı politikası kapsamında; komplike enfeksiyonlar ve dirençli patojenlerin tedavisinde kullanılması gereken karbapenemlerin kullanımı kısıtlanmalıdır. Bu koşullar altında; GSBL-EC ve GSBL-KP'ye bağlı ÜSE'de kullanılan tedavilerin etkinliklerinin araştırılması, tedavi alternatifleri açısından önem kazanmıştır.

Bu araştırmada üst üriner sistem enfeksiyonu (ÜÜSE) tanısıyla takip edilen ve idrar kültürlerinde GSBL-EC ve GSBL-KP suşları izole edilen hastalarda, antibiyotik direnç özellikleri ve kullanılan tedavilerin etkinliği değerlendirilerek tedavi yaklaşımlarına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmada; 1 Ocak 2016- 30 Ağustos 2020 tarihleri arasında ÜÜSE tanısıyla izlenen ve idrar kültüründe GSBL-EC ve GSBL-KP üremesi olan 18 yaş ve üstü hastalar değerlendirildi. Bu amaçla, Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen idrar kültürlerinde GSBL-EC ve GSBL-KP üremesi olan 562 ÜSE atağı saptandı. Suşların tanımlaması için antibiyotik duyarlılık testleri ve GSBL tespiti VİTEK® (Biomerieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi ile yapıldı. Piperacilin-tazobaktam için minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri; $\leq$ 16/4 ise duyarlı, 32/4-64/4 ise orta duyarlı, $\geq$ 128/4 ise dirençli olarak kabul edildi. Orta duyarlılar dirençli olarak kabul edildi. Karbapenemlerden imipenem ve meropenem için MİK değerleri; $\leq$ 1 ise duyarlı, $\geq$ 4 ise dirençli; ertapenem için $\leq$ 0,5 ise duyarlı, $\geq$ 1 ise dirençli olarak kabul edildi. Ayrıca GSBL pozitifliği EUCAST kriterleri doğrultusunda çift-disk sinerji yöntemiyle araştırıldı. Çift-disk sinerji yöntemi; sefotaksim (CTX), CAZ ve amoksisilin-klavulanat diskleri kullanılarak yapıldı. Bunun için Mueller Hinton Agar besiyeri üzerine merkezde amoksisilin-klavulanik asit (20/10 μ g) (AMC) olmak üzere çevresine disk merkezleri arası uzaklık 25 mm olacak şekilde CAZ (10 μ g), CRO (30 μ g), CTX (5 μ g) ve ATM (30 μ g) diskleri yerleştirildi. Plakların 35-37 °C'de 18-24 saatlik inkübasyonundan sonra CAZ, CRO, CTX ve ATM diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun AMC diskine doğru $\geq$ 5 cm genişlemesi ve/veya iki inhibisyon zonu arasında

bakteri üreyen alanlarda üreme olmayan bir bölgenin varlığı ile GSBL üretiminin olduğuna karar verildi.

Hastanede yatan ve tedavide karbapenem (meropenem ve ertapenem) veya β -Laktam/ β -laktamaz inhibitörü (piperasilin-tazobaktam) kullanılan, bahsedilen antibiyotiklere duyarlı aşağıdaki kriterlerin tümünü karşılayan 176 ÜÜSE atağı çalışmaya alındı;(1) 18 yaş ve üstü olan ÜÜSE tanı kriterlerine sahip (ateş yüksekliği, üşüme-titrete veya sıcaklık hissi ile beraber aşağıdaki belirti ve semptomlardan en az birine sahip; idrar yaparken yanma sık idrara çıkma, idrara sıkışma hissi, sık ve şiddetli idrar yapma gereksinimi, yan ağrısı, bulanık idrar görünümü, tam idrar tetkikinde piyüri kanıtı olan ≥ 10 lökosit/mL veya pozitif lökosit esterase test sonucu olması) ve(2) ilk idrar kültürünün alımından itibaren 48 saat içerisinde başlanmış ve en az 72 saat karbapenem (meropenem ve ertapenem) veya BL/BLI (piperasilin-tazobaktam) antibiyotiklerinden herhangi biri kullanılmış GSBL-EC veya GSBL-KP suşlarının etken olduğu ÜÜSE olması. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Müdahale Edilmeyen Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (karar no: 2021.07.01.07, tarih: 26.01.2021). Hastalara herhangi bir uygulama yapılmadığından gönüllü bilgilendirme formu kullanılmadı.

Bu kriterler doğrultusunda uygunluğu saptanan her bir ÜÜSE atağı için ayrı bir form dolduruldu. Hastaların tedavi başlangıcında, üçüncü günde ve tedavi sonunda değerlendirmeleri kayıt edildi. Hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde; ateş, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarından hemogram, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, albümin ve C-reaktif protein düzeyi, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, kan kültürü ve antibiyotik duyarlılık sonuçları kullanıldı. Hastaların sonuçları klinik yanıt, bakteriyolojik yanıt ve yanıtsız olarak sınıflandırıldı. Klinik iyileşme, ateşin düzelmesi, başvuru sırasından olan semptomların çözülmesi ve hekimin tedavinin sonucu konusundaki görüşü olarak tanımlandı. Bakteriyolojik yanıt, tedavinin 7. gününde alınan idrar kültüründe üreme olmaması olarak tanımlandı.Elde edilen bu bilgiler, GSBL-EC veya GSBL-KP bağlı ÜÜSE tanısı alan hastalara ait veriler istatistiksel ve analitik yöntemler kullanılarak karşılaştırıldı. Çalışmamızda muhtemelen uygun farmakokinetik ve farmakodinamik hedefe ulaşma olasılığını artıran yüksek dozlar kullanıldı. Tedavide piperasilin-tazobaktam (her 6 saatte bir 4.5 g), ertapenem (24 saatte bir 1 g) veya meropenem (8 saatte bir 1 g) dozu uygulandı. Antibiyotik dozları hastaların böbrek fonksiyonlarına göre düzenlendi¹⁴.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapıldı. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygun olan ölçüm değerleri için parametrik

yöntemler kullanıldı. İki nitel değişken arasındaki ilişkilerin incelenmesinde beklenen Pearson- χ^2 ve süreklilik düzeltmesi çapraz tabloları kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 176 ÜÜSE atağı olan hastaların yaş ortalaması $66,81 \pm 13,82$ (yıl) ve 88 (%50,0)'i kadındı, 34 (%19,3)'ünde diyabetes mellitus (DM), 79 (%44,8)'unda malignite, 75 (%42,6)'inde immunsupresif tedavi kullanımı ve 36 (%20,4)'sında üriner taş mevcuttu. Hastane kaynaklı enfeksiyon 107 (%60,7), relaps/reenfeksiyon 31 (%17,6) hastada tespit edildi. Hastaların bazı demografik ve karakteristik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

ÜÜSE atağı geçiren 176 hastanın 121'inde (%68,7) idrar kültüründe *E. coli* üredi. Bu hastaların 30'unda (%17,0) aynı zamanda alınan kan kültüründe de aynı etken üredi. 55 (%31,2) atakta idrar kültüründe ise *K. pneumoniae* üredi ve bu hastaların 8 (%4,5)'inde kan kültüründe aynı etken üredi. Tüm suşlar piperasilin-tazobaktam ve karbapenemlere duyarlıydı.

GSBL-EC etken olduğu 121 (%68,7) ÜÜSE tedavisinde 44 (%36,3) hastaya ertapenem, 26 (%21,4) hastaya meropenem ve 51 (%42,4) hastaya piperasilin-tazobaktam kullanıldı. GSBL-KP etken olduğu 55 ÜÜSE tedavisinde 13 (%23,6) hastaya ertapenem, 16 (%29,1) hastaya meropenem ve 26 (%47,2) hastaya da piperasilin-tazobaktam kullanıldı. Sonuçlar ayrıntılı olarak Tablo 2'de açıklanmıştır.

Tedavi gruplarında klinik yanıt ve mortalite (7., 14. ve 30. gün mortalite) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Sonuçlar ayrıntılı olarak Tablo 3'te açıklanmıştır.

Kan kültüründe üreme olan 38 hastanın 15 (%39,4) 'i ölüm ile sonlandı. Ölen 15 (%39,4) hastanın 11 (%28,9) 'imeropenem tedavisi almaktaydı. Karbapenem alan hasta gruplarındaki sayının az olması nedeniyle alt grup analizi yapılmadı. Kan kültürlerinde üremesi olan hastalarda da klinik yanıt ve mortalite (7., 14. ve 30. gün mortalite) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Sonuçları ayrıntılı olarak Tablo 4'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Küresel düzeyde artan direnç oranları, karbapenem kullanımına, bu durum da karbapenem dirençli suşların oluşmasına ve artmasına yol açmaktadır¹⁵⁻¹⁷.

Uygun olgularda BL/BLI, antibiyotik kullanımını sınırlamak ve seçenekleri değerlendirmek için iyi bir alternatif olabilir. Çalışmamızda GSBL-EC ve GSBL-KP neden olduğu ÜÜSE klinik tablosunda karbapenem (meropenem/ertapenem) tedavisi ile BL/BLI (piperasilin-tazobaktam) tedavisinin karşılaştırılmasında klinik yanıt ve mortalite (7., 14. ve 30. gün mortalite) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Benzer

Tablo 1. Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri		
Değişken (n=176)	n	%
Yaş sınıfları [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 66,81 \pm 13,82$ (yıl)]		
<65	69	39,2
≥ 65	107	60,8
Cinsiyet		
Kadın	88	50,0
Erkek	88	50,0
Diyabetes mellitus		
Var	34	19,3
Yok	142	80,7
Böbrek yetmezliği		
Var	51	29,0
Yok	125	71,0
Malignite		
Var	79	44,9
Yok	97	55,1
İmmüsupresif ajan kullanımı		
Var	75	42,6
Yok	101	57,4
Son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanımı		
Var	96	54,5
Yok	80	45,5
Son 1 ay içerisinde hastaneye yatış öyküsü		
Var	96	54,5
Yok	80	45,5
Yineleyen üriner sistem enfeksiyonu hikayesi		
Var	68	38,6
Yok	108	61,4
Hidronefroz		
Var	27	15,3
Yok	149	84,7
Yoğun bakım yatış hikayesi		
Var	36	20,5
Yok	140	79,5
Nötropeni		
Var	8	4,5
Yok	168	95,5
Son 3 ay içerisinde hastane yatış öyküsü		
Var	107	60,8
Yok	69	39,2
Enfeksiyonun kazanıldığı yer		
Toplum kaynaklı	69	39,2
Hastane kaynaklı	107	60,8
Relaps/reenfeksiyon		
Relaps	15	8,5
Reenfeksiyon	27	15,3
Yok	134	76,2
Üriner sistem tümörü		
Var	31	17,6
Yok	145	82,4

Tablo 1. Devamı

Değişken (n=176)	n	%
Üriner sistem tümörü		
Var	31	17,6
Yok	145	82,4
Üriner taş		
Var	36	20,5
Yok	140	79,5
Üriner kateter		
Var	120	68,2
Yok	56	31,8
Üriner kateter tipi		
Mesane kateteri	94	78,4
Suprapubik kateter	6	5,0
İntermittan	1	0,8
Nefrostomi	19	15,8
Kateter nedeni		
Obstruksiyon	38	31,6
Nörojenik mesane	5	4,2
Takip amaçlı	77	64,2
Ürolojik girişim hikayesi		
Var	64	36,4
Yok	112	63,6

Tablo 2. Etkenlere göre antibiyotik kullanımının dağılımı

Değişken (n=176)	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Ertapenem	44	36,4	13	23,7
Meropenem	26	21,5	16	29
Piperasilin/tazobaktam	51	42,1	26	47,3

E. coli: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*

şekilde Yoon ve ark.¹⁸ tarafından yapılan çalışmada, GSBL-EC'in neden olduğu akut piyelonefritin (APN) *in vitro*-aktif piperasilin-tazobaktam ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini göstermektedir. Sharara ve ark.¹⁹ yaptığı bir başka çalışma, bakteriyemi yokluğunda GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu APN tedavisinde piperasilin-tazobaktam kullanımının karbapenem tedavisi ile benzer klinik sonuçlar göstermiştir. Hatta bu çalışmada takip edilen hastalarda tedavinin başlamasından sonraki 60 gün içinde klinik örneklerden alınan kültürlerde piperasilin-tazobaktam alan hastaların %2'sinde, karbapenem alan hastaların ise %8'inde karbapenem kökenli dirençli mikroorganizmalar görülmüştür. Bu da, GSBL üreten bakterilerin neden olduğu APN tedavisinde karbapenem koruyucu ajan olarak piperasilin-tazobaktam'ın potansiyel faydasını vurgulamaktadır. Park ve ark.²⁰ tarafından yapılan 152 hastalık kohort çalışmasında karbapenem dışında kalan (florokinolonlar, BL/BLI ve TMP-SMX) antibiyotiklerin, *in vitro* olarak aktif oldukları sürece, APN'nin komplike kabul edilip

edilmediğine bakılmaksızın, APN tedavisinde karbapenemler kadar etkili olduğunu belirlemişlerdir.

Bu sonuçlar, *in vitro* olarak etkili ise BL/BLI'nin, belirli koşullar altında bu tür enfeksiyonları tedavi etmek için karbapenemlere makul bir alternatif olarak kabul edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda piperasilin-tazobaktam'a duyarlı GSBL-EC ve GSBL-KP neden olduğu ÜÜSE olan hastaların tedavisinde piperasilin-tazobaktam'ın karbapeneme karşı klinik etkinliği değerlendirildiğinde, piperasilin-tazobaktam'ın klinik etkinliği %84,4 (65/77) ve mikrobiyolojik eradikasyon oranı %90,9 (70/77) idi. Yoon ve ark.¹⁸ tarafından yapılan çalışmada, piperasilin-tazobaktam'a duyarlı GSBL-EC'in neden olduğu APN'li yetişkin hastaların tedavisinde piperasilin-tazobaktam'ın ertapeneme karşı klinik etkinliğini karşılaştırmış ve cesaret verici sonuçlar elde etmiştir. Piperasilin-tazobaktam'ın klinik etkinliği %79,4 (54/68) ve mikrobiyolojik eradikasyon oranı ise %95,6 (65/68) olarak

Tablo 3. Tedavi grupları ile klinik yanıt ve mortalitenin değerlendirilmesi

Tedavi Değişken (n=176)	Meropenem/ertapenem (n=99)		Piperacillin/tazobactam (n=77)		İstatistiksel analiz olasılık
	n	%	n	%	
Klinik yanıt					
Var	81	81,8	65	84,4	$\chi^2=0,064$ p=0,801
Yok	18	18,2	12	15,6	
Sonuç					
Şifa	70	70,7	56	72,7	$\chi^2=0,016$ p=0,899
Ölüm	29	29,3	21	27,3	
7. gün Mortalite					
Olan	12	12,1	7	9,1	$\chi^2=0,158$ p=0,691
Olmayan	87	87,9	70	90,9	
14. gün mortalite					
Olan	27	21,2	12	15,6	$\chi^2=0,569$ p=0,451
Olmayan	72	78,8	65	84,4	
30. gün mortalite					
Olan	28	28,3	22	28,6	$\chi^2=0,002$ p=0,966
Olmayan	71	71,7	55	71,4	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre "süreklilik düzeltmesi" veya "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır

Tablo 4. Bakteriyemili hastaların tedavi grupları ile parametrelerin ilişkilerinin incelenmesi

Tedavi Değişken (n=176)	Meropenem/ertapenem (n=27)		Piperacillin/tazobactam (n=11)		İstatistiksel analiz olasılık
	n	%	n	%	
Klinik yanıt					
Var	10	37,0	2	18,2	$\chi^2=0,561$ p=0,454
Yok	17	63,0	9	81,8	
Sonuç					
Şifa	17	63,0	8	72,7	$\chi^2=0,039$ p=,843
Ölüm	10	37,0	3	27,3	
7. gün Mortalite					
Olan	7	25,9	3	27,3	$\chi^2=0,000$ p=1,000
Olmayan	20	74,1	8	72,7	
14. gün mortalite					
Olan	10	37,0	3	27,3	$\chi^2=0,000$ p=1,000
Olmayan	17	63,0	8	72,7	
30. gün mortalite					
Olan	11	40,7	4	36,4	$\chi^2=0,063$ p=0,802
Olmayan	16	59,3	7	63,6	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre "süreklilik düzeltmesi" veya "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır

bulunmuş. Bu sonuçlar piperasilin-tazobaktam'ın GSBL-EC ve GSBL-KP'nin neden olduğu ÜÜSE tedavisinde etkili bir karbapenem koruyucu tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

GSBL-EC ve GSBL-KP kan dolaşım enfeksiyonlarında (KDE) ideal antibiyotik tedavisinde halen bir tartışma mevcuttur. Karbapenemler öncelikli tercih edilen tedavi olarak kabul edilir, ancak bazı yayınlar ayrıca BL/BLI kombinasyonları ve özellikle

piperasilin-tazobaktam ile iyi sonuçlar alındığını göstermiştir. Bu çalışmalarda özellikle şiddetli sepsis veya septik şok olmayan hastalarda üriner kaynaklı GSBL-*Enterobacterales* (GSBL-E) KDE tedavisi için meşru bir seçenek olarak desteklenmektedir. INCREMENT-SOT projesinde ÜSE bağlı gelişen *Enterobacterales* KDE tedavisinde karbapenemler ile BL/BLI tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmada, tedaviler arasında terapötik başarısızlık riskinde (tedavi eksikliği veya klinik iyileşme ve/

veya herhangi bir neden ile ölüm) önemli farklılıklar tespit edilmemiştir²¹. Rodríguez-Baño ve ark.²² tarafından İspanya'da 2001-2007 yılları arasında gerçekleştirilen prospektif kohort çalışmasında GSBL-E bağlı KDE'li 277 hastanın post-hoc analizinde, *in vitro* olarak aktif BL/BLI'lerle tedavi edilen hastalar ile karbapenem ampirik tedavi kohortu ve kesin tedavi kohortu karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, *in vitro* olarak aktif ise, amoksisilin-klavulanik asitin veya piperasilin-tazobaktam'ın yeterli dozlarda kullanılması halinde, karbapenemlerin aşırı kullanımını önlemeye yardımcı olabilecek özellikle idrar ve safra yollarında olmak üzere, KDE'ye neden olan duyarlı GSBL-EC suşlarının kesin tedavisi için uygun seçenekler olduğunu göstermektedir. Ek olarak, çalışmada kliniği sonradan stabil olan hastalarda, karbapenemlerden BL/BLI'lere deeskelasyon rejiminin planlanabileceğini önermektedir. Bu çalışmada; laboratuvar testlerinde BL/BLI duyarlı olan GSBL-EC' nin etken olduğu ÜSE'lerde ampirik veya kesin tedavi için *in vitro* olarak etkin bir BL/BLI ile karbapenem tedavisi kullanımının kıyaslanmasında mortalite artışı, klinik ve biyokimyasal yanıtsızlık ile ilgili ilişki bulunamadı. Artero ve ark.²³ tarafından yapılan bir çalışmada ÜSE'lerin takip edildiği bir geriatrik hasta kohortunda bakteriyemi ile kötü prognoz arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir. Çalışmamızda da üriner sistem kaynaklı KDE olan 38 hastanın değerlendirilmesinde tedavi grupları arasında klinik yanıt ve mortalite arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Yapılan çalışmalarda GSBL üreten bakterilerle enfeksiyonların gelişmesinde bazı risk faktörleri tespit edilmiştir. Çok ilaca dirençli bakterilere bağlı ÜSE için risk faktörleri arasında son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanımı, son üç ayda hastaneye yatış, son on iki ay içerisinde ÜSE geçirme, immunsupresyon durumu, ileri yaş, erkek cinsiyet, serebrovasküler hastalık hikayesi, üriner kateterizasyon ve DM olduğu tespit edilmiştir²⁴⁻²⁶. Çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarından GSBL enzim üretimi açısından yukarıda belirtilen risk faktörlerinden en az birini taşıyan hasta oranı %94,8 (167/176) idi.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı durumlar mevcuttur. Birincisi, geriye dönük çalışma tasarımı, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesini etkileyebilecek bilinmeyen faktörlerin yanı sıra bilgi ve/veya seçim yanlılığının ortadan kaldırılmasını zorlaştırdı. İkincisi, ölüm için risk faktörlerini belirlemek için çoğunlukla ilk değerlendirmede elde edilen veriler kullandı; ancak tedavi süresi boyunca değişen faktörler sonuçları etkilemiş olabilir. Üçüncüsü, farklı GSBL türleri üreten *E.coli*'ye karşı piperasilin-tazobaktam aktivitesi, yüksek bir bakteri inokulumu varlığında *in vitro* olarak önemli ölçüde azalabilmektedir^{27,28}. Çalışmamıza sadece fenotipik direnç profiline dayalı GSBL-EC ve GSBL-KP olguları dahil ettik.

Dördüncüsü, çalışmamızda bakterilerin tanımlanması ve direnç saptanması için otomatize sistemler kullanılmıştır. Pitout ve ark.²⁹ VİTEK otomatik sisteminin, özellikle CTX-M15- ve OXA-1 üreten *E. coli* durumunda piperasilin-tazobaktam direncini tespit etmekte başarısız olabileceğini bildirmiştir ve alternatif duyarlılık testi yöntemlerinin kullanılmasını önermiştir. Bu durumlar çalışmamıza sınırlama oluşturup sonuçları etkilemiş olabilir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonucuna göre, GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu ÜÜSE'lerde, piperasilin-tazobaktam'ın karbapenem tedavisine uygun bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, mevcut verilerimiz, piperasilin-tazobaktam'ın GSBL üreten patojenlerle gelişen KDE enfeksiyonların tedavisinde de etkili bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu sonuçlar çalışmamızdaki bazı kısıtlamalar nedeniyle ihtiyatlı şekilde yorumlanmalıdır.

Bu bulguları güçlendirmek için daha geniş kapsamlı randomize prospektif klinik çalışmalar gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Müdahale Edilmeyen Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (karar no: 2021.07.01.07, tarih: 26.01.2021).

Hasta Onayı: Hastalara herhangi bir uygulama yapılmadığından gönüllü bilgilendirme formu kullanılmadı.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.D., N.K., İ.K., Konsept: M.D., İ.E., Dizayn:M.D., İ.E., Veri Toplama veya İşleme: E.A., N.K., Analiz veya Yorumlama: E.A., M.D., N.K., İ.E., Literatür Arama: E.A., İ.E.,Yazan:E.A., M.D., N.K., İ.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Sobel JD, Brown P. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases philadelphia. Churchill Livingstone. 2020:962-89.
2. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi'nde. Nobel Tıp Kitabevleri. 2017;4:1351-60.
3. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015;13:269-84.

4. Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Infect Chemother*. 2018;50:67-100.
5. Stephen TC, Sarah CM: Cystitis and Urethral Syndromes. In: Jonathan C, William G, Powderly, Steven MO. *Infectious Diseases*. Elsevier. 2017:523-31.
6. Nicolle LE. Urinary tract pathogens in complicated infection and in elderly individuals. *J Infect Dis*. 2001;183 Suppl 1:5-8.
7. Elodi JD, Richard SM, Anthony JS: Pyelonephritis and Abscesses of the Kidney, In: Jonathan C, William G, Powderly, Steven MO. *Infectious Diseases*. Elsevier. 2017:547-54.
8. Johnson JR, Russo TA. Acute pyelonephritis in adults. *N Engl J Med*. 2018;378:48-59.
9. Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14 Suppl 1:144-53.
10. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:933-51.
11. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyere F, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU guidelines on urological infections. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office, 2018.
12. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:568-74.
13. Hu W, Xie S, Yu F, Hao W. Characteristics of pathogens and mortality predictors of older Chinese patients with nosocomial urinary tract infections. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19:541-6.
14. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT: The Sanford guide to antimicrobial therapy Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy. 2019
15. Centers for Disease Control and Prevention Urinary tract infections (UTI) events catheter-associated urinary tract infection (CAUTI) and non-catheter-associated urinary tract infection (UTI) (and other urinary system infection (USI)). <https://www.cdc.gov/nhsn/psc/uti/index.html>
16. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious diseases society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021;72:e169-83.
17. Aydemir Ö, Terzi HA, Köroğlu M, Altındış M. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında piperasilin/tazobaktam invitro etkinliği. *OTSBD*. 2019;4:118-27.
18. Yoon YK, Kim JH, Sohn JW, Yang KS, Kim MJ. Role of piperacillin/tazobactam as a carbapenem-sparing antibiotic for treatment of acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49:410-5.
19. Sharara SL, Amoah J, Pana ZD, Simner PJ, Cosgrove SE, Tamma PD. Is piperacillin-tazobactam effective for the treatment of pyelonephritis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing organisms? *Clin Infect Dis*. 2020;71:e331-7.
20. Park SH, Choi SM, Chang YK, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2848-56.
21. Pierrotti LC, Pérez-Nadales E, Fernández-Ruiz M, Gutiérrez-Gutiérrez B, Tan BH, Carratalà J, et al. Efficacy of β -lactam/ β -lactamase inhibitors to treat extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales bacteremia secondary to urinary tract infection in kidney transplant recipients (INCREMENT-SOT Project). *Transpl Infect Dis*. 2021;23:e13520.
22. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á; Extended-spectrum beta-lactamases-red española de investigación en patología infecciosa/grupo de estudio de infección hospitalaria group. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis*. 2012;54:167-74.
23. Artero A, Esparcia A, Alberola J, Madrazo M, Nogueira JM, Eiros JM. Prospective cohort study of risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary tract infections in elderly patients admitted to hospital. *Int J Clin Pract*. 2017;71.
24. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA; Healthcare infection control practices advisory committee. guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:319-26.
25. Tenney J, Hudson N, Alnifaidy H, Li JTC, Fung KH. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi Pharm J*. 2018;26:678-84.
26. Koksai E, Tulek N, Sonmezer MC, Temocin F, Bulut C, Hatipoglu C et al. Investigation of risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Investig Clin Urol*. 2019;60:46-53.
27. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:657-86.
28. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3548-54.
29. Pitout JD, Le P, Church DL, Gregson DB, Laupland KB. Antimicrobial susceptibility of well-characterised multiresistant CTX-M-producing *Escherichia coli*: failure of automated systems to detect resistance to piperacillin/tazobactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:333-8.