



Clinical effect of discordance in empirical treatment of cases with urinary tract infection accompanied by bacteremia

Bakteriyeminin eşlik ettiği üriner sistem enfeksiyonu olan olgularda ampirik tedavideki uyumsuzluğun klinik etkisi

İlyas Dökmetaş¹, Aziz Ahmad Hamidi¹, Mehmet Emin Bulut², Sinan Çetin¹, Ahsen Öncül¹, Nuray Uzun¹

Cite this article as: Dökmetaş İ, Hamidi AA, Bulut ME, Çetin S, Öncül A, Uzun N. Clinical effect of discordance in empirical treatment of cases with urinary tract infection accompanied by bacteremia. Turk J Urol 2017; 43(4): 543-8.

ABSTRACT

Objective: It has been shown in previous studies that inadequate empirical treatment is associated with mortality in a variety of infections caused by Gram-negative bacteria. In this study, the clinical effect of discordance in empirical treatment was investigated in patients with urinary tract infection (UTI) accompanied by bacteremia.

Material and methods: We retrospectively reviewed the files of adult (>18 years old) patients who were diagnosed with UTI in our clinic between January 2014 and December 2015. Cases in which the same causative microorganism grew in both blood and urine cultures were included in the study. Patients using ceftriaxone and carbapenem as empirical antibiotic therapy (EAT) were compared as two different groups. In cases that the etiologic agents were extended-spectrum beta lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates, if the microorganism was resistant to initial antibiotic treatment the situation was defined as EAT discordance, and if it was sensitive it was defined as EAT concordance.

Results: After the exclusion criteria were applied, 65 of the 266 cases examined were taken into the study. Clinical and laboratory features of cases of ceftriaxone and carbapenem groups were similar. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of hospital stay and survival ($p=0.586$, $p=1.000$). Of 28 cases of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*, 18 were EAT discordant and 10 were EAT concordant. Clinical and laboratory features of EAT concordant and EAT discordant groups were similar. No statistically significant difference was found between the two groups in terms of hospital stay and survival ($p=0.765$, $p=1.000$).

Conclusion: It was considered that ceftriaxone can still be a viable option in the EAT of UTI, which is accompanied by bacteremia without severe sepsis and septic shock findings. It was concluded that EAT discordance may not have a negative effect on the duration of hospital stay and survival rates in neither total cases nor ESBL positive ones.

Keywords: Bacteremia; empirical antibiotic therapy; urinary tract infection.

ÖZ

Amaç: Gram negatif bakterilerin neden olduğu çeşitli enfeksiyonlarda, ampirik tedavideki yetersizliğin mortaliteyle ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada, bakteriyemiyle seyreden üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olgularında ampirik tedavideki uyumsuzluğun klinik etkisi araştırıldı.

Gereç ve yöntemler: Ocak 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde ÜSE tanısıyla yatan erişkin (>18 yaş) hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Kan ve idrar kültüründe aynı etkenin üretildiği olgular çalışmaya alındı. Ampirik antibiyotik tedavisinde (AAT) seftriakson ve karbapenem başlanan olgular iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* izolatlarının etken olduğu olgularda, başlangıç antibiyotik tedavisine karşı etkenin dirençli bulunması AAT uyumsuz, duyarlı bulunması durumunda AAT uyumlu olarak tanımlandı.

Bulgular: Dışlama ölçütleri uygulandıktan sonra incelenen 266 olgudan 65'i çalışmaya alındı. Seftriakson ve karbapenem grubundaki olguların klinik ve laboratuvar bulguları benzer bulundu. İki grup arasında hastanede kalış süresi ve sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir fark saptanmadı ($p=0,586$, $p=1,000$). GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin etken olduğu 28 olgudan 18'i AAT uyumsuz, 10'u AAT uyumlu olarak tanımlandı. İki gruptaki olguların klinik ve laboratuvar özellikleri benzer bulundu. Hastanede kalış süreleri ve sağ kalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir fark bulunmadı ($p=0,765$, $p=1,000$).

Sonuç: Ağır sepsis ve septik şok bulguları olmayan ve bakteriyeminin eşlik ettiği ÜSE'nin AAT'sinde seftriaksonun hâlâ uygun bir seçenek olabileceği düşünüldü. Gerek toplam olgularda gerekse GSBL pozitif olgularda, AAT uyumsuzluğunun hastanede kalış süresi ve sağ kalımı oranları açısından olumsuz etkisinin olmayabileceği kanısına varıldı. Ancak daha yüksek hasta sayısı ile çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyemi; ampirik antibiyotik tedavisi; üriner sistem enfeksiyonu.

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Health Sciences University, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Medical Microbiology, Health Sciences University, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Submitted:
09.03.2017

Accepted:
21.06.2017

Correspondence:
Aziz Ahmad Hamidi
E-mail:
azizahmadhamidi@gmail.com

©Copyright 2017 by Turkish Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Giriş

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) erişkinlerde en sık görülen bakteriyel enfeksiyon olup bu enfeksiyona bakteriyeminin eşlik etme oranı %20-%40 arasına değişmektedir.^[1-3] En sık etken *Escherichia coli* olmakla beraber diğer Gram negatif enterik çomaklar, enterokoklar ve *Staphylococcus saprophyticus* da etken olabilir.^[4] Son yıllarda yapılan çalışmalarda *E. coli* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten suşların oranı dünyada ve ülkemizde yüksek olarak saptanmaktadır.^[5,6] GSBL üreten suşların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde, karbapenem dışı ilaçların tedavide yetersizlik ve yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu belirtilmiştir.^[7] Bununla birlikte *Enterobacteriaceae* üyeleri ve *P. aeruginosa* izolatlarında karbapenem direncinin artmasıyla birlikte daha az karbapenem kullanımı için çeşitli arayışlar ortaya çıkmıştır.^[8] Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda, başlangıç ampirik tedavinin yetersiz kalmasıyla yüksek mortalitenin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^[9] Ancak bu çalışmalar, sadece ÜSE olgularını değil aynı zamanda kan dolaşımı enfeksiyonu ve pnömoni gibi mortalitesi yüksek olgularını da içermektedir. Akut pyelonefrit olgularında ampirik antibiyotik tedavi (AAT)'deki uyumsuzluğun, tedavi sonucu ve mortalite üzerine etkili olmadığı ancak erken klinik yanıt ve hastanede kalış süresi üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir.^[10]

Bu çalışmada, bakteriyemiyle seyreden ÜSE olgularında ampirik tedavideki uyumsuzluğun olguların tedavi sonucu, sağ kalımı ve hastanede yatış süresi üzerindeki etkisi araştırıldı.

Gereç ve yöntemler

Çalışma, hastanemiz Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 19.01.2016 tarihli 1178 sayılı onay yazısının verilmesinden sonra başlandı. Üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesi olup 700 yatak sayısı olan hastanemizin Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde Ocak 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında ÜSE tanısıyla yatan erişkin (>18 yaş) hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Kan ve idrar kültüründe aynı etkenin üretildiği olgular çalışmaya alındı. Kültürlerinde etken mikroorganizma saptanmayan, idrar kültüründe ürettiği halde kan kültüründe etken saptanmayan, birden çok etken saptanan ve eş zamanlı farklı bir enfeksiyonu olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastalardan, antibiyotik başlanmadan önce, idrar ve kan kültürü (2 set) için örnek alındı. Bakteri tanımlaması için BD Phoenix™ otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) veya Matrics Aracılı Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometrisi (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics, Almanya) kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri

BD Phoenix™ otomatize sistemi veya Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) ölçütlerine göre yapıldı.^[11]

Olgulara AAT olarak karbapenem veya seftriakson başlama kararı klinisyen hekim tarafından verildi. Olgular, AAT'inde seftriakson kullananlar ve karbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem) kullananlar olarak iki gruba ayrıldı. İki gruptaki olguların klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırılarak hastanede kalış süresi ve sağ kalım açısından değerlendirildi.

Başlangıç antibiyotik tedavine karşı etkenin *in vitro* olarak dirençli bulunması durumunda AAT uyumsuz olarak tanımlandı. GSBL üreten ve seftriaksona dirençli olan *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarının etken olduğu olgularda seftriakson, tedavinin üçüncü gününde ertapenem ile değiştirildi. Bu olgular AAT uyumsuz grubu olarak sınıflandırıldı. Bu patojenlerin etken olduğu ve ampirik tedavisinde karbapenem başlanan olgular, AAT uyumlu grubu olarak sınıflandırıldı.

Klinik belirti ve bulguların düzelmesi ve tedaviden yedi ile dokuz gün sonra yapılan idrar kültüründe üreme olmaması yanıt kriteri olarak tanımlandı.^[12] Hastaların hastane kayıtları geriye dönük olarak incelenerek tedavi sonrası hastaneye başvuru nedenleri ve yapılan tedaviler tespit edildi. Tedaviden 28-31 gün sonra farklı bir etkenle ÜSE gelişmesi reenfeksiyon olarak tanımlandı.^[13] Tedaviden 28-31 gün sonra aynı etkenle tekrar ÜSE gelişmesi relaps olarak tanımlandı. Tedavi sırasında veya tedaviden kısa süre sonra idrar kültüründe bir veya daha fazla farklı etkenin izole edilmesi süperenfeksiyon olarak tanımlandı.^[14] Üriner sistem kateterizasyonu, üriner sistem malignitesi, diyabetes mellitus, nörojenik mesane, benign prostat hiperplazisi ve nefrolitiaz varlığı komplike edici faktör olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) 15.0 Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenler karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student *t* testiyle, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenin gruplar arasındaki oranı Ki Kare Analizi ile test edildi. Koşulların sağlanmadığı durumda Monte Carlo Simülasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Belirlenen sürede ÜSE tanısıyla izlenen 266 olgunun özellikleri retrospektif olarak incelendi. Toplam 97 olguda etken mikro-

Table 1. Tüm olgularda seftriakson ve karbapenem gruplarının karşılaştırılması

Olgu özellikleri	Karbapenem grubu (n=18)	Seftriakson grubu (n=47)	p
Yaş Ort±SS (yıl)	74,5±12,0	71,9±14,7	0,607
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	8 (44,4)	22 (46,8)	0,864
Erkek	10 (55,6)	25 (53,2)	
Geliş şikayeti, n (%)			
Ateş	15 (83,3)	41 (87,2)	0,699
Bilinç bulanıklığı	6 (33,3)	14 (29,8)	0,782
Dizüri	7 (38,9)	14 (29,8)	0,782
Yan ağrısı	3 (16,7)	11 (23,4)	0,740
Kusma	4 (22,2)	18 (28,3)	0,220
Öykü			
Son 3 ay içinde hastanede yatış	9 (50,0)	12 (25,5)	0,059
Son 10 gün içinde antibiyotik kullanımı	5 (27,8)	9 (19,1)	0,507
Fizik muayene			
Taşikardi (nabız>100/dk)	8 (44,4)	18 (38,4)	0,651
Takipne (>24/dk)	7 (38,9)	12 (25,5)	0,289
Hipotansiyon (SKB<90)	0 (0)	5 (10,6)	0,311
Kostovertebral açı hassasiyeti	8 (44,4)	15 (31,9)	0,344
Suprapubik hassasiyet	0 (0)	5 (10,6)	0,311
Komplike edici faktör			
Ürolitiazis	0 (0)	6 (12,8)	0,175
Üriner sistem malignitesi	1 (5,6)	3 (6,4)	1,000
Benign prostat hiperplazisi	1 (5,6)	4 (8,5)	1,000
Nefrostomi	1 (5,6)	1 (2,1)	0,480
Nörojen mesane	0 (0)	2 (4,3)	1,000
Kalıcı üriner kateterizasyon	0 (0)	1 (2,1)	1,000
Aralıklı kateterizasyon	0 (0)	1 (2,1)	1,000
Diabetes mellitus	4 (2,2)	14 (29,8)	0,758
Laboratuvar			
Pyüri	18 (100)	44 (93,6)	0,555
Lökosit (ortalama)	15.977,20	14.454,40	0,525
Nötrofil (ortalama)	13.696,10	12.523,80	0,758
Trombosit (ortalama)	218444,4	217297,9	0,964
Hemoglobin (ortalama)	11,8	11,1	0,211
CRP (ortalama)	180,4	215,4	0,195
Hastanede yatış süresi (gün) Ort.±SS	11,1±6,1	10,0±5,3	0,586
Çıkış durumu n (%)			
Şifa	17 (94,4)	43 (91,5)	1,000
YB sevk	0 (0)	2 (4,3)	
Ölüm	1 (5,6)	2 (4,3)	

Ort.: Ortalama; SS: standart sapma; dk: dakika; SKB: Sistolik kan basıncı; CRP: C-reaktif protein; YB: yoğun bakım

organizma saptanmadı. Kalan 169 olgudan dışlama ölçütleri uygulandıktan sonra çalışma koşullarına uyan 65 olgu çalışmaya alındı. Bu olguların 30'u kadın, 35'i erkek idi. Seftriakson (n=47) ve karbapenem (n=18) grubundaki olguların klinik ve demografik bulguları benzer bulundu. Toplamda 21 (%32) olguda son 3 ay içinde hastanede yatış öyküsü vardı. Hastanede yatış öyküsü olan olguların sayısı karbapenem grubunda: 9 (%50,0), seftriakson grubunda: 12 (%25,5) olarak bulunurken iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde bir fark saptanmadı (p=0,059). Olguların %32'sinde (n=21) üriner sistem malignitesi, benign prostat hiperplazisi, üriner kateterizasyon, nörojen mesane ve ürolitiazis gibi komplike edici faktör saptandı. Eşlik eden hastalıklar açısından diyabetes mellitus karbapenem grubunda %22,2 (n=4) oranında saptanırken seftriakson grubunda %29,8 (n=14) oranında saptandı (p=0,758). Seftriakson ve karbapenem gruplarında eşlik eden hastalık ve ürolojik komplike edici faktörler açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir fark bulunmadı (Tablo 1). Bununla birlikte iki gruptaki olgularda hastanede kalış süresi ve sağ kalım oranları benzer bulundu (sırasıyla p=0,586, p=1,000).

En sık üreyen etken olarak %63 oranıyla *E. coli* saptanırken Gram negatif etkenlerin GSBL oranı %43 olarak bulundu. Gram negatif etkenlerde, siprofloksasin direnci %40 olarak bulunurken kotrimoksazol direnci %44,6 olarak saptandı (Tablo 2). Toplamda 41 *E.coli* izolatlarından 19'unda GSBL pozitifliği (%46) saptanırken 12 *K. pneumoniae* izolatının 7'sinde GSBL pozitifliği (%58) saptandı. *E. coli* izolatlarının 18'inde (%44) siprofloksasine ve kotrimoksazole direnç saptandı. Toplam 12 *K. pneumoniae* izolatından üçü siprofloksasine, yedisi ise kotrimoksazole dirençli bulundu. *Enterococcus faecalis* üreyen dört (%6,1) olguda da ampicilin direnci saptanmadı. Bu olguların üçü seftriakson grubunda yer alırken biri karbapenem grubunda yer almaktaydı. *Proteus mirabilis* üreyen dört olgu ve *Enterobacter cloacae* üreyen bir olguda seftriakson direnci saptanmadı. GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatların tamamı seftriaksona dirençli idi.

Seftriakson grubunda 24 (%51,0) olgunun AAT'sinde uyumsuzluk saptanırken 23 (%49,0) olgunun AAT'si uyumlu bulundu (Şekil 1). Karbapenemlere dirençli *K. pneumoniae* üreyen 2 olgudan biri yoğun bakım birimine (YBB) sevk olurken diğeri kolistin+meropenem tedavisinin 5. gününde yaşamını kaybetti. Beş olguda ağır sepsis gelişti, olguların özellikleri Tablo 3'te gösterildi. Karbapenem grubundaki olguların birinde relaps gelişti.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin etken olduğu 28 olgudan 18'i AAT uyumsuz, 10'u AAT uyumlu olarak bulundu. İki gruptaki olguların demografik ve klinik özellikleri benzer bulundu (p>0,05). Olgularda hastanede kalış süreleri ve sağ kalım oranları aç-

sından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0,765, p=1,000). Her iki gruptan birer olguda ölüm gerçekleşirken AAT uyumsuz gruptan bir olgu yoğun bakım birimine sevk edildi (Tablo 4).

Tartışma

Bakteriyemi, ÜSE olgularına yaklaşımda önemli bir gösterge olup hastalığın ağırlığını göstermektedir. Ağır sepsis ve septik şok tablosu olan olgularda bakteriyeminin daha sık eşlik ettiği görülmektedir. Bazı çalışmalarda bakteriyemi için risk faktörleri belirlenmiştir. Komplike akut pyelonefrit olgularında ileri yaşın bakteriyemi için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.^[2] Diğer yandan malignite ve üriner kateter varlığının da bakteriyemi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^[15] Bakteriyemi için risk faktörü olan bu özelliklerin olgularımızda da bulunduğu görülmektedir. Olgularımızın ortalama yaşı yüksek (seftriakson grubunda: 74,5 yıl, karbapenem grubunda: 71,9 yıl) olup ek olarak sekiz olguda üriner sistem malignitesi ve üriner kateterizasyon vardı.

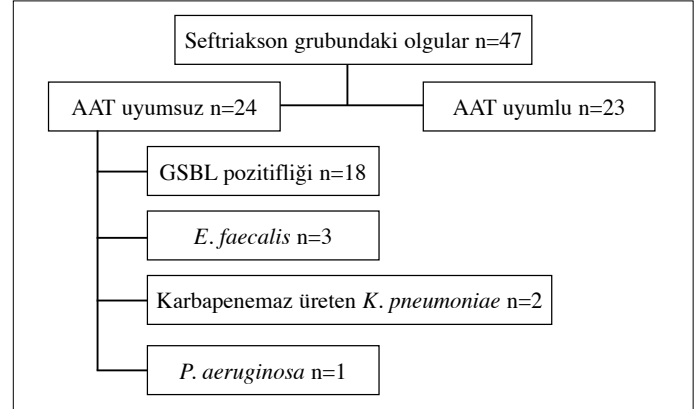
Üriner sistem enfeksiyonu olgularında *E. coli* en sık etken olup GSBL oranı %20-27 arasında değişmektedir.^[4,5,16] Türkiye’de

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveys Sistemini (UAMDS) 2013 verilerine göre *E. coli* izolatlarında GSBL oranı %44,9 iken bu oran *K. pneumoniae* için %49,9 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da en sık etken *E. coli* (%63,1) idi. GSBL oranı *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında toplam olarak %43,1 olarak saptandı. Türkiye’de son yıllarda *Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapenem direncinin giderek arttığı bildirilmektedir.^[17] Çalışmamızda da seftriakson grubunda olan iki olguda karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* saptandı. ÜSE nedeni olan Gram negatif etkenlerde kinolon grubu antibiyotiklere direnç oranları giderek artmaktadır.^[16] UAMDS 2013 yılı verilerine göre *E. coli* izolatlarında siprofloksasine direnç oranı %44,0 iken bu oran *K. pneumoniae* için %43,0 olarak saptanmıştır. Benzer olarak çalışmamızda da tüm gram negatif etkenlerde siprofloksasine direnç oranı %40 olarak bulundu. Ek olarak kotrimoksazol direnci %44,6 olarak saptandı. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği kılavuzuna göre üropatojenlerde bölgesel direnç oranı %20’den daha yüksek olan antibiyotikler, ÜSE ampirik tedavisinde önerilmemektedir.^[18] Bu durumda bakteriyeminin eşlik ettiği ÜSE olan olguların ampirik tedavisinde, siprofloksasinin kullanılması ülkemizde uygun olmayacaktır.

Tablo 2. Gram negatif etkenlerin dağılımı ve direnç oranları

Etken	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. cloacae</i>	GSBL	Karbapenem direnci	Kinolon direnci	Kotrimoksazol direnci
	9 (50)	32 (68)	4 (8)	1 (2)	0 (0)	10 (62,5)	0 (0)	4 (25,0)	9 (56,3)
	32 (68)	7 (16)	4 (8)	1 (2)	0 (0)	18 (40,0)	2 (4,4)	20 (44,4)	20 (44,4)
	41 (63,1)	12 (18,4)	6 (9,2)	1 (1,5)	1 (1,5)	28 (43,1)	2 (3,1)	24 (40,0)	29 (44,6)

GSBL: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz



Şekil 1. Seftriakson grubundaki olgularda AAT uyumsuzluk nedenleri
AAT: ampirik antibiyotik tedavisi; GSBL: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

Tablo 3. Yoğun bakım birimine sevk olan ve eksitus olguların özellikleri

Hasta	AAT uyumu	Yaş/cinsiyet	Etken	Direnç durumu	Eşlik eden hastalık	Sonuç
1	Uyumlu	81 / Kadın	<i>K. pneumoniae</i>	GSBL üreticisi	Yok	Eksitus
2	Uyumsuz	98 / Erkek	<i>Enterococcus faecalis</i>	Penisiline duyarlı	Yok	YBB
3	Uyumsuz	49 / Erkek	<i>K. pneumoniae</i>	Tüm antibiyotiklere dirençli	Mesane kanseri	Eksitus
4	Uyumsuz	69 / Erkek	<i>K. pneumoniae</i>	karbapenemaz	DM, Kardiyovasküler hastalık	YBB
5	Uyumsuz	83 / Kadın	<i>E. coli</i>	GSBL üreticisi	DM	Eksitus

GSBL: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz; AAT: ampirik antibiyotik tedavisi; DM: diyabetes mellitus; YBB: yoğun bakım birimi

Tablo 4. GSBL pozitif olguların karşılaştırılması

Olgu özellikleri	Ampirik tedavi uyumsuz (n=18)	Ampirik tedavi uyumlu (n=10)	p
Yaş Ort.±SS (yıl)	66,8±13,8	71,2±13,8	0,424
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	7 (38,9)	3 (30,0)	0,703
Erkek	11 (61,1)	7 (70,0)	
Geliş şikayeti, n (%)			
Ateş	17 (94,4)	9 (90,0)	1,000
Bilinç bulanıklığı	3 (16,7)	2 (20,1)	1,000
Dizüri	5 (27,8)	4 (40,0)	0,677
Yan ağrısı	5 (27,8)	3 (30,0)	1,000
Kusma	10 (55,6)	4 (40,0)	0,430
Öykü			
Son 3 ay içinde hastanede yatış	9 (50,0)	4 (40,0)	0,705
Son 10 gün içinde antibiyotik kullanımı	7 (38,9)	1 (10,0)	0,194
Fizik muayene			
Taşikardi (nabız>100/dk)	9 (50,0)	5 (50,0)	1,000
Takipne (>24/dk)	5 (27,8)	4 (40,0)	0,677
Hipotansiyon (SKB<90)	3 (16,7)	0 (0)	0,533
Kostovertebral açı hassasiyeti	4 (22,2)	6 (60,0)	0,097
Suprapubik hassasiyet	4 (22,2)	0 (0)	0,265
Komplike edici faktör			
Ürolitiazis	2 (11,1)	0 (0)	0,524
Üriner sistem malignitesi	3 (16,7)	0 (0)	0,533
Benign prostat hiperplazisi	0 (0)	1 (10,0)	0,357
Nefrostomi	1 (5,6)	1 (10,0)	1,000
Nörojen mesane	1 (5,6)	0 (0)	1,000
Kalıcı üriner kateterizasyon	1 (5,6)	0 (0)	1,000
Aralıklı kateterizasyon	0 (0)	0 (0)	
Diabetes mellitus	7 (38,3)	2 (20,0)	0,417
Laboratuvar			
Pyüri	17 (94,4)	10 (100)	1,000
Lökosit (ortalama)	13490	16687	0,338
Nötrofil (ortalama)	11833,9	13996	0,533
Trombosit (ortalama)	232777,8	231400	0,968
Hemoglobin (ortalama)	11,1	12,1	0,268
CRP (ortalama)	208,4	220,1	0,749
Hastanede yatış süresi (gün) Ort.±SS	12,7±5,2	12,0±7,4	0,765
Çıkış durumu n (%)			
Şifa	16 (88,9)	9 (90,0)	1,000
YB sevk	1 (5,6)	0 (0)	
Ölüm	1 (5,6)	1 (10,0)	

Ort: ortalama; SS: standart sapma; GSBL: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz; dk: dakika; SKB: Sistolik kan basıncı; CRP: C-reaktif protein; YB: yoğun bakım

Tamma ve ark.^[7] tarafından yapılan bir çalışmada, GSBL üreten etkenlerle bakteriyemisi olan olguların tedavisinde karbapenem ve piperasilin tazobaktam (TZP) kullanımı karşılaştırılmıştır. TZP'nin daha az etkin bulunduğu bu çalışmada, bakteriyemi kaynağının %20'sini ÜSE olan olguları oluşturmaktadır. Buna karşın son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda GSBL üreten etkenlerin neden olduğu ÜSE'lerinde karbapenem dışı tedavilerin de etkili olabileceğini bildirilmiştir.^[19,20] Bir diğer çalışmada, dirençli Gram negatiflerin etken olduğu ağır sepsis ve septik şok hastalarında, uygun olmayan başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinin mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da sepsis kaynağı olarak ÜSE olan olgular toplam olguların %19,5'ini oluşturmaktadır.^[9] Çalışma olgularımızın tamamı ÜSE olmasının yanı sıra başvuru sırasında ağır sepsis ve septik şok bulgusu olmayan olgular idi.

Uyumsuz ampirik antibiyotik tedavisinin klinik etkisini araştıran bir çalışmada, toplum kaynaklı ÜSE olgularında ampirik tedavideki uyumsuzluğun tedavi sonucu ve mortalite üzerinde etkisinin olmadığı ancak hastanede kalış süresi ve erken klinik yanıt üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir.^[10] Çalışmamızda seftriakson grubunda olan 23 (%49,0) olguda AAT uyumlu bulundu ve aynı tedavi ile devam edildi. Kalan 24 (%51,0) olguda ise AAT uyumsuz bulundu ve tedavi değişikliği yapıldı. Tedavi sonucuna bakıldığında, ağır sepsis gelişen beş olgudan ikisinde karbapenem üreten *K. pneumoniae* üredi. Ölen üç olguda ileri yaş veya komplike edici faktör var idi. Yine yoğun bakım birimine giden iki olguda ileri yaş ve uyumsuz AAT olduğu görüldü. Karbapenem grubundaki olguların birinde relaps gelişti. Buna karşın karbapenem ve seftriakson gruplarında olguların hastanede yatış süresi ve sağ kalımı benzer bulundu. AAT uyumsuzluğun olguların sağ kalımı ve hastanede yatış süresi üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı görüldü. Ayrıca GSBL üreten etkenlerin neden olduğu ÜSE'de de AAT uyumsuz olan olguların AAT uyumlu olan grupla karşılaştırıldığında, olguların hastanede yatış süresi ve sağ kalımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızda relaps oranları, hastanemize başvuru kayıtlarının incelenmesiyle tespit edildiğinden gerçek relaps oranını göstermediğini düşünmekteyiz. Retrospektif çalışma olması, relaps oranlarının kuşkulu olması ve görece olgu sayısının az olması çalışmamızın sınırlayıcı yönleridir.

Sonuç olarak, *Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapeneme dirençli suşların giderek arttığı göz önüne alındığında, ÜSE ampirik tedavisinde karbapenem kullanımının azaltılması düşünülebilir. Ağır sepsis ve septik şok bulguları olmayan bakteriyeminin eşlik ettiği ÜSE olguların ampirik tedavisinde, seftriakson bir seçenek olabilir. Gerek toplam olgularda gerekse GSBL pozitif olgularda, AAT uyumsuzluğunun hastanede kalış süresi ve sağ kalımı oranları açısından olumsuz etkisinin olmayabileceği saptandı. Konuyla ilgili daha yüksek sayıda olgu serileriyle prospektif randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – İ.D., A.A.H.; Design – İ.D., A.A.H.; Supervision – İ.D., A.A.H., N.U.; Resources – İ.D., A.A.H., M.E.B., S.Ç.; Materials – İ.D., A.A.H., M.E.B., S.Ç., A.Ö., N.U.; Data Collection and/or Processing – İ.D., A.A.H., M.E.B., S.Ç., A.Ö.; Analysis and/or Interpretation – İ.D., A.A.H., N.U.; Literature Search – İ.D., A.A.H., M.E.B., S.Ç., A.Ö., N.U.; Writing Manuscript – İ.D., A.A.H.; Critical Review – İ.D., A.A.H., M.E.B., S.Ç., A.Ö., N.U.; Other – İ.D., A.A.H., M.E.B., S.Ç., A.Ö., N.U.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – İ.D., A.A.H.; Tasarım – İ.D., A.A.H.; Denetleme – İ.D., A.A.H., N.U.; Kaynaklar – İ.D., A.A.H., M.E.B., S.Ç.; Malzemeler – İ.D., A.A.H., M.E.B., S.Ç., A.Ö., N.U.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – İ.D., A.A.H., M.E.B., S.Ç., A.Ö.; Analiz ve/veya Yorum – İ.D., A.A.H., N.U.; Literatür Taraması – İ.D., A.A.H., M.E.B., S.Ç., A.Ö., N.U.; Yazıyı Yazan – İ.D., A.A.H.; Eleştirel İnceleme – İ.D., A.A.H., M.E.B., S.Ç., A.Ö., N.U.; Diğer – İ.D., A.A.H., M.E.B., S.Ç., A.Ö., N.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Nicoll LE. Update in adult urinary tract infection. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:552-60. [CrossRef]
- Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci* 2006;332:175-80. [CrossRef]
- Ledochowski S, Abraham PS, Jacob X, Dumitrescu O, Lina G, Lepape A, et al. Relevance of blood cultures in acute pyelonephritis in a single-center retrospective study. *Intern Emerg Med* 2015;10:607-12. [CrossRef]
- Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007;45:273-80. [CrossRef]
- Yılmaz N, Ağuş N, Bayram A, Şamlıoğlu P, Şirin MC, Deric YK, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Escherichia coli* isolates as agents of community-acquired urinary tract infection (2008-2014). *Turk J Urol* 2016;42:32-6. [CrossRef]
- Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1510-3. [CrossRef]
- Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Antibacterial resistance leadership group. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum-beta-lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;60:1319-25.
- Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis* 2016;63:754-62. [CrossRef]
- Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multidrug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in gram negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2014;18:596. [CrossRef]
- Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *J Infect* 2011;62:159-64. [CrossRef]
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 24th Informational Supplement, M100-S24, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wyane, PA, 2014.
- Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992;15:216-27. [CrossRef]
- Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:67-74. [CrossRef]
- Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:554-6. [CrossRef]
- van Nieuwkoop C, Bonten TN, Wout JW, Becker MJ, Groeneveld GH, Jansen JL, et al. Risk factors for bacteremia with uropathogen not cultured from urine in adults with febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2010;50:69-72. [CrossRef]
- Çelikbilek N, Gözalan A, Özdem B, Kırca F, Açıkgöz ZC. Extended-spectrum beta-lactamase production by Enterobacteriaceae isolates from urine cultures of outpatients: results of a 7-year follow-up. *Mikrobiyol Bul* 2015;49:259-65. [CrossRef]
- Çakar A, Akyön Y, Gür D, Karatuna O, Ögünç D, Özhak Baysan B, et al. Investigation of carbapenemases in carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2014 in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2016;50:21-33. [CrossRef]
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:103-20. [CrossRef]
- Asakura T, Ikeda M, Nakamura A, Kodera S. Efficacy of empirical therapy with non-carbapenems for urinary tract infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Infect Dis* 2014;29:91-5. [CrossRef]
- Mambie A, Vuotto F, Poitrenaud D, Weyrich P, Cannesson O, Dessein R, et al. Cefoxitin: An alternative to carbapenems in urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Med Mal Infect* 2016;46:215-9. [CrossRef]