

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT NONKOMPLİKE ALT ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU OLAN**  
**KADIN HASTALARDA FOSFOMİSİN-TROMETAMOL VE**  
**SİPROFLOKSASİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**  
**( UZMANLIK TEZİ )**

**Dr.Levent ÖZCAN**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**2011**

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT NONKOMPLİKE ALT ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU OLAN**  
**KADIN HASTALARDA FOSFOMİSİN-TROMETAMOL VE**  
**SİPROFLOKSASİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**  
**( UZMANLIK TEZİ )**

**Dr.Levent ÖZCAN**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı**

**Yrd.Doç.Dr.Serkan YILMAZ**

**Anabilim Dalı Başkanı**

**Doç.Dr.Murat PEKDEMİR**

**2011**

**Etik Kurul Uygunluk Onayı**

**Tarih:24.12.2009 Sayı:KKA EK-1**

**Proje No:2010/1**

## **İÇİNDEKİLER DİZİNİ**

**Sayfa No**

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	
<b>2.1 İdrar Yolu Enfeksiyonları</b>	
<b>2.1.1. Etiyoloji</b>	<b>2</b>
<b>2.1.2. Patogenez</b>	<b>4</b>
<b>2.1.3. İdrar yolu enfeksiyonlarının sınıflaması</b>	<b>8</b>
<b>2.1.4. Tanı ve ayırıcı tanı</b>	<b>14</b>
<b>2.1.5. İdrar yolu enfeksiyonlarında tedavi</b>	<b>15</b>
<b>2.1.6. Prognoz</b>	<b>18</b>
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>20</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>23</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>25</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>29</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>30</b>
<b>8. SUMMARY</b>	<b>31</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>32</b>
<b>10. EKLER (ŞEKİL VE TABLOLAR)</b>	<b>38</b>

## **KISALTMALAR DİZİNİ**

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>CP</b>	Siprofloksasin
<b>FT</b>	Fosfomisin Trometamol
<b>TMP</b>	Trimetoprim
<b>SMZ</b>	Sulfametoksazol
<b>IDSA</b>	Infectious Diseases Society of America
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>VRE</b>	Vankomisine rezistan enterokok
<b>ESBL</b>	Geniş spektrumlu beta laktamaz

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hasta seçimi ve akışı	43
--------------------------------	----

## TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Akut Nonkomplike Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu olan 81 Kadın Hastanın Demografik ve Klinik Özellikleri	44
Tablo 2. Çalışma popülasyonunda yer alan 81 hastanın kontrol vizitlerinde elde edilen mikrobiyolojik kür sonuçları	45
Tablo 3. Çalışma popülasyonunda yer alan 81 hastanın kontrol vizitlerinde elde edilen klinik kür sonuçları	45

## **ÖNSÖZ**

Uzmanlık eğitimim süresince, hoşgörü ortamı içerisinde, geniş bilgi ve tecrübesinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız Sayın Doç. Dr. Murat PEKDEMİR'e, eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bize yön veren anabilim dalı hocalarımızdan Yrd. Doç. Dr. Serkan YILMAZ ve Yrd. Doç. Dr.Elif YAKA 'ya, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve diğer çalışanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

**Dr. Levent ÖZCAN**

**Nisan 2011**

## 1. GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Akut nonkomplike sistit kadınlarda en sık saptanan klinik formdur. Dizüri, pollaküri, urgency gibi şikâyetler ön planda olup bu hastaların %70' inde enfeksiyon mesane ve üretra mukozasının üst tabakaları ile sınırlıdır. Etiyolojide başlıca *E. Coli*, enterokoklar, *P.aeruginosa* ve *S.saprophyticus* görülmektedir. (1).Amerika Birleşik Devletleri(ABD)nde de idrar yolu enfeksiyonlarının kadınlarda sık görüldüğü bildirilmektedir(2).

Toplum kökenli nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonları en sık ampirik antibiyotik reçete edilen enfeksiyonlardır (3). Akut nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonlarında idrar kültürü istemeksizin ampirik antibiyotik başlanması kullanışlı, güvenilir ve bedel etkin bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (4). Bununla birlikte antibiyotiklere rezistan bakterilerce meydana getirilen enfeksiyonların artması ampirik antibiyotik reçete edilmesinde güçlükler yol açmaktadır (5). Klinik, mikrobiyolojik ve maliyet etkin aynı zamanda düşük yan etki profiline sahip ideal ajanın araştırılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Fosfomisin-trometamolün hasta uyumunu sağlayan tek doz kullanım özelliği, çocuklarda ve gebelerde de kullanılabilmesi bu özellikleriyle akut nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde ilk akla gelecek seçeneklerden biridir.

AMAÇ: Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi erişkin acil servisi'ne başvuran akut nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonlu kadın hastalarda fosfomisin'in etkinliğinin siprofloksasin ile karşılaştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonları

Pyüri ve klinik belirtiler ile beraber böbrekte, toplayıcı sistemde ve/veya mesanede bakteri bulunması, idrar yolu enfeksiyonu olarak adlandırılır. İdrar yolu enfeksiyonları kadınlar arasında en sık görülen enfeksiyonların başında gelmektedir (1). ABD’de idrar yolu enfeksiyonları yıllık en az bir milyon acil servis başvurusuna ve yüz bin hastane yatışına neden olmaktadır(2). Yıllık üriner enfeksiyon sayısı 150 milyon olarak tahmin edilmektedir (6). Çoğu sağlıklı kadınlarda bakteriyel sistit olarak görülmektedir. Kadınların %20-30' unda hayatlarında en az bir kez idrar yolu enfeksiyonu gelişmektedir (7). Ülkemizde yılda en az 5 milyon kadın sistit geçirmektedir (1).

İdrar yolu enfeksiyonları sadece alt idrar yolu veya hem alt hem de üst idrar yollarının inflamasyonudur. Sistit; dizüri, sık idrara çıkma, idrar yaparken zorlanma ve suprapubik hassasiyeti içeren bir terimdir. Bu belirtiler alt idrar yolu ile ilgili enfeksiyonlarda olur (8) . Tanı ve tedavi oldukça basit görülmesine karşın, idrar yolu enfeksiyonlarında pek çok farklı ve zaman zaman hatalı yaklaşımlar olabilmektedir.

#### 2.1.1 Etiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonlarından en sık sorumlu bakteriler *Enterobacteriaceae* grubundan enterik gram negatif bakterilerdir (1, 9). İdrar yolu enfeksiyonlarının %95’inden tek tür bakteri izole edilir. *Escherichia coli*, idrar yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %80' e neden olur. Özellikle genç kadınlarda ikinci sıklıkta etken *Staphylococcus spp'* dir (%5-%15). Altta yatan başka bir hastalığı olmayan hastalarda idrar yolu enfeksiyonlarının %90' nından fazlasında, etken *E.coli*, *S. saprophyticus* veya *Enterococcus 'dur*. Vajinal veya üretral mukozanın bu enterik bakterilerle kolonizasyonu enfeksiyonun sebeplerinden biridir (1, 10). Komplike enfeksiyonlarda *Pseudomonas aeruginosa*, diğer gram negatif çomaklar ve enterokokların sıklığı artmaktadır. Ancak *E. coli* hâkimiyeti sürer (7, 11). İdrar yolu enfeksiyonlarının küçük



bir oranında etkenler *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Proteus' dur*. Yaklaşık %1 ile %2 idrar yolu enfeksiyonlarında etkenler *Streptococcus* grup B ve nonenterococcal grup D *Streptococcus* gibi gram pozitif organizmalardır (9, 11). Buna karşılık gerek kadınlarda gerekse erkeklerde distal üretra ve deriyi, kadınlarda vajinayı sıkça kolonize eden *Staphylococcus epidermidis*, difteroidler, laktobasiller, *Gardnerella vaginalis* ve çeşitli anaeroplardır idrar yolu enfeksiyonu nedeni olmaz (1, 12).

Hastanede yatan hastaların florasında değişme olması nedeniyle *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas spp.*, stafilokok ve enterokok daha sık izole edilmektedir (7, 8, 13). Hastanede yatan kateterli hastalar arasında çapraz enfeksiyon olabilir. *Corynebacterium urealyticum* nozokomiyal patojen olarak önemlidir, özellikle immünsüpresif ve böbrek transplantlı hastalarda enfeksiyona yol açar. Nozokomiyal enfeksiyonların %40' ında orijin idrar yoludur. Çoğu üretral kateter ile ilişkilidir. Her yaşta ve her iki cinsten benzer oranlarda görülür (7, 14, 15, 16). Anaerobik organizmalar nadiren patojen olur.

Antimikrobiyal tedavi almış kateterli hastalarda funguslar (özellikle *Candida spp* ) enfeksiyona yol açar. Adenovirüsler kemik iliği nakli olmuş ve erkek çocuklarda hemorajik sistite neden olur (8). Yaşlı kadınlarda bakteriüri prevalansı %10-15 oranındadır (1). Gebelikte asemptomatik bakteriüri sıklığı %7' nin üzerindedir (7). 1-50 yaş arası erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığı %1' in altındadır (1, 7, 17). Genç yaşlarda idrar yolu enfeksiyonu insidansı kadınlarda yüksekken, 50 yaşın üzerinde kadın ve erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu insidansı benzerdir. Yaşı ilerledikçe prostat hipertrofisine bağlı parsiyel obstrüksiyon veya devamlı prostatit ile idrar yolu enfeksiyonu sıklığı artar (1,17).

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu ürolojik anormallikler, üretrada tıkanıklık veya instrumentasyona bağlıdır (7, 8, 11). Üriner sistemin yapısal anormalliklerine bağlı (örn: obstrüktif üropati, konjenital anomaliler, nörojenik mesane ve üriner sistemde fistül oluşması) tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve *Enterobacter spp.*,

enterokok ve stafilokoklara bağlı olarak artar. Yapısal anomalilere bağlı idrardan izole edilen multipl organizmalar artar (8, 11).

Kadınlarda akut nonkomplike sistitte sıkışma hissi, dizüri, pollaküri en belirgin yakınmalardır (1,15). %10 hastada suprapubik duyarlılık olup fizik muayenede başka bulgu saptanmaz. Ateş yüksekliği görülmez. Hastaların %75'inde enfeksiyon mesane ve üretral mukozayla sınırlıdır (1).

### **2.1.2 Patogenezi**

Bakteriler üriner sisteme üç mekanizma ile girerler. Bunlar asendan, hematojen ve lenfatik yayılım şeklidir. İnfeksiyonların %95' inden fazlası asendan yolla olur. Bakteriler üretradan idrar kesesine ulaşırlar, buradan da üreterlerden böbreklere ulaşarak piyelonefrite neden olurlar. Özellikle *E. Coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* üyeleri asendan yolla üriner sisteme ulaşırlar. Bu durum kadınlarda ve sonda uygulaması sırasında, kateter uygulanan hastalarda 3-4 ay içinde daha sık görülmektedir (1, 9).

Kadınlarda üretra daha kısadır böylece seksüel aktivite, üretral masaj ve özellikle kontrasepsiyon için spermid ve diyafram kullanılması vajinadaki üropatojenlerin kolonizasyonunu artırır (1,8). *E. coli'* nin vajinal epitele yapışmasını sağlar (8). Vajinal ve üretral mukozada kolonizasyon olması ile seksüel aktivite nedeniyle organizmalar üretradan mesaneye ulaşırlar (1, 11).

Üretral masaj ve miksiyon sırasında da perinedeki mikroorganizmalar kolaylıkla üretradan mesaneye ulaşırlar. Hamilelik de riski artırmaktadır. Hamile kadınların yaklaşık %4-10' unda, doğum sonrasında yaklaşık %25-30' unda bakteriüri gelişmektedir (7, 12). Postmenapozal kadınların %20' den fazlasında endojen flora ile idrar yolu enfeksiyonu gelişmektedir (7, 12). Menapoz sonrası kadınlarda östrojen eksikliği tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırlar. Vajinal pH'n değişmesinden dolayı koliform ve diğer üropatojenler laktobasillerle yer değiştirir (8).

Erkeklerde üretranın uzun olması ve prostat salgılarının koruyucu antibakteriyel etkisiyle enfeksiyon gelişme riski azalmaktadır (1,9). Genç erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu gelişmesi nadirdir. Homoseksüel aktivite, vajinal mukozası patojenik kolonizasyonlu partner ile beraberlik durumlarında risk artmaktadır. 50 yaşın üstündeki yaşlı erkeklerde prostat hastalıkları ile ilişkili olarak enfeksiyon riski artmaktadır. Kateterizasyon da idrar yolu enfeksiyon riskini artırmaktadır. Tek bir kateterizasyon da enfeksiyon oranı %5'in üzerindedir. Kondom kateter de erkeklerde enfeksiyona predispozisyon sağlar (7, 11). Kateter kalmaya devam ederse her gün için enfeksiyon riski %5 artmaktadır (7, 11). Konak savunma mekanizmalarında bozulmalar enfeksiyona yatkınlığı artırmaktadır. Nörojenik hastalıklar, üriner retansiyon ve obstrüksiyonda mesane tam olarak boşalamadığı için mesanede bakteriler çoğalmakta ve mukozayı invaze etmektedirler. Vesikoüretal reflü ve valf anomalileri de enfeksiyonun yayılmasında koruyucu bariyeri azaltmaktadır (7, 11, 12).

Üriner sistem enfeksiyonu geliştiğinde üropatojenler genellikle fekal floradan üropatojenle kolonize vajinadan üretraya girer; asendan yolla mesaneye ulaşır ve semptomları oluşturan konak cevabını ve çoğu vakada piyüriyi stimüle eder. Vajinal floranın üropatojenlerle kolonizasyonunun, çoğu üriner sistem enfeksiyonunda önde giden bir durum olduğu kabul edilir. Aranılan kolonize suşla enfekte eden suş her zaman aynı olmayabilir. Enfekte suşun bazı vakalarda üriner sistem enfeksiyonun başlangıcından kısa süre önce üretra veya vajende kolonize olduğu gösterilmiştir (7, 8, 15, 18).

Retrospektif ve prospektif çalışmaların pek çoğu seksüel ilişkinin kесе içine üropatojenleri iten mekanik bir etki olduğunu ve bu nedenle nonkomplike üriner sistem enfeksiyonlu kadınlar için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (8, 19). Seksüel ilişki sıklığı ve üriner sistem enfeksiyonu riski arasında da ilişkisi mevcuttur. Çok yoğun seksüel ilişki hikayesi olan kadınlarda, seksüel aktivitesi olmayanlara göre enfeksiyon riski 40 kat

daha fazla saptanmıştır. Başka bir prospektif çalışmada da 19 üriner sistem enfeksiyonlu kadının 15 'inde(%79) enfeksiyon ilişkisinin 12 saati içinde gelişmiştir (7, 8, 15, 19) .

Kontraseptif yöntem olarak diyafram kullanımı da bir kaç retrospektif çalışmada kadınlarda üriner sistem enfeksiyonu riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. Diyafram kullananlarda üriner sistem enfeksiyonlarının %66' sının diyafram kullanımı nedeniyle olduğu bildirilmiştir. Başka bir prospektif çalışmada da üriner sistem enfeksiyonu ve seksüel ilişki arasında yalnız spermid veya diyafram spermid kullanıldığı zaman güçlü bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada spermidlerin üropatojenik vajinal kolonizasyonu artırdığı ve ilişki sırasında mesaneye patojenlerin girişini kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (7, 8, 9, 15, 19). Vajinadaki pH, hem idrar hem mesane defans mekanizmaları gibi lokal değişikliklerin nonkomplike üriner sistem enfeksiyonundaki rolü tam olarak belirlenememiştir (7,8). Postkoital erken dönemde işemenin üriner sistem enfeksiyonuna karşı koruyucu etkileri olduğu ortaya çıkmış olmasına rağmen, masturbasyon, oral seks, çamaşırın tipi, alınan sıvı miktarı, hijyenik uygulamalar gibi diğer faktörlerin üriner sistem enfeksiyonu gelişme riski üzerine etkisi belirlenememiştir (8).

İdrar yolu enfeksiyonunda diğer majör yol, hematojen yoldur. *Staphylococcus aureus* gibi virülan organizmalarla ilişkili bakteriyemi veya endokardit gibi nedenlerle meydana gelen hematojen yayılım durumlarında görülebilmektedir. Bu yolla oluşan idrar yolu enfeksiyonu %5'ten azdır. Genelde fokal renal apselere neden olur (7,13). Bu yolla yayılan patojenler *Staph aureus*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.* ve *Mycobacterium tuberculosis*'tir. Bu patojenler vücudun başka bir yerinde enfeksiyon oluşturduktan sonra sekonder olarak idrar yolu enfeksiyonu oluşturmaktadırlar (1, 9, 14). Gram-negatif enterik bakterilerin kan yoluyla yayılarak pyelonefrit oluşturması nadirdir (8).

Lenfatik yolla da enfeksiyon meydana gelebilir. Üreterler ile böbrekler arasında lenfatik bağlantı olmasından dolayı mesanede basınç artışında lenfatik akımla

mikroorganizmalar doğrudan böbreklere ulaşır. Sonuçta, enfeksiyonun asendan yolla oluşu önemlidir.

İdrar yolu enfeksiyonunun patogeneğinde hem konağa, hem de bakteriye ait pek çok faktör rol oynamaktadır (5, 20). Patogeneğinde rol oynayan faktörler: Enfeksiyon gelişmesinde, konak faktörleri ve bakteriyel virülans faktörleri arasındaki dengenin bozulması önemlidir.

### **Konak faktörleri**

- \* Yüksek idrar osmolalitesi
- \* İdrarda üre ve organik asid düzeyinin artışı
- \* Düşük idrar pH'ı
- \* Tamm- Horsfall proteini
- \* Üromukoidler
- \* İdrarda glukoz artışı
- \* Çok dilüe idrar
- \* Prostatik antibakteriyel faktör
- \* Normal vajina florası
- \* Vajinada gram negatif enterik çomak kolonizasyonu
- \* Mesane musin tabakası
- \* İdrar akımı
- \* Üreterin peristaltik hareketleri
- \* Vezikoüreteral valf
- \* Lokal kompleman aktivitesi
- \* Lokal Ig A-Ig G antikor yanıtı
- \* Anti- aderan antikorlar
- \* T lenfosit aktivitesinde artış
- \* P1 kan grubu

## **Bakteriyel Faktörler**

Escherichia coli virulans faktörleri

\* E. coli antijenleri ( O, K, H )

\* Üroepitelyal hücrelere aderans Tip 1 fimbria - D - mannoz reseptörleri ( mannoza duyarlı)

P fimbria - Gal oc 1-4 Gal reseptörleri ( mannoza dirençli ), S fimbria - Sialik oc 2-3 Galaktoz reseptörleri ( mannoza dirençli )

\* Bakteriyel K kapsüler polisakkarid

\* Serumun bakterisid etkisine direnç

\* Hemolizin oluşturma

\* Aerobaktin oluşturma

\* Olası diğer faktörler

. İdrarda bakteri çoğalma zamanı

. Bakteriyel üreteroplejik faktör ( BUF )

. Kolisin V oluşturma, Salisin fermantasyonu (1)

### **2.1.3 İdrar yolu enfeksiyonlarının sınıflaması**

İdrar yolu enfeksiyonu genel bir terimdir. Etkili tedavi için daha ayrıntılı sınıflandırma yapılmıştır. Anatomik bölgeye göre idrar yolu enfeksiyonu alt idrar yolu enfeksiyonu ve üst idrar yolu enfeksiyonu olarak ikiye ayrılır. Alt idrar yolu hastalıkları sistiti-mesane mukozasının yüzeysel enfeksiyonudur- içerir.

Üretrit ise üretranın inflamasyonudur. Genellikle seksüel transmisyon enfeksiyona neden olur. Prostatit akut veya kronik olabilir, epididimit genelde prostatite sekonder olarak gelişen sık olmayan bir enfeksiyondur. Üst idrar yolu hastalıkları akut pyelonefrit-renal parankim enfeksiyonudur- ve kronik pyelonefriti-böbreğin diffuz interstisyel inflamasyonu ile karakterizedir- içerir. Subklinik pyelonefrit ise arada bir tekrarlayan enfeksiyondur (7,8, 12).

İdrar yolu enfeksiyonu nonkomplike veya komplike olarak da kategorize edilir. Akut nonkomplike idrar yolu enfeksiyonları tedavi başarısızlığı ile sonlanabilecek belirli bir risk faktörü olmayan sağlıklı kişilerdeki sistit ve pyelonefriti içerir. Bu enfeksiyonların çoğu kadınlarda görülür. Nonkomplike ve komplike idrar yolu enfeksiyonlarının ayırımı, pre ve post tedavi değerlendirmesi, tedavinin süresi ve üriner sistem değerlendirilmesini dikkate alan uygulamalar nedeniyle oldukça önemlidir. Nonkomplike idrar yolu enfeksiyonu sistit; hamile olmayan yetişkin kadınlarda, yapısal veya nörolojik disfonksiyonu olmayanlarda olur. Bu grubun büyük bir bölümü antibiyotik tedavisine cevap verir. Komplike idrar yolu enfeksiyonlarında üriner sistemde yapısal ve fonksiyonel anomali (kateter kullanımı ve taş, stenoz, striktür vs.) vardır. Bu enfeksiyonlar daha zor tedavi edilir. Mesane veya diğer bölgelerdeki enfeksiyonları içerir. Genel olarak çocuklarda, erkeklerde, hamile kadınlarda ve hastanede yatan hastalarda görülür. Komplike idrar yolu enfeksiyonları yapısal ve nörolojik anomalilerle ilişkili enfeksiyonları içerir (7, 21). Akut başlangıçlı üriner sistem enfeksiyonu semptomu olan bir kişide enfeksiyonun komplike olup olmadığını ayırmak zor olabilir. Yine de sessiz bir renal enfeksiyon veya komplike idrar yolu enfeksiyonunu gösteren bir kaç faktör belirlenmiştir. Genç, seksüel olarak aktif, gebe olmayan, ani başlayan dizüri, sık ve zorlu idrar yapan, enstrümantasyon uygulanmayan, antibiyotik tedavisi görmeme ve genitoüriner sistem hastalığı hikayesi olmayan hastalar nonkomplike sistit veya pyelonefrit olarak kabul edilir (7, 8, 22, 23).

**İdrar yolu enfeksiyonları beş gruba ayrılır :**

- 1- Akut nonkomplike sistit ( kadınlarda)
- 2- Akut nonkomplike pyelonefrit ( kadınlarda)
- 3- Komplike idrar yolu enfeksiyonu ve erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu
- 4- Asemptomatik bakteriüri
- 5- Yineleyen idrar yolu enfeksiyonları (1)

### 2.1.3.1 Akut nonkomplike sistit (kadınlarda):

Nonkomplike enfeksiyonlar idrar yolu enfeksiyonlarının büyük bir bölümünü oluşturur. Sağlıklı bireylerde çoğunluğu kadınların oluşturduğu, herhangi bir risk faktörlerinin olmadığı (idrara yolunda yapısal veya fonksiyonel anormallikler, tedavi başarısızlığı veya enfeksiyon riskini artıran altta yatan hastalıklar) enfeksiyonlardır (1, 8, 11).

Etiyolojik spektrum: Yaklaşık %70-95' inde patojen *Escherichia coli* ve olguların %5' inden fazlasında *Staphylococcus spp'* dur. Nadiren, diğer *Enterobacteriaceae' lar*, *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella spp.* veya enterokok ta izole edilmiştir. Semptomatik hastaların %10-15' inde bakteriüri rutin metodlarla belirlenmeyebilir (1, 28).

Akut sistitte, başlıca yakınmalar; sık idrara çıkma, idrar yaparken ağrı, yanma, sıkışma hissi ve suprapubik bölgede ağrıdır (1, 15). Dizüri en belirgin semptomdur (1, 11). Sistitli kadınların %40' ında hematüri vardır (11). Bu hastaların %70' inde enfeksiyon, mesane veya üretra mukozasının üst tabakaları ile sınırlıdır. Geri kalan %30' unda gizli bir böbrek enfeksiyonu vardır. İdrar analizinde pyüri veya lökosit esterazı pozitif ise idrar kültürüne ihtiyaç yoktur. Kısa süreli antibiyotik tedavisi verildikten sonra, yukarıda yapılan testler negatif olsa bile, semptomların devam etmesi veya tekrarlaması durumunda idrar analizi ve idrar kültürü yapılmalıdır (1, 11). Semptomları en az 7 günden uzun süre devam eden veya yakında geçirilmiş bir idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan ve sosyoekonomik düzeyi düşük hastalarda pyelonefrit riski yüksektir (1,12).

Hastada karakteristik idrar yolu enfeksiyonu semptomları yoksa, orta akım idrarı ve kateterle alınan idrar örneği ile kültür yapılmalıdır (11). İdrar analizinde, dipstik metodu kullanılarak, kırmızı ve beyaz küre hücrelerini içerdiğinde nitrit reaksiyonu rutin teşhisde kullanılabilir (11).



### **2.1.3.2 Akut Nonkomplike Pyelonefrit (Kadınlarda):**

Böbrek parankiminin bakteriyel bir enfeksiyonudur. Böğür ağrısı, mide bulantısı, kusma, ateş ( $>38^0$  C) veya kostovertebral aç hassasiyeti vardır. Beraberinde sistit semptomları (dizüri ve sık idrara çıkma v.s.) da bulunabilir. Ateş ve böğür ağrısı, pyelonefrit göstergesi olduğu gibi, alt ve üst idrar yolu enfeksiyonlarının ayırımında yardımcı bulgulardır (1,12).

Akut nonkomplike bir pyelonefrit hafif seyirli olabileceği gibi, gram negatif bir sepsisin tüm belirtilerini gösterebilir. Multipl organ sistemi disfonksiyonunu içeren sepsis sendromu ile veya şok ve renal yetmezlikle ilgili komplike durumlarda olabilir (1,12). Akut nonkomplike pyelonefritte sistitten farklı olarak lökositoz, sedimentasyon yüksekliği ve CRP pozitifliği saptanır. Pyelonefrit tanısında klinik bulgular yanında idrar tetkiki de esas tanı yöntemidir. İdrarda pyüri, idrar kültüründe üreme ve klinik bulgular pyelonefrit tanısı koydurur. Üriner USG, CT gibi radyolojik inceleme yöntemlerinin tedaviye yanıtız ve/veya komplike olgularda yapılması gereklidir (1, 12).

Üst üriner sistemde, USG ve direkt grafilerle idrar yolu obstrüksiyonu ve böbrek taşı saptanır. Bunlara ek olarak ekskretuar ürogram veya CT ile hastalarda tedaviden 72 saat sonra halen ateş devam ediyorsa, daha ileri komplike faktörler olarak renal ve perinefritik apseler tespit edilir (8,11).

Pyelonefritli hastalarda ampirik olarak başlanan tedavi, kültür sonuçlarına göre tekrar değerlendirilmeli ve minimum 14 gün sürmelidir (1,12). Tüm pyelonefritli kadınlarda semptomlar iki hafta içinde tekrarlırsa, tekrar idrar kültürü alınmalı, antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalı, hasta üriner sistemle ilgili anomaliler için ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (1, 8, 11).

### 2.13.3 Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Erkeklerde İdrar Yolu Enfeksiyonu:

Erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu genellikle komplikedir (11). Yenidoğan, infant ve yaşlı hastalarda ürolojik anomaliler, mesane çıkışında tıkanıklık ve enstrümantasyon sonucu olur (8,11). Erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu genellikle prostat hipertrofisi sonucu parsiyel obstrüksiyon veya devam eden prostatit sonucu olur (7,8). Hemen daima böbreğin bakteriyel invazyonun yanı sıra immünsüpresyon da eşlik eder. Sağlıklı 15-50 yaş arası erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu nadiren görülür. Adolesan ve yetişkin erkeklerdeki pyelonefritte her zaman komplike edici bir faktör vardır (8,11). Bu grupta en sık etken *E. coli* ve diğer *enterobacteriaceae* türleridir. Yaşlı erkeklerde sıklıkla *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas* ve *Enterococcus* etkendir (8, 11).

Akut pyelonefrit veya akut prostatitli erkeklerin yaklaşık %20' sinde gram negatif bakteriyemi olur. Yineleyen idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda veya erken dönemde rölaps görülen hastalarda yapısal anormallikler veya kronik bakteriyel prostatit mevcuttur (7). Aktif homoseksüel, sünnetsiz veya vajinal *E. coli* kolonizasyonlu partneri bulunan erkeklerde sistit- üretrit semptomları ve üretral akıntı ile kendini gösteren nonkomplike alt idrar yolu enfeksiyonu olabileceğinden söz edilmektedir. Erkekler en az yedi gün antibiyotik tedavisine alınmalıdır (1, 11).

Genel olarak komplike idrar yolu enfeksiyonlarındaki risk faktörleri:

- 1- Erkek cinsiyet
- 2- Yaşlılık
- 3- Hastaneden infeksiyon alınması
- 4- Hamilelik
- 5- İdrar yolu kateteri kullanılması
- 6- Mesanede residüel idrar kalması (> 100 ml)

7- İdrar yolunun fonksiyonel ve anatomik anormallikleri (obstrüktif üropati; taş, veziko-üretal reflü)

8- Yetersiz antimikrobiyal kullanımı

9- Semptomların yedi günden fazla sürmesi

10- Diabetes Mellitus

11- İmmünsüpresyon ( böbrek transplantasyonu )

12- Ürolojik endoskopi (8,12)

#### **2.1.3.4 Asemptomatik bakteriüri:**

Semptomu olmayan hastalarda görülen pyüri ve bakteriüri ( $>10^5$  cfu / ml üropatojen ) olup, hastanın 24 saat arayla alınan iki idrar kültüründe,  $10^5$  cfu / ml aynı üropatojen bakterinin üremesiyle tanı konulur (1, 8). Asemptomatik bakteriüri hamile olmayan hastalarda, teşhis ve tedavi açısından önemlidir. Enfeksiyon gelişmesi için potansiyel veya sekonder komplikasyonlara sebep olacağı için iyi tanımlanmalıdır (7, 8). Bu hasta popülasyonunda; kateterizasyon, idrar yolundaki anormallikler, konjenital polikistik ve medüller sünger böbrek veya böbrekte obstrüksiyon, papiller nekroz sonucu böbreğin nonfonksiyonel segmentlerinin olması, idrar yollarının enstrümantasyon veya manipülasyonunda bakteriüri ortaya çıkabilir. Bunlar antibiyotik tedavisinden fayda görürler. Diabet, gebe olanlar, mekanik protezleri olanlar (kalp kapakları, eklemlerde, prostetik damar greftleri), immünsüpresyon (kortikosteroid veya kemoterapi ile) ve renal transplantasyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisi verilmelidir (7, 8).

#### **2.1.3.5 Yineleyen idrar yolu enfeksiyonları:**

Tekrarlayan enfeksiyonlar sistitli genç kadınların yaklaşık %20'sinde gelişir (7). Antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasından sonraki 1-2 hafta içinde ve bir önceki epizottan sorumlu bakteriye bağlı olarak ortaya çıkarsa rölaps (nüks) , ilk altı ay içinde ve yeni bir bakteri ile ortaya çıkarsa reenfeksiyon olarak adlandırılır. Rölaps, çoğu kez renal tutulum

veya kronik prostatitin ya da komplike eden bir faktörün eşlik ettiğini düşündürür (1, 8, 11). Hastaların çoğunda tekrarlayan enfeksiyonlar aylar sonra olur. Nadiren de, devam eden enfekte odak sonucu tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları olur (7). Tekrarlama durumunda idrar kültürü alınmalıdır. Hastalar diyafram ve spermisid kullanıyorlarsa korunma yöntemleri değiştirilmelidir.

#### **2.1.4 Tanı ve ayırıcı tanı**

Tanıda anamnez, fizik muayene, idrar kültürü ve idrar sedimentinde pyüri saptanması önemlidir. Anamnezde idrar yolunu komplike edici bir faktörün olup olmadığı araştırılmalı, kadınlara ayrıca genital akıntılarının olup olmadığı sorulmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonu düşünülen hastalara mutlaka fizik muayene yapılmalı, sedimentasyon, lökosit ve CRP tayini yapılmalıdır.

Bir hastaya idrar yolu enfeksiyonu tanısı koyabilmek için üç parametreye gereksinim vardır (1, 8):

- 1- İdrar yolu enfeksiyonuna ait klinik belirti ve bulgular
- 2-İdrar yolunun bakteriyel invazyonuna karşı ortaya çıkan inflamatuvar yanıt (pyüri v.b./nötropenik hastalar dışında)
- 3- İdrar kültüründe bakteri üremesi (1, 12)

Tedavi sonrası idrar kültürü, üst üriner sistem enfeksiyonu düşünülen veya komplike edici bir faktörü bulunan hastalarda önerilir. Nonkomplike sistitli kadınlarda kültür sıklıkla yapılmaz. Çünkü genellikle hasta iyileştikten veya semptomları yatıştıktan sonra sonuçlanır. Bir çalışmadaki tedavi öncesi idrar kültürü tedavi maliyetini %39 artırırken, semptomların süresini yalnızca %10 azaltmıştır. Bu nedenle pyüri, hematüri ve bakteriüri saptanan ve klinik olarak nonkomplike sistit düşünülen kadınlarda tedavi öncesi kültür önerilmez. Ama üriner sistem enfeksiyonu için karakteristik semptom ve bulguları olmayan hastalarda kültür önerilir (5, 25, 26).

Üç parametrenin de birlikte olması durumunda ise gerçek semptomatik idrar yolu enfeksiyonu söz konusudur ve tedavi gerektirir. İdrar örneği, 2000 / devir / dk, 5 dakika santrifüj edilerek, sediment büyük büyütme (x40) ile incelendiğinde; her sahada 5-10' dan fazla lökosit görülmesi pyüri karşılığıdır. Bu yöntemin standardizasyonu oldukça güçtür. En iyi ve Standard yöntem, taze santrifüj edilmemiş idrarda kamarada lökosit sayımıdır. Milimetreküpte 10 veya daha fazla lökosit pyüriyi gösterir. Benzer, fakat sayım yapılamayan bir yöntem, taze santrifüj edilmemiş idrarın lam- lamel arası incelemesidir. Her sahada en az bir lökosit görülmesi pyüri karşılığıdır. Lökosit esteraz testi de pyüri saptanmasında oldukça duyarlı ve özgül bir yöntemdir (1, 8). İdrarda bakteri bulunması bakteriüri olarak adlandırılır. İdrarın mL'sinde  $>10^5$  koloni oluşturan bakteri üremesi anlamlı olarak kabul edilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu semptomları ve pyürisi olan bir hastadan elde edilmiş orta akım idrarının mL'sinde saf kültür halinde üreyen  $10^3$  kadar *E. coli* veya *Staphylococcus spp* kolonisi bile idrar yolu enfeksiyonu göstergesi olarak kabul edilmektedir (1, 9).

İdrar kültüründe hiçbir üreme olmamasına veya mL' de  $10^3$  den az bakteri üremesine karşın, pyürinin olması durumu steril pyüri olarak adlandırılır. İdrar yolu enfeksiyonu semptomları olmaksızın steril pyüri, *Mycoplasma* ve üretritlerine, üriner tüberküloza, vajinit ve diğer genital sistem enfeksiyonlarına, interstisyel sistite ve diğer pek çok nedene bağlı olarak görülebilir (1, 8).

### **2.1.5 İdrar yolu enfeksiyonlarında tedavi**

Gram-negatif bakterilere etkili tüm antimikrobik ajanlar akut nonkomplike sistitli kadınlarda kullanılabilir. Kısa süreli antimikrobiyal tedavi yüksek düzeyde etkilidir. Böylece maliyette azalmaya neden olduğu gibi, yan etkiye bağlı şikayetlerde de azalmaya neden olur. Tek doz tedavi, aynı antibiyotikle uzun süreli tedaviye göre daha az etkilidir. Çoğu antibiyotik üç gün süreli verilmelidir. Basit sistitlerde kabul edilen tedavi süresi üç gündür. Uzun süreli tedavide yan etkilerin görülme oranı yüksektir. Tedavi süresi tek dozda üç gün veya yedi

gündür (1, 8, 27). Tek doz tedavide tekrarlama oranında artma vardır ve ancak birkaç künden sonra enfeksiyon ortadan kalkar (11).

1- Trimetoprim(TMP)/Sulfametoksazol(SMZ) en çok çalışılan ilaçtır. TMP ile eşit etkili ilaçtır. Ampirik tedavide üç günlük TMP (veya TMP/SMZ) ile tedavi yapılmaktadır. Ancak üropatojenlerin TMP'e direnç oranları < % 10 –20 arasında ise ampirik tedavide ilk tercih SMZ olmalıdır (11).

2- Siprofloksasin sentetik bir florokinolon derivesidir ve bakterisid bir etkiye sahiptir. Enterobakteriler bütünüyle siprofloksasine duyarlıdır. Bakterisid etkisi çabuk olup uzun sürelidir. Rezistan gelişimi nadirdir. Etki mekanizması bakteri DNA'sını süperheliks kıvrımında tutan DNA giraz enzimini inhibe etmesidir. H. influenzae, K. pneumoniae gibi diğer gram negatif patojenler de aynı derecede hassastır. Oportünistik nozokomiyal enfeksiyonlara sebep olan Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter spp de duyarlıdır. Siprofloksasin gram (+) patojenlere karşı da etkilidir. S. pneumoniae ve S. Faecalis'e ise orta derece aktivitesi vardır. Anaerobik organizmaların çoğu duyarlı değildir. Ancak siprofloksasinin C. trachomatis, Gardnerella vaginalis ve Mycobacterium avium/intracellulareye karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Aminoglikozidler, beta-laktam antibiyotikleri, tetrasiklinler ve folik asit antagonistleri ile çapraz rezistans göstermez. Verilen üç günlük rejimlerde, fluorokinolonlar (siprofloksasin, fleroksasin, norfloksasin ve ofloksasin) TMP/SMZ' ye eşit etkinlik gösterirler. Florokinolonların TMP ve TMP/SMZ' e göre daha geniş spektrumu vardır. Bu ajanların %90' dan fazlası bakteriüriyi eradike etmektedir (11).

3- Beta-laktam grubu antibiyotikler daha az etkilidir. 2. ve 3. Kuşak oral sefalosporinler veya aminopenisilinlerle kombine beta laktamaz inhibitörleri üzerinde geniş yeterli çalışma yapılmamıştır. Sadece bir büyük çalışmada pivmesilinam ile bakteriyel eradikasyon oranının artmış olduğu, fakat yüksek oranda da tekrarlama olduğu gösterilmiştir

(Üç günlük yapılan tedavinin, yedi günlük tedavi ile karşılaştırıldığında). Böylece pivmesilinam verildiğinde yedi gün tedavi uygulanmalıdır (11).

4- Nitrofurantoin üzerinde daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Tedavi yedi gün verilecekse ve akut nonkomplike sistitin kısa dönemli tedavisi için uygun olabilir (11).

5- *S. saprophyticus*' un sebep olduğu sistitlerde yedi gün veya daha fazla süreli tedavi gereklidir (11).

6- Fosfomisin-trometamol tek doz tedavide alternatif olarak kullanılabilir. Standart tedavide TMP, TMP/ SMZ veya flurokinolonlardan biri üç günlük tedavi rejiminde kullanılır (11). Fosfomisin-trometamin geniş spektrumlu antibakteriyel aktivitesi olan fosfonik asit bileşiğidir (28). *Streptomyces spp.* kültürlerinden ilk izole edildiğinde fosfonomisin olarak adlandırılmıştır (24, 28, 29, 30). Sitoplazmik bir enzim olan pirüvil transferazı inhibe ederek, bakteri hücre duvar sentezinin ilk basamağında bakterisidal etki gösterir. Önceleri yalnızca Ca ve Na tuzları olarak elde edilebiliyordu ancak, günümüzde trometamin tuzu olarak elde edilmektedir. Bu da suda çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını belirgin şekilde artırmıştır (28, 31). Bu trometamin tuzu tedavi olarak akut nonkomplike üriner sistem enfeksiyonunda uygun hale gelmiştir. Antibakteriyel etkinliğini bakteri hücre duvarı sentezini engelleyerek gösterir. Enol pirüvil transferazı özgün olarak baskılayan özel etki mekanizması nedeni ile diğer antibiyotikler ile muhtemelen sinerjizma gösterir. (in vitro amoksisilin, sefalekssin, pipedimik asit, ve aztreonam) Antibakteriyel spektrumu, *E. coli*, *Citrobacter* türleri, *Klebsiella* ve *Proteus* türleri, *Staphylococcus* türleri, *Salmonella*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa* ve *Serratia* gibi gram negatif ve pozitif bir çok bakteriyi içermektedir. İndol pozitif proteuslar orta derece duyarlı ya da dirençlidirler. Ayrıca fosfomisin-trometamol bakterinin in vitro koşullarda üriner sistem epiteline yapışmasını engeller.

Bakterilerin fosfomisine direnç mekanizması ya plazmide ya da kromozoma bağlıdır. Kromozomal mutasyonlar, fosfomisin transport mekanizmalarını ya L- alfa- gliserofosfat ya

da heksozfosfat transport sistemini etkileyerek değiştirebilir. Çoğu kromozoma bağlı mutasyonlarda fosfomisin her iki transport sistemindeki bozukluğa bağlı olarak alımında azalma ile sonuçlanır (28). Fosfomisinde plazmide bağlı direnç katalitik bir konjugasyonla sonuçlanır. Plazmide bağlı direnç coğrafik bölgeye ve bakteri türleri arasında yayılım gösterir. İn- vitro çalışmalarda fosfomisine dirençli mutant sayısı bakteri çeşitine göre değişmekle birlikte  $10^6 - 10^9$  arasında değişmektedir (28).

Tek doz oral fosfomisin alımından sonra ortalama plazma konsantrasyonu 22- 32 mg / L'ye 2-2,5 saat arasında ulaşmaktadır. Tek doz 3 g oral fosfomisin-trometamol' un oral biyoyararlanımı %32-41 oranındadır (28 , 30, 31, 32).

Böbrekler, mesane duvarı ve seminal veziküllere fosfomisin dağılımı olmaktadır. İlaç plasental bariyeri de geçmektedir. Fosfomisin metabolize olmadığı için glomerüler filtrasyon yoluyla böbreklerden değişmeden atılır. Dozunun %0,5' inden azı safra yoluyla elimine edilmekte ve safra konsantrasyonu serumun yaklaşık %20'sine ulaşmaktadır (28,29,31). Fosfomisin-trometamol oral alındığında iyi tolere edilir. Tedavi ile ilişkili yan etkileri %1'den az olarak bildirilmiştir (28).

GİS fonksiyon bozukluğu en sık bildirilen şikayetler arasındadır (zellikle diare). Diğer yan etkileri, güçsüzlük, baş ağrısı ve vajinittir. Genel yan etkiler ilaç kesildikten sonra 1-2 gün içinde yatışır (22, 28, 32, 33). Daha ciddi yan etkileri oldukça nadirdir. Bunlarda anjioödem, aplastik anemi, astımın alevlenmesi, kolestatik sarılık, hepatik nekroz ve toksik megakolondur. Bir hastada fosfomisin-trometamol tedavisi ile ilişkili unilaterale optik nörit bildirilmiştir. Fetal toksisitesi tek doz tedavi ile gebe kadınlarda bildirilmemiştir. ABD' de gebelik kategorisi B' dir (22, 28, 32, 33).

### **2.1.6 Prognoz**

Bir kez idrar yolu enfeksiyonu geçiren genç kadınlarda %50' sinde enfeksiyon yinelemektedir. Asemptomatik bakteririli hamile kadınlarda %20-40' ında pyelonefrit



gelişmektedir. Asemptomatik bakteriüri tedavisinde pyelonefrit gelişme riski düşer. Hamilelikte bakteriüri, düşük doğum ağırlıklı (< 2500 g) bebek doğurma, gestasyonel yaşın azalması (< 37 hafta) ve neonatal mortaliteye neden olmaktadır (1, 8, 11).

Kadınlarda devam eden enfeksiyonun tedavi edilmemesi veya doku invazyonunun olması sonucu prematüre infant doğum riski artar (11). Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları, veziköüretal reflünün de katkısı ile kronik böbrek yetmezliğine yol açar. İnfant ve küçük çocuklarda idrar yolu enfeksiyonunun olması atipik bir durumdur (1).

### **3. MATERYAL VE METOT**

Bu randomize, tek kör, prospektif çalışma 15.07.2009 – 14.07.2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi erişkin acil servisi'nde gerçekleştirildi. Etik kurul onayı 24.12.2009 tarih, KKAEK-1 sayı ve 2010/1 proje no ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan alındı.

#### **Hasta Seçimi:**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi erişkin acil servisine başvuran ve komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonu tespit edilen 18-65 yaş arası kadın hastalardan, dahil edilme kriterlerine sahip olanlar, dışlama kriterleri bulunmayanlar ve çalışmaya katılmayı kabul edenler çalışmaya alındı.

Erişkin acil servise 72 saatten daha kısa süreli dizüri, pollakiüri, urgency gibi semptomlardan en az biri ile başvuran hastalar çalışmayı katılmayı kabul etmeleri durumunda takibe alındı. Bu hastalardan alınan idrar kültürlerinde anlamlı üreme ( $10^5$  ve daha fazla koloni üremesi) olması durumunda hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri: Yan ağrısı,  $38.5^{\circ}\text{C}$  den yüksek ateş varlığı, kostovertebral açığı hassasiyeti olan hastalar, erkek hastalar, bilinen kalkül veya enfeksiyona zemin hazırlayabilecek üriner sistem anomalisi olanlar, sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar (yılda üç veya daha fazla), iki hafta öncesine dek sistemik antibiyotik ve steroid kullanan hastalar, immun baskılı bireyler (intravenöz ilaç bağımlıları, kronik karaciğer yetmezliği olanlar, renal yetmezliği olanlar, malignitesi olan hastalar, HIV enfeksiyonu olanlar) ve çalışmada kullanılan ajanlara bilinen alerjisi olanlar, gebe ve laktasyondaki kadınlar çalışmaya dahil edilmedi.

#### **Verilerin Toplanması:**

Acil servise başvuran hastalar daha önce araştırma konusunda bilgilendirilmiş acil tıp asistanları tarafından değerlendirildikten sonra kayıtları "Hasta Kabul Formu'na" alındı.

Hastalar rasgele sayılar tablosuna göre randomize edilerek bir grup hasta fosfomisin-trometamol, diğler grup siprofloksasin aldı. Daha sonra formlara kùltür ve antibiyogram duyarlılık sonuçları kaydedildi. Çalışmaya alınan ve kùltür kontrol vizitine çağrılan hastalara klinik durumları ile ilgili sorular soruldu ve olgu rapor formunun diğler bir bölümü olan “Hasta Kontrol Formu” dolduruldu. Bu hastalardan kontrol idrar kùltürü örneği gönderildi. Bu idrar kùltürünün sonuçları ilk kùltür sonuçları ile karşılaştırılarak mikrobiyolojik kür değerlendirildi. Formlar daha sonra sorumlu araştırmacıda toplanarak Medcalc Turkey (versiyon 11.5.1) istatistiksel analiz programı ile istatistiksel analiz ve yorumlanmak üzere kaydedildi.

### **İdrar Kùltürü Prosedürü:**

20 mL’lik standart steril idrar kaplarına gerekli temizlik hastaya anlatıldıktan sonra orta akım idrar örneği toplandı. İdrar örneği alım şekli hastaya hem anlatıldı hem de uygulama basamaklarını içeren bir form işlem sırasında rehber olması amacıyla hastaya verildi. Alınan örneklere tam idrar tahlili yapıldı ve kùltüre alındı. Elde edilen kùltürlerde  $10^5$  ve daha fazla koloni üremesi olan hastalar kontrol viziti ve idrar tahlili için çağrıldı.

Hastalardan periüretal temizlik sonrası standart steril idrar kaplarına alınan orta akım idrar örneklerine mikrobiyolojik inceleme yapıldı. İdrar örneklerinde boyasız direkt mikroskopik inceleme ile  $mm^3$ ’teki lökosit sayısı belirlendi. İdrar örnekleri standart ölçekli öze kullanılarak %5 koyun kanlı agar (bioMérieux, Fransa) ve EMB (eozin metilen mavisi) agar (Oxoid, İngiltere)’a kantitatif olarak ekildi ve kùltürler 18-24 saat  $37^0C$ ’de aerop koşullarda enkübasyondan sonra değerlendirildi. Üreyen bakterilerin tanımlamasında koloni görünümleri, laktoz fermantasyonu, oksidaz ve katalaz testlerinin yanısıra Vitek2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sisteminden yararlanıldı. Kùltürlerinde 24 saat içinde  $\geq 10^5$  koloni/mL üremesi olan hastalar çalışmaya alındı.

### **Değerlendirilme Kriterleri:**

Kültürlerden etken olarak soyutlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Mueller-Hinton agar(Oxoid, İngiltere)'da Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelendi. Duyarlılık testlerinin değerlendirilmesi CLSI (Clinical and Laboratory Standart Institute) kriterleri doğrultusunda yapıldı. Kontrol kökeni olarak Escherichia coli ATTC 25922 kullanıldı. Kültüründe  $\geq 10^5$  koloni/mL üreme saptanan hastalardan sekiz ila onuncu gün kontrol kültürü alındı. Kontrol kültüründe üreme olmaması bakterinin antibiyotiğe duyarlı olduğu şeklinde değerlendirildi, aynı mikroorganizmanın tekrar üremesi ise bakteriyel eradikasyon başarısızlığı olarak kabul edildi.

Çalışmanın 0. gününde hastanın idrar tahlili yapılarak idrar kültürü alındı. İdrar kültürlerinde  $10^5$  koloni/ml üreme tespit edilen hastalar aranarak 8-10. günler arasında erişkin acil servise kontrol vizitine çağrıldı. Bu vizitte kontrol kültürleri alınan hastalara ilaç kullanımı, semptomlar ve yan etkilere yönelik sorular yöneltilerek klinik kür, tedavi öncesi ve kontrol vizitinde alınan kültür sonuçları değerlendirilerek mikrobiyolojik kür değerlendirildi.

### **Verilerin Analizi:**

Hastalardan toplanan veriler istatistik paket programı ile değerlendirilerek, temel (ortalama, standart sapma vs..) ve ileri (parametrik ve nonparametrik testler) istatistiksel analiz yapıldı.

$p < 0.05$  anlamlı kabul edildi, Kategorik değişkenler ve ilaç verilen tüm hastalarda klinik etkinlik ve yan etki düzeyleri ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Bakteriyolojik etkinlik, geliş ve kontrol idrar kültürlerinin tekrarlayan ölçümleri arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Hasta seçimi ve akışı şekil 1. de özetlenmiştir. Acil servise 72 saatten daha kısa süreli dizüri, pollakiüri, urgency gibi şikâyetlerden en az biri ile başvuran 158 hasta çalışmaya kabul amacıyla değerlendirildi. 85 hastaya siprofloksasin, 73 hastaya fosfomisin-trometamol verildi. Yüzellisekiz hastanın tamamından ilk idrar kültürü örneği alındı. Beş hastanın idrar kültürü sonuçlarına dipslaytların kuruması, kırılması ve kaybolması gibi nedenlerle ulaşılamaması sonucu çalışma dışı bırakıldı. Onüç hastanın numuneleri kontaminasyon düşündüren  $> 10^5$  cfu/mL yoğunluğunda üç ve daha fazla bakteri türü içermesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Yedi hasta kontrol vizitine gelmedi ve kontrol idrar kültürü örneği alınamadı. Kalan 138 hastanın 81'inde idrar kültürlerinde üreme oldu. Bu hastaların 41'i siprofloksasin, 40'ı fosfomisin-trometamol ile tedavi edilen grupta idi.

Her iki tedavi grubu yaş, başvuru şikâyetleri ve geliş fizik muayene bulguları açısından homojendi (Tablo 1). Tüm çalışma popülasyonunda ortalama yaş  $30 \pm 12$  idi. Siprofloksasin (CP) grubunda ortalama yaş  $33 \pm 12$ , fosfomisin-trometamol (FT) grubunda ise  $28 \pm 10$  idi.

Hastaların ilk vizitlerinde alınan idrar kültürü örneklerinde 79 hastada tek bakteri türü, 2 hastada iki bakteri üremesi oldu (E. coli-Staf. spp ve E. coli-Enterococcus faecalis). İzole edilen bakteriler sıklık sırasına göre şu şekildeydi: E. coli 50 (%61,3), Strep. agalactiae 18 (%22,5), Staf. spp 3 (%3,8), Proteus mirabilis 3 (%3,8), E. faecalis 6 (%7,5), Kleb. pneumoniae 1 (%1,3).

Hastaların 8-10.gün kontrol vizitlerinde alınan idrar kültürü örneklerinde CP grubundaki hastaların 27/41'inde (%65,8), FT grubundaki hastaların 32/40'ında (%80) üreme olmadı (Tablo 2). Mikrobiyolojik kür açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $\chi^2$ : 0,1591, df: 1, P=0,207).

CP grubunda 12/41 (%29,2), FT grubunda 8/40 (%20) hastada persistan enfeksiyon bulundu. Persistan enfeksiyon yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $\chi^2$ : 0,466, df: 1, P=0,495). Persistan enfeksiyon olarak yorumlanan 20 kültürün 14'ünde (%70) E. coliye karşı direnç görüldü. Direnç CP grubunda 7/26 (%27), FT grubunda 7/24'dü (%29). Tüm E. coli üreyen kültürlerin 14'ünde (%28) persistan enfeksiyon bulundu. CP grubunda iki hastada bir başka bakteri üremesi oldu. FT grubunda reenfeksiyon olmadı. Kontrol vizitinde elde edilen idrar kültürü örneklerinde üreme olan ve persistan enfeksiyon olarak değerlendirilen hastalar antibiyogram sonuçlarına uygun olarak tedavi edildiler.

8-10. günlerdeki kontrol vizitinde hastaların 76'sında (%93,8) ilk birkaç gün içerisinde semptomların gerilediği ve klinik kür sağlandığı görüldü(Tablo 3). CP grubunda 38/41 (%93), FT grubunda 38/40 (%96). Klinik kür açısından gruplar arasında farka rastlanmadı ( $\chi^2$ : 0,347, df: 1, P=0,275).

Her iki ajanın yan etki profilleri karşılaştırıldığında FT grubunda yalnızca 3 hastada (%7,5) pirozis görülürken CP grubunda 9 hastada (%22) yan etki görüldü (5 hastada bulantı, 4 hastada pirozis). Tedavi grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $\chi^2$ : 3,125 df:1 p=0,193).

## 5. TARTIŞMA

Nonkomplike üriner sistem enfeksiyonu olan kadın hastalarda tek doz FT tedavisi ile üç günlük CP tedavisinin mikrobiyolojik ve klinik etkilerini değerlendiren bu prospektif çalışmada FT ve CP arasında klinik ve mikrobiyolojik kür açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Toplum kökenli nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonları en sık ampirik antibiyotik reçete edilen enfeksiyonlardır (3). Akut nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonlarında idrar kültürü istemeksizin ampirik antibiyotik başlanması kullanışlı, güvenilir ve bedel etkin bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (4). Bununla birlikte antibiyotiklere rezistan bakterilerce meydana getirilen enfeksiyonların artması ampirik antibiyotik reçete edilmesinde güçlükler yol açmaktadır (5). Klinik, mikrobiyolojik ve maliyet etkin aynı zamanda düşük yan etki profiline sahip ideal ajanın araştırılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda etkinliğini değerlendirdiğimiz FT, European Association of Urology (EAU) tarafından ilk tercih edilecek antibiyotik olarak önerilmesine rağmen Infectious Diseases Society of America (IDSA) tarafından nitrofurantoin ve TMP/SMZ den sonra önerilen antibiyotiktir (3, 34). IDSA da FT düşük yan etki profili ve düşük direnç oranları olmasına rağmen diğer ajanlara kıyasla daha düşük etkinliğe sahip olduğu iddia edilmektedir. IDSA beş gün boyunca günde iki kez kullanılacak 100 mg Nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals ve üç gün boyunca günde iki kez kullanılacak TMP/SMZ (160/800 mg) akut nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonlarında ilk tercih edilen antibiyotikler olarak önermektedir.

Ülkemizde nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde TMP/SMZ ve kinolon grubu antibiyotikler halen en sık kullanılan ajanlardır (35). Ancak bu ajanlara karşı direnç oldukça yüksektir. Pekdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TMP/SMZ ve CP'e

karşı direnç sırasıyla %64,7 ve %37,6 olarak rapor edilmiştir (36). FT tek doz kullanım kolaylığı ve diğer ajanlara giderek artan direnç gelişimi nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Stein ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 300 mg tek doz FT ile beş günde iki kez 100 mg nitrofurantoin tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada her ne kadar klinik kür oranları her iki ajan için benzer ise de (%93 ve %94) nitrofurantoin yüksek erken mikrobiyolojik kür oranı (%86 Nitrofurantoin, %78 FT) ile daha etkili bulunmuştur (37). Bu sonuç IDSA kılavuzu ile uyumludur. Minassian yine tek doz FT ile beş gün TMP/SMZ tedavisini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada sadece mikrobiyolojik sonuçlar karşılaştırılmış ve her iki ajanın benzer etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir (38).

Bununla birlikte daha yakın tarihli yayınlar da fosfomisin özellikle çoklu ilaç direnci gösteren üropatojenlere karşı etkinliği konusunda olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda FT' nin vankomisine dirençli enterokokuslar (VRE), methisiline dirençli S. aureus (MRSA) ve geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten (ESBL) gram negatif basillere karşı etkili olduğu gösterilmiştir (39). Toplum kökenli nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonlarında giderek artan dirençli üropatojen varlığı fosfomisini bu gün daha tercih edilir bir ajan haline getirmiştir (40).

Literatürde CP ile FT' nin nonkomplike idrar yolu enfeksiyonlarında karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda FT grubunda klinik ve mikrobiyolojik kür oranları Stein ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu idi (klinik kür %95 ve %93, mikrobiyolojik kür %80 ve %78). Çalışmamızda FT ile karşılaştırdığımız CP ile elde ettiğimiz klinik kür oranları literatürde bildirilen oranlar ile uyumludur. Değişik çalışmalarda ortalama %90 olarak rapor edilen klinik kür bizim araştırmamızda CP grubunda %93 tür. Ancak diğer çalışmaların aksine mikrobiyolojik kür oldukça düşüktür. Değişik çalışmalarda (%80-89) olarak elde edilen mikrobiyolojik kür oranı bizim araştırmamızda CP grubunda %65.8 dir (41, 42). Daha önce



yine çalıştığımız hastanede 2006'da yapılan bir başka araştırmada CP direnci %37,6 olarak bulunmuştu. Bu sonuç bizim araştırmamızda elde ettiğimiz %34,2 oranı ile benzerdir. Bu durumun önemli nedenlerinden biri tüm dünyada kinolonlara karşı direnç artışıdır. Bunun yanı sıra ülkemizde yapılan diğer çalışmalar, seçilecek ajanlar hakkındaki önerilere, uygun ajanların rasyonel doz ve tedavi sürelerine sıklıkla uygun davranılmadığını ve sıklıkla polifarmasiye başvurulduğunu göstermektedir. Tüm bu nedenler ülkemizde siprofloksasin direncinin daha yüksek düzeylerde olmasına neden olabilir.

İdrar yolu enfeksiyonundan sorumlu patojen mikroorganizma sıklıkla E. coli'dir. Dünyada idrar kültürlerinde E. coli üreme oranı %75-90 (3), ülkemizde değişik çalışmalarda ise %65-80 olarak bildirilmiştir (43). Bizim çalıştığımız merkezde yapılan bir diğer araştırmada bu oran %57,8 olarak rapor edilmiştir (36). Bizim araştırmamızda da en sık üretilen üropatojen E. coli idi (%61,3). Bu oran ülkemiz ve dünyadaki sonuçlar ile uyumludur. Çalışmalar arasındaki farklar örnek seçimi ve çalışmanın yapıldığı bölümlerin farklı olması ile açıklanabilir.

İlaçların kullanım kolaylığı hasta uyumu açısından önemlidir. Nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan ilaçların doz ve kullanım süreleri üzerine daha önce de çalışılmıştır. Araştırmamızda FT ile karşılaştırdığımız CP ile ilgili yapılan araştırmalarda günde iki kez 250 mg CP ve günde tek doz 500 mg CP nin benzer kür oranlarına sahip olduğu bulunmuştur (44, 45). Bununla beraber azalan tedavi süresinin yan etki insidansını azaltmakla beraber daha az etkin olduğu rapor edilmiştir (41). Bizim araştırmamızda üç gün günde iki doz CP ile günde tek doz 3 g FT karşılaştırıldı. Benzer klinik ve mikrobiyolojik kür oranları elde edildi. İstatistik yönden anlamlı olmamakla beraber CP grubunda daha yüksek bir direnç ve yan etki insidansı gözlemlendi.

**Kısıtlılıklar:**

Çalışmamızda CP ve FT grupları arasında direnç açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamasına karşın, bu sonuçlar sınırlı hasta sayıları ile elde edilmiştir ve çalışma popülasyonu genişletildiğinde bu farklılık belirgin hale gelebilir. Çalışmamızın tek merkezli olması bir diğer bizi kısıtlayan ve sonuçların gruplar arasında fark bulunmamasını sağlayan neden olarak göz önüne alınmalıdır. Kontrol vizitine gelinmemesi mikrobiyolojik değerlendirmelerin sınırlı hasta sayıları ile elde edilmesi de bir başka sonuçları etkileyebilecek faktör olarak görülmelidir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Üç gün günde iki doz 250 mg CP ile günde tek doz 3 g FT'nin karşılaştırıldığı bu araştırmada tedavi grupları arasında klinik ve mikrobiyolojik kür oranları elde edildi. İstatistik yönden anlamlı olmamakla beraber FT grubunda daha düşük bir direnç ve yan etki insidansı gözlemlendi. Nonkomplike üriner sistem enfeksiyonu olan kadın hastalarda tek doz FT ile üç günlük CP tedavisi arasında mikrobiyolojik ve klinik kür açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Uluslararası kabul görmüş kılavuzlar olmasına rağmen özellikle akut nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmaların değişen bölgesel direnç oranları dikkat çekmektedir. Bu nedenle bölgemizde akut nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde ampirik antibiyotik seçimi konusunda araştırmamızın klinisyenlere yardımcı olacağı düşüncesindeyiz. Bu nedenlerle etkinliği, yan etki profili, kullanım kolaylığı, hasta uyumu açısından bakıldığında biz de nonkomplike alt üriner enfeksiyonu olan kadın hastalarda FT nin ampirik antibiyotik olarak kullanılabilceğini düşünüyoruz.

## 7. ÖZET

Akut nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonları en sık ampirik antibiyotik reçete edilen hastalıkların başında gelmektedir. Bu prospektif, randomize, tek kör çalışmanın amacı akut nonkomplike alt üriner sistem enfeksiyonu olan kadınlarda tek doz 3 g FT tedavisi ile üç günlük iki doz 250 mg CP ampirik tedavisinin mikrobiyolojik ve klinik etkilerini değerlendirmektir.

Yetmiş iki saatten daha az süredir devam eden dizüri, pollaküri ve urgency gibi semptomlarla erişkin acil servise başvuran, yaşları 18-65 yaş arası kadın hastalar değerlendirildi. İdrar kültürlerinde anlamlı üreme ( $10^5$  ve daha fazla koloni üremesi) olması durumunda hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize edilerek bir gruba CP diğer gruba ise FT verildi. Çalışmanın başlangıcında ve 8-10. günlerde kontrol vizitinde idrar kültürü alınıp hastalar değerlendirilerek klinik ve mikrobiyolojik kür karşılaştırıldı.

CP grubunda 41, FT grubunda 40 hasta vardı. Tedavi grupları demografik özellikleri, başvuru şikayet ve fizik muayeneleri açısından benzer özelliklere sahipti. Her iki tedavi sonrası klinik kür oranı FT grubunda %96, CP grubunda %93 olarak bulunmuştur ( $\chi^2$ : 0,347, df: 1, P=0,275). Mikrobiyolojik kür FT ile tedavi edilen grupta %80, CP ile tedavi edilen grupta %65,8 saptanmıştır ( $\chi^2$ : 0,1591, df: 1, P=0,207).

Her iki ilaçta da benzer yan etkiler görüldü. Fosfomisin tedavisinin nonkomplike üriner sistem enfeksiyonunun birinci basamak tedavisi için siprofloksasin kadar etkili ve güvenilir olduğu düşünüldü.

## 8. SUMMARY

Acute uncomplicated lower urinary tract infection is one of the most common infections requiring empirical antibiotic therapy. This study is a comparison of the microbiological and clinical efficiency of single-dose fosfomicin trometamol therapy with a 3-day course of ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in female patients. Urine dipstamples were obtained from 158 females patients of less than 72 hour duration presenting with dysuria, pollakuria, and urgency aged 18-65 who had applied to our emergency department with an onset of syptoms. A positive culture was defined as isolation of a uropathogen in quantities of  $> 10^5$  colony forming units.

The primary exclusion criteria were suspicion of complicated UTI (eg, fever, flank pain, known urologic structural abnormality); evidence of predisposing factors to UTI (eg, calculi), significant immunosuppression; use of a systemic antimicrobial agent within 48 hours before enrollment.

Patients were randomised to recieve either a single dose of fosfomicin trometamol or ciprofloxacin(250 mg BIDx3days) according to random number table.

Bacteriologic and clinical outcomes were assessed at the test-of-cure visit (8-10 days after completion of therapy. Clinical cure was demonstrated in 96% of the fosfomicin trometamol group and 93% of the ciprofloxacin treated group(%95 CI: -%9,8 - %16.). Microbiological cure was demonstrated in 80% of the fosfomicin trometamol treated group and 65,8% of the ciprofloxacin treated group(%95 CI: -6,1% - 34,8%). Both regimens were well tolartated. In conclusion; fosfomicin therapy was safe and effective as ciprofloxacin in the first treatment in acute uncomplicated lower urinary tract infection.

## 9. KAYNAKLAR

1. Özsüt H. İdrar yolu infeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, cilt 1, Ayşe Wilke Topcu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay (Eds), Nobel tıp kitapevleri, 2002, bölüm 99, 1059 –1065.
2. Tintinalli's Emergency Medicine, 2010, Section 10, Chapter 94, Urinary Tract Infections and hematuria,
3. Gupta K, Hooton TM, Naber KG 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 Mar;52(5):e103-20
4. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *New Engl J Med* 2002;329(18):1328/34
5. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C et al. Prevalence of antimicrobial resistance among urinary tract pathogens isolated from female outpatients across the US in 1999. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 121–7
6. Schito GC: Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI ? *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003; 22:79- 83.
7. Catherine D, Bacheller B, Beinsten MJ. Urinary tract infections. *Med. Clin. N. Am.* 1997; 81: 719- 730.
8. Sobel DJ, Kaye D.: Urinary tract infection in Gerald D. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin (Eds), Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, chapter 66; 875-905.
9. Kunin MC.: State of the art clinical article, urinary tract infections in females . *Clinical Infectious Diseases.* 1994; 18:1- 12.
10. Norrby RS.: Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Review of Infectious Diseases.* 1990; 12(3) : 458-467.

11. Naber GK, Bergman B, Bishop CM, et. all.: EAU Guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection ( UTI) Working group of the health care Office ( HCO) of the European Association of Urology ( EAU ). Eur Urol 2001; 40: 576- 588.
12. Hooton MT, Stamm EW: Management of acute uncomplicated urinary tract infection in adults. Medical clinics of North America.1991; 75: (2).
13. Rubin HR, Beam RT, Stamm EW: An approach to evaluating antibacterialagents in the treatment of urinary tract infection. Clinical Infectious Diseases 1992;14 (Suppl.2): 246- 51.
14. McCarty MS, Richard G, Huck W, et. all.: A randomized trial of short – course, ciprofloxacin, ofloxacin or trimethoprim sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Am. J. Med., 1999; 106: 292- 299.
15. Schito CG, Chezzi C, Nicoletti G, et. all.: Susceptibility of frequent urinary pathogens to fosfomicin trometamol and eight other antibiotics: Results of an Italian multicenter survey. Infection 1992;20 ( suppl. 4): 291- 295.
16. Mac Gowan AP., Bailey RA., Egner W., et. all: An open study of the efficacy and safety of single dose fosfomicin trometamol in treatment of hospitalised patients with urinary tract infection ( pilot study). Infection. 1990; 18 ( supp. 2): 107- 108.
17. Karlowsky AJ, Kelly JL, Thomsberry C, et. all. : Trends in resistance of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002; 2540- 2545.
18. Minassian MA, Lewis D.A, Chattopadhyay D, et. all.:A comparison between single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) and a 5–day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. International Journal Antimicrobial Agents 1998;10: 39-47.

19. Naber KG, Thyroff-Friesinger U: Spectrum and susceptibility of pathogens causing acute uncomplicated lower UTI in females and its correlation to bacteriologic outcome after single dose therapy with fosfomycin trometamol versus ofloxacin / co – trimoxazole. *Infection* 20 71 1992;20(suppl. 4): 296-301.
20. Naber GK: Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* . 2000; 46, ( S1): 23-27.
21. Gupta K, Scholes D, Stamm W E: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cytitis in women. *JAMA* . 1999; 281: 736- 738.
22. Boeremg JBJ, Willems F. Th. C: Fosfomycin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. *Infection* . 1990; 18 ( suppl. 2): 80-88.
23. Hooton MT, Winter C, Stamm EW: Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA*. 1995; 273,(1): 41-45.
24. Fuchs PC., Barry AL., Brown SD.: Susceptibility testing quality control studies with fosfomycin tromethamine. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1997; 16: 538- 540.
25. Kahlmeter G: The ECO. SENS Project a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report., *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;46,(suppl.1): 15- 22.
26. Fuchs CP, Barry A.L, Brown SD: Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from ten North American Medical Centres by three methods. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999 ; 43:137- 140.

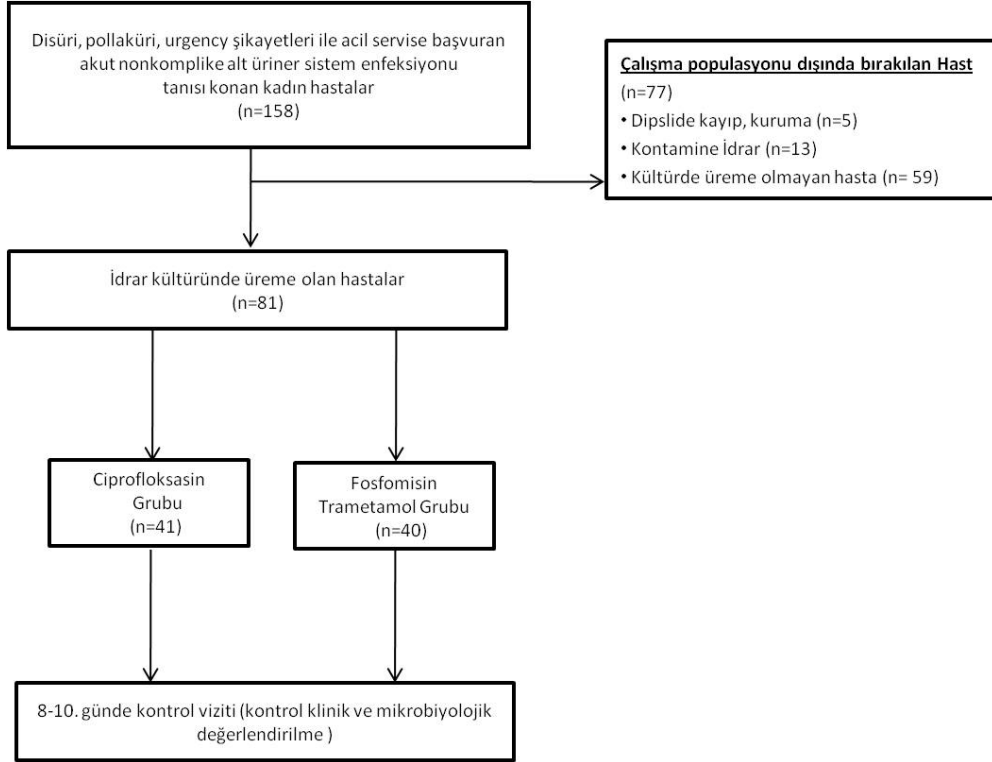


27. Warren W., Abrutyn E., Hebel JR., et. all.: Guidelines from the infectious diseases society of America . Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29: 745-51.
28. Patel SS., Balfour SA., Bryson HM.: Fosfomycin tromethamine : A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997; 53 (4) :637- 656.
29. Bergogne-Berezin E., Muller-Serieys C.; Joly-Guillou ML., et. all.: Trometamol-fosfomycin ( Monuril) bioavailability and food- drug interaction. *Eur. Urol.*1987; 13 , (suppl. 1): 64- 68.
30. Grassi GG. Fosfomycin trometamol: Historical background and clinical development . *Infection* . 1990; 18, (suppl. 2): 57-59.
31. Bergan T., Thorsteinsson SB., Albin E: Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol , *Chemotherapy* 1993; 39: 297- 301.
32. Stein GE. Fosfomycin tromethamine single-dose treatment of acute cystitis. *Int. J. Fertil.* 1999; 44 (2):104- 109.
33. Naber KG., Thyroff-Friesinger U: Fosfomycin trometamol versus ofloxacin / cotrimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: A multicentre study . *Infection* . 1990; 18:70- 76.
34. Grabe M, Bjerklund-Johansen T.E., Botto H.et al. European Guidelines on Urological Infections available at: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/UrologicalInfections2010.pdf>
35. Canbaz S, Peksen Y, Tevfik Sunter A, Leblebicioglu H, Sunbul M. Antibiotic prescribing and urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2002 Dec;20(6):407-11.

36. Pekdemir M, Yılmaz S, Dündar DO, Uygun M. Acil Servisten istenen idrar Kültür ve Antibiyogramlarının Analizi. *Turk J Emerg Med* 2006;6(4):154-157.
37. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999; 21:1864–72
38. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay Det al. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:39-47
39. Popovic M, Steinort D, Pillai S, et al. Fosfomycin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:127–42
40. Rodriguez BJ, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168:1897–02
41. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M et al. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004; 170:469–73
42. Hooton TM, Scholes D, Gupta K et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:949–55
43. Arslan H, Azap ÖK, Ergönül Ö et al. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 56, 914–918
44. Ourcroy JL, Berner B, Chiang YK et al. Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4137–43

45. Henry DC Jr, Bettis RB, Riffer E, et al. Comparison of oncedaily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clin Ther* 2002; 24:2088–104

## 10.EKLER (ŞEKİL VE TABLOLAR)



Şekil 1. Hasta seçimi ve akışı

**Tablo 1. Akut Nonkomplike Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu olan 81 Kadın Hastanın Demografik ve Klinik Özellikleri**

Karakteristik	Çalışma Populasyonu		İstatistik Değerler
	Siprofloksasin n= 41	Fosfomisin- trometamol n= 40	
<b>Yaş (Ort±SD)</b>	33±12	28±10	t=1.932, df: 79, P=0,570
<b>Başvuru Şikayetleri n, (%)</b>			
Disüri	32 (78)	36 (90)	$\chi^2$ : 0,228, df: 1, P=0,372
Urgency	27 (66)	29 (72)	$\chi^2$ : 0,238, df: 1, P=0,158
Pollaküri	31 (76)	27 (85)	$\chi^2$ : 0,186, df: 1, P=0,660
Suprapubik Ağrı	9 (22)	5 (13)	$\chi^2$ : 0,064, df: 1, P=0,114
<b>Fizik Muayene Bulguları n, (%)</b>			
Ateş ( $\uparrow$ 38°C)	7 (17)	5 (13)	$\chi^2$ : 0,168, df: 1, P=0,275
Suprapubik Hassasiyet	14 (34)	15 (38)	$\chi^2$ : 3,168, df: 1, P=0,780

**Tablo 2. Çalışma popülasyonunda yer alan 81 hastanın kontrol vizitlerinde elde edilen mikrobiyolojik kür sonuçları**

	Siprofloksasin 250 mg x 2 n= 41	Fosfomisin- trometamol 3 g x 1 n= 40	İstatistik Veriler
<b>Mikrobiyolojik sonuç [n, (%)]</b>			
<b>Eradikasyon</b>	27/41 (65,8)	32/40 (%80)	$\chi^2$ : 0,1591, df: 1, P=0,207
Persistan Enfeksiyon	12/41 (29,2)	8/40 (20)	$\chi^2$ : 0,466, df: 1, P=0,495
Yeni Enfeksiyon	2/41 (4,9)	0	

**Tablo 3. Çalışma popülasyonunda yer alan 81 hastanın kontrol vizitlerinde elde edilen klinik kür sonuçları**

	<b>Siprofloksasin</b>	<b>Fosfomisin-trometamol</b>	<b>İstatistik Veriler</b>
<b>Klinik Sonuç [n, (%)]</b>			
<b>Kür</b>	38/41 (93)	38/40 (%96)	$\chi^2$ : 0,347, df: 1, P=0,275