



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU OLAN BİREYLERLE
ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİLİ BİREYLERDE İDRARDA
BAKIR VE ÇİNKO DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevgi ALAN

DANIŞMAN

Prof.Dr. OĞUZ KARABAY

KISALTMALAR/SİMGELER DİZİNİ

<u>ASB</u>	<u>ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ</u>
<u>Co = KOBALT</u>	
<u>Cr = KROM</u>	
<u>Cu = BAKIR</u>	
<u>ÇİD = ÇOKLU İLAC DİRENÇLİ</u>	
<u>E. FEACALİS = ENTEROCOCCUS FEACALİS</u>	
<u>E. COLİ = ESCHERİCHİA COLİ</u>	
<u>F = FLOR</u>	
<u>Fe = DEMİR</u>	
<u>GSBL = GENİŞLETİLMİŞ SPEKTRUMLU BETA- LAKTAMAZ</u>	
<u>HIV = HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS</u>	
<u>I = İYOT</u>	

<u>İYE</u>	<u>İDRAR YOLU</u> <u>ENFEKSİYONU</u>
<u>K. PNEUMONİAE = KLEBSIELLA</u> <u>PNEUMONİAE</u>	
<u>LEU = LÖKOSİT</u>	
<u>Mn = MANGAN</u>	
<u>Mo = MOLİBDEN</u>	
<u>Ni = NİKEL</u>	
<u>P. AERUGINOSA =</u> <u>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</u>	
<u>P. MIRABILIS = PROTEUS</u> <u>MİRABİLİS</u>	
<u>PNL = POLİMORF NÜVELİ</u> <u>LÖKOSİT</u>	
<u>Se = SELENYUM</u>	
<u>Si = SİLİSYUM</u>	
<u>Sn = KALAY</u>	
<u>SRTT = SÜREKLİ RENAL</u> <u>REPLASMAN TEDAVİSİ</u>	
<u>SVVHD = SÜREKLİ VENÖ-</u> <u>VENÖZ HEMODİYALİZ</u>	

<u>THP = TAMM – HORSFALL PROTEİNİ</u>	
<u>TİT = TAM İDRAR TETKİKİ</u>	
<u>TLR4 = TOLL-LİKE RESPTÖR 4</u>	
<u>ÜPEC = ÜROPATOJENİK ESCHERİCHİA COLİ</u>	
<u>ÜSE = ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU</u>	
<u>VÜR = VEZİKOÜRETRAL REFLÜ</u>	
<u>Zn = ÇİNKO</u>	

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) insanlarda en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Antibiyotik yazılan reçetelerin en yaygın nedenlerindedir (1,2). Üropatojenik *Escherichia coli* (ÜPEC), insanlarda İYE'nin baskın nedenidir. Sağlıklı bireylerde, İYE'nin %75–95'i idrar yolundaki ÜPEC kolonizasyonuna bağlıdır (1). İYE'nin diğer belirgin nedenleri *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter türleri*, *Providencia stuartii*, *Staphylococcus saprophyticus* ve *Acinetobacter baumannii*'dir (1). ÜPEC dışındaki patojenlerin neden olduğu İYE, idrar yollarında anatomik veya nörolojik anormallikleri bulunan kişilerde ve kalıcı kateterler veya diyabetes mellitus ve immün fonksiyon bozukluğu gibi altta yatan morbiditelere sahip yaşlı hastalarda daha yaygındır. Kadınlar, özellikle ürogenital sistemdeki anatomik farklılıklar nedeniyle, İYE'ye erkeklerden daha fazla eğilimlidir (1).

Bakteriyel patojenler, idrar yolu içinde hayatta kalarak çoğalmak, epitel hücrelerine yapışarak mesane ve böbreklere ulaşmak ve sonunda konak savunmasından korunarak ÜSE oluşturmak için çeşitli virülans mekanizmalarını kullanır (1,3). Demir, magnezyum, manganez, nikel, çinko ve kobalt gibi metaller, bakteriler de dahil olmak üzere çoğu yaşam formunda çeşitli kritik enzimler için kofaktör olarak görev yapar. Üropatojenlerin gösterdiği ana virülans özellikleri, esansiyel metalleri konakçıdan temin etme ve toksik metalleri dışarı atma kabiliyetini içerir (4).

Enfeksiyon sırasında, bakteriyel patojenlerin konakçıdan esansiyel metaller alması ve konakçı-patojen arayüzünde bu metaller için yoğun bir rekabet oluşması gerekir. Organizmanın ana metalleri ayırması, in vivo olarak patojenlerin büyümesini bozar ve bakteriyel büyümeyi engellemek için etkili bir strateji sunar. Memeli konakçıları, serbest metallerin biyoyararlanımlarını sınırlayan yüksek afiniteli metal bağlayıcı proteinler üretir. Örneğin, lipokalin, bakteriyel bir demir şelatlama molekülü olan enterobaktini bağlayan ve enterobaktin aracılı demir alımını önleyen bir konakçı proteini. Konakçı metal bağlayıcı proteinleri, enfeksiyona karşı doğal immün tepkinin ayrılmaz bir parçası olan besinsel immünitinin olumlu uyarıcısıdır.

Bununla birlikte, patojenler, bu mekanizmaları engelleyebilmek için spesifik sistemler geliştirmiştir. Bazı görüşler İYE'de yer alan beslenme bağışıklık mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasının, üropatojenlerle, özellikle antibiyotiklerle tedaviye cevap vermeyenlerle mücadele etmede faydalı olacağını vurgulamaktadır (4).

Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu olan bireyler ile asemptomatik bakteriyrili bireylerin idrarlarındaki bakır ve çinko düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

2.1.1. Tanım

İYE terimi asemptomatik bakteriüriden sepsisle seyreden akut piyelonefrite kadar değişebilen çok farklı klinik durumları içermektedir. İYE, günümüzde bütün yaş gruplarında gerek hastane ortamında gerekse hastane dışında hekimlerin en sık karşılaştıkları bakteriyel enfeksiyonlardır (5,6).

Bakteriüri; idrarda bakteri varlığına verilen isimdir. Mesanede enfekte idrar bulunma olasılığı idrarda bakteri sayımı ile araştırılır. Belirgin bakteriüri terimi idrarda anterior üretradan kontamine olma ihtimalinin üzerindeki miktarda yani milimetreküpte 10^5 bakteri bulunmasını gösterir. İdrarda milimetreküpte en az 10^5 bakteri bulunması şiddetle enfeksiyon düşündürmelidir. Asemptomatik bakteriüri ise hastada semptomlar olmaksızın belirgin bakteriüri varlığına işaret etmektedir (5,6).

İdrar yolu enfeksiyonu yalnızca alt üriner sistemi veya hem alt hem üst üriner sistemi tutabilir.

Sistit; dizüri, sık idrara çıkma ve sıklıkla suprapubik hassasiyetle karakterize olan sendromu tanımlar. Bununla birlikte bu semptomlar bakteriyel enfeksiyon olmaksızın alt üriner sistemin enflamasyonlarında veya üretritlerde de görülebilir. Ayrıca, üst üriner sistem semptomları olmadan alt üriner sistem semptomlarının varlığı üst İYE'yi ekarte ettirmez (5,6).

Akut piyelonefrit; ateş, böğür ağrısı ve/veya hassasiyetinin olduğu, bu bulgulara sıklıkla dizüri ve sık idrara çıkmanın eşlik ettiği klinik bir sendromdur. Bu semptomlar renal infarkt veya taş gibi enfeksiyöz olmayan durumlarda da görülebilmektedir. Belirtilen sendroma belirgin bakteriüri ve böbreğin akut enfeksiyonunun eşlik ettiğinin gösterilmesiyle akut piyelonefritin kesin tanısı konur (5,6).

Komplike olmamış İYE, yapısal ve nörolojik olarak normal olan üriner sistemin enfeksiyonunu belirtmektedir. **Komplike İYE ise,** fonksiyonel veya yapısal olarak anomalileri (taş veya sonda takılması, vb) olan üriner sistemin enfeksiyonunu göstermektedir. Genel olarak erkeklerde, gebelerde, çocuklarda ve hastanede yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlar komplike kabul edilmektedir. Komplike enfeksiyonu

olan hastalarda İYE'ye neden olan mikroorganizmalar genellikle antimikrobiyallere karşı dirençli olmaktadır. Bazı görüşler üst İYE'nin komplike kabul edilmesini önermektedir (5-7).

İYE'lerin rekürrensleri relaps veya reenfeksiyon şeklinde görülebilmektedir. **Relaps** uygun tedaviye rağmen 2 hafta içinde aynı etken mikroorganizma ile bakteriürinin tekrarlanması tanımlanmaktadır. Bu durum üriner sistemde bakteriürinin persistansına bağlıdır. **Reenfeksiyon** ise 6 ay içinde farklı bir mikroorganizmayla enfeksiyonun tekrarlamasıdır. Reenfeksiyon bakterinin vajina veya dışkıda persistansına bağlı olarak aynı mikroorganizmayla da görülebilmektedir. Bu durum yanlışlıkla relaps olarak değerlendirilebilmektedir (5).

Ürosepsis İYE'e bağlı olarak sepsis sendromu gelişimini tanımlamaktadır. Buna göre İYE'nin kronik bulguları eşliğinde şu bulgulardan iki ya da daha fazlasının bulunmasıdır (5,6):

- (1) Vücut sıcaklığının 38° C'nin üstünde veya 36° C'nin altında olması
- (2) Kalp hızının 90 atım/dakika'nın üzerinde olması
- (3) Solunum sayısının 20/dakikadan fazla olması veya PaCO₂'nin 32 mmHG'dan düşük olması,
- (4) Beyaz küre sayısının 12000/mm³'den fazla veya 4000/mm³'den az veya %10'dan fazla band formu olması

Kronik İYE, tedaviden sonra aylar ya da yıllar boyunca aynı mikroorganizmanın persistansı anlamını taşımaktadır. Reenfeksiyon kronikleşme anlamına gelmemektedir.

Kronik piyelonefrit, otörler tarafından farklı değerlendirilmektedir. Bazılarına göre, kronik pyelonefrit böbrekte yalnızca enfeksiyona bağlı olan patolojik değişikliklerin bulunmasıdır. Bununla birlikte benzer patolojik değişiklikler kronik üriner sistem obstruksiyonu, analjezik nefropatisi, hipokalemik nefropati, vasküler hastalık, ürik asit nefropatisi gibi durumlarda da görülebilmektedir. Patolojik tanımlama enfeksiyonla diğer durumlar arasında ayrımı yapamamaktadır (5,6).

Papiller nekroz; piyelonefritin akut komplikasyonudur. Genellikle eşlik eden diyabetes mellitusu olanlarda, üriner tıkanma varlığında, orak hücreli anemisi olanlarda ve fazla analjezik kullananlarda görülmektedir. Bazen bu durumlarda enfeksiyon olmadan da görülebilmektedir. Nekrotik renal papilla ayrılabilen ve tek

veya iki taraflı üreteral tıkanmaya neden olabilmektedir. İntrarenal apse bakteriyemi sırasında veya ciddi piyelonefritin komplikasyonu olarak görülebilmektedir. Perinefritik abse ise renal parankim veya kan yoluyla gelen mikroorganizmaların böbreği çevreleyen yumuşak dokuda birikmesi sonucu meydana gelmektedir (5,6).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

İYE'lerin %95'ten fazlasında etken tek bir bakteridir. *Escherichia coli* akut enfeksiyonda en sık etken olan mikroorganizmadır. Tekrarlayan İYE'de, özellikle yapısal anomalilerin varlığında (tıkayıcı üropati, doğumsal anomaliler, nörojenik mesane, vd.) *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türleri, enterokoklar ve stafilokokların görülme sıklıkları artmaktadır. Ayrıca yapısal anomalilerin varlığı, idrarda birden fazla mikroorganizmanın bulunması olasılığını artırmaktadır. Bu hastalarda kateterizasyon ve tekrarlanan antibiyotik uygulamaları sık olduğu için antibiyotiklere dirençli izolatlar ortaya çıkabilmektedir (5,7,8).

E.coli sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda etken olarak gözlenirken, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* türleri, enterokoklar ve stafilokoklar genellikle hastane kökenli enfeksiyonlarda izole edilebilmektedir. *Corynebacterium urealyticum* (*Corynebacterium* grup D2) önemli bir nozokomiyal patojen olarak düşünülmektedir. Gram-pozitif, üreyi parçalayan ve yavaş üreyen bu basil bağışıklığı baskılanmış hastalarda özellikle böbrek nakli alıcılarında etken olmakta ve pek çok antibiyotiğe dirençli olarak saptanmaktadır (5,7).

Koagülaz negatif stafilokokların İYE'nin sık görülen etkenlerinden olduğu bilinmektedir. *Staphylococcus saprophyticus* cinsel aktif genç kadınlarda enfeksiyona neden olmakta ve akut sistit ataklarının %5-15'inden sorumlu olduğu belirtilmektedir. Koagülaz pozitif stafilokoklar ise böbreğe sıklıkla hematojen yolla ulaşmakta, intrarenal veya perirenal apselere neden olabilmektedir (5).

Anaerob mikroorganizmalar nadiren İYE'ye neden olmaktadır. Fungal etkenler, özellikle *Candida* türleri antibiyotik tedavisi alan kateterize hastalarda enfeksiyonlara yol açmaktadır (5,7).

Viral etkenlerden adenovirüsler (özellikle tip II) çocuk hastalarda, genellikle erkek çocuklarda ve allojenik kemik iliği alıcılarında hemorajik sistite neden olmaktadır. *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis*

olası ancak üriner enfeksiyon etkeni olarak henüz tam kanıtlanmamış mikroorganizmalardır (5).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık izole edilen bakteri *E. coli* olduğu, diğer etkenlerin daha az oranda saptandığı gözle çarpılmaktadır (9-11).

2.1.2.1. Çocuklarda Bakteriüri

Bebeklerde İYE sıklığı %1-2'dir. Yaşamın ilk ayında erkek çocuklarda, daha sonra kız çocuklarda daha sık görülür (5,12). Erkek yenidoğanlarda İYE sıklıkla bakterimiyle seyredir. Erkek bebek ve küçük çocuklarda sünnet yapılmamış olması İYE'ye eğilim oluşturmaktadır. Sünnetin altı aydan küçük erkek bebeklerde belirgin olan koruyucu etkisi ileri 5 yaşa kadar giderek azalır, 5 yaştan sonra sünnetsiz erkek çocuklarda sünnetlilere göre enfeksiyon riski benzerdir (12).

Okul öncesi dönemde kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha fazla İYE görülmektedir. Okul öncesi erkek çocuklarda İYE görülürse, sıklıkla ciddi doğumsal anomalilerle birlikte olduğu bilinmelidir (12). Okul çağında İYE'ye yine kız çocuklarda daha fazla rastlanır, vakalar çoğunlukla asemptomatik ve sıklıkla tekrarlar (5,12).

2.1.2.2. Erişkinlerde Bakteriüri

Genç ve gebe olmayan kadınlarda bakteriüri prevalansı %1-3'tür. Kadınların %40-50'si yaşamlarının herhangi bir döneminde semptomatik İYE geçirirler. Sık cinsel temas, diyafram kullanımı (özellikle spermid ile birlikte), cinsel temas sonrası miksiyon yapılmaması ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü kadınlarda üriner enfeksiyon için risk faktörleridir. Diyafram üriner tıkanıklığa neden olmaktadır, ama asıl etkisi spermid ile birlikte vajinal florada yaptığı değişikliklere bağlıdır. Kadınlarda ikinci kez İYE geçirme riski birinciden daha yüksektir ve hastaların %20'sinde 6 ay içerisinde tekrarlayan enfeksiyon gelişir (5,13).

Erişkin erkeklerde bakteriüri prevalansı oldukça düşüktür (%0,1 veya daha az). Yaşlı erkeklerde prostat hastalıklarına bağlı olarak bu oran yükselmektedir. Erkeklerde bakteriüri sıklıkla üriner sistemin anatomik anomalileri ile birlikte. Erkek homoseksüelliği de diğer bir risk faktörüdür (5,13).

2.1.2.3. Yaşlılarda Bakteriüri

Altmış beş yaşın üzerindeki kadınların en az %20'sinde, erkeklerin %10'unda asemptomatik bakteriüri saptanmaktadır. Genç yaşlarda kadınlarda erkeklere göre bakteriüri riski 30 kat fazlayken, 65 yaşından sonra bu oran dramatik olarak değişmekte, kadın/erkek oranı giderek azalmaktadır. Erkeklerde prostat hipertrofisine bağlı tıkanıklık, prostat salgılarının azalmasına bağlı bakterisidal aktivite kaybı, kadınlarda prolapsus nedeniyle mesane boşalmasında yetersizlik, demansa bağlı fekal inkontinans nedeniyle perinede kirlenme, ayrıca her iki cinsten nöromusküler hastalıklar, artmış sonda ve girişim nedeniyle yaşlılarda İYE riski artmaktadır. Yaşlı kadın ve erkeklerde spontan kür ve tekrarlama riski yüksektir. Etken mikroorganizmalar gençlerden farklılık göstermez. Asemptomatik bakteriüri, semptomatik İYE'ye göre daha sık görülmektedir (5,12,13).

2.1.2.4. Diğer Hasta Gruplarında Bakteriüri

Hastanede yatan hastalarda üriner sisteme yönelik girişim riski daha fazla olduğu için bakteriüri prevalansı yüksektir. Ayaktan hastalarda tek bir kateterizasyon ile İYE riski %1'dir. Yatan hastalarda kateterizasyon sonrası enfeksiyon riski %10 ve üzerindedir (5).

Diyabetes mellitus İYE'de önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik kadınlarda asemptomatik bakteriüri prevalansı diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir (5,14). Orak hücreli anemili gebelerde bakteriüri prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. HIV enfeksiyonu ve CD4 sayısı 200'ün altında olan erkeklerde İYE sıklığının arttığı ve daha ağır seyrettiği, kadınlarda böyle bir sıklık ve ciddiyet artışının olmadığı saptanmıştır (5).

Böbrek nakli hastalarının en az %50'sinde postoperatif dönemde İYE gelişmekte ve yaklaşık %40'ı bakteriyemi ile seyretmektedir. Bu grup hastalarda erken tanı ve tedavi önem taşımaktadır (6,15).

Tablo 1. İdrar yolu enfeksiyonlarında cinsiyet ve yaş gruplarına göre risk faktörleri (6)

	KADIN	ERKEK
Tüm Yaşlar	Geçirilmiş üriner enfeksiyon	Sünnetsizlik
	Ürolojik girişim veya cerrahi	Ürolojik girişim veya cerrahi

	Üretral kateter	Üretral kateter
	Üriner sistem tıkanıklığı, taş	Üriner sistem tıkanıklığı, taş
	Nörojenik mesane	Nörojenik mesane
	Böbrek nakli	Böbrek nakli
Erişkinler	Cinsel temas	Rektal cinsel temas
	Postkoital miksiyon yapılmaması	
	Spermisid jel kullanımı	
	Diyafram kullanımı	
	Gebelik	
	Düşük sosyoekonomik düzey	
	Dişabet	
	Yüksek viral yük (HIV)	
Yaşlılar	Fonksiyonel veya mental bozukluk	Fonksiyonel veya mental bozukluk
	Östrojen eksikliği	Prostat hipertrofisi
	Mesane prolapsusu	Prezervatif sonda kullanımı

2.1.3. Patogenez

Bakterilerin üriner sisteme ulaşması ve yayılması muhtemel 3 yol ile gerçekleşmektedir: asendan, hematogen ve lenfatik yol.

2.1.3.1. Asendan Yol

Üretra genellikle bakterilerle kolonizedir. Kadınlarda, cinsel aktivite sırasında oluşan üretral masaj, bakterilerin mesaneye ulaşmasına neden olmaktadır. Kondom kullanımı travmatik etkiyi artırmaktadır. Ayrıca mesaneye bir kez sonda uygulanması bile hastaların %1'inde İYE ile sonuçlanmaktadır. Kontraseptif jel içeren diyafram kullanan kadınlarda ve prezervatif sonda uygulanan erkeklerde enfeksiyona eğilim gözlenmektedir. Spermisidlerin vajinada üropatojenlerin kolonizasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen eksikliğinin, tekrarlayan İYE için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Östrojen eksikliği vajinal flora değişikliğine, koruyucu özellik taşıyan laktobasillerin yerini koliformların ve diğer

üropatojenlerin almasına neden olmaktadır. ÜPEC cinsel partnerler arasında yayılım gösterebilmektedir (5,16).

İYE' kadınlar da erkeklere göre daha fazla görülmesi asendan yolun önemini ortaya koymaktadır. Kadın üretrası kısadır, nemli vulvar ve perianal bölgelere yakındır, bu durum kontaminasyon riskini beraberinde getirmektedir. Kadınlarda İYE'ye neden olan mikroorganizmaların vajina ağzı ve periüretal alanda enfeksiyon öncesinde kolonize olduğu gösterilmiştir. Bakteri mesaneye ulaştıktan sonra çoğalmakta, üreterleri geçerek, özellikle vezikoüreteral reflü varlığında, böbrek pelvisi ve parankimine ulaşmaktadır. Çocuklarda yapılan araştırmalarda, ürovirulan *E. coli*'nin intestinal taşıyıcılığı ile İYE'ye yakınlık arasındaki ilişki gösterilmiştir (5).

2.1.3.2. Hematojen Yol

Enfeksiyon etkenlerinin kan yoluyla böbrek parankimine ulaşmasını tanımlamaktadır. *S. aureus* bakteriyemisi veya endokarditi olan hastalarda böbrek sıklıkla etkilenmektedir. Değişik bakteri ve Candida türlerinin intravenöz enjeksiyonu ile yapılan deneysel piyelonefrit oluşturulabilmektedir. Ancak daha sık etken olan gram negatif enterik basillerin intravenöz yolla verilse bile, deneysel piyelonefrit oluşturmak güçtür. Bu amaçla üreteral tıkanıklık oluşturulması gibi ek manuplasyonlar sıklıkla gerekmektedir. İnsanlarda gram negatif basillerin hematojen yolla böbrekleri nadiren enfekte ettiği görülmektedir (6).

2.1.3.3. Lenfatik Yol

Piyelonefritin patogeneğinde böbrek lenfatiklerinin rolü açık değildir. Hayvanlarda üreter ve böbreklerin arasında lenfatik bağlantıların olduğu, mesanede artan basıncın böbreklere doğru lenfatik akıma neden olabileceği gösterilmiştir (5). Böylece İYE patogeneğinde en önemli yol olarak asendan yol görülmektedir.

2.1.3.4. Konak Etken İlişkisi

2.1.3.4.1 Etken

İYE'ye birçok mikroorganizma neden olabilese de pek çoğunda etken *E. coli*'dir. Bununla birlikte *E. coli*'nin yalnızca birkaç serogrubu; O1, O2, O4, O6, O7, O8, O75, O150 ve O18ab enfeksiyonların büyük kısmına neden olmaktadır. Üriner sisteme kolonize olma, invaze olma, hastalık oluşturma yeteneğini sağlayan virülans faktörlerine sahip *E. coli*'nin belirli türleri fekal floradan seçilmektedir. Sistite ve pyelonefrite neden olan *E. coli* türleri genellikle genetik olarak O, K ve H antijenleri

farklılık vardır. Yapılan çalışmalarda belirli O, K ve H serotiplerinin ürovirulansa ve multipl kromozal virulans faktörü belirleyicisine sahip olduğu gösterilmiştir. Tanımlanmış virulans faktörleri arasında vajinal ve üroepitelyal hücelere artmış adherens, serumun bakterisidal aktivitesine direnç, kapsülde yüksek miktarda K antijeni (K1, K5, K12) bulunması, aerobaktin varlığı, sitotoksik nekrotizan faktör tip 1 ve hemolizin üretimi bulunmaktadır. Son yıllarda tanımlanan proteolitik toksin Sat, sat geni tarafından kodlanmakta ve ekstrasellüler polisakkarit yapısında önemli bir virulans faktörü olarak düşünülmektedir (5,8).

E. coli'nin sahip olduğu adezyon özellikleri, kolonda kolonize olma, üriner sisteme ulaşma ve burada kolonize olma yeteneği olan türlerin seçilmesini sağlamaktadır. Vajinal ve periüretal hücelere aderensi artmış olan bakteri, üretra ağzına komşu bölgelere kolonize olmak üzere seçilecektir. İYE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının fekal izolatlara göre, pyelonefrite neden olan *E. coli* izolatlarının da sistite neden olanlara göre üroepitelyal hücelere daha iyi adere olduğu gösterilmiştir. ÜPEC'in adezinleri pili ya da fimbria olarak adlandırılan filamentöz yüzey organelleri ve dış membranda bulunan nonfilamentöz proteinlerdir. Fimbrialar, reseptörlere bağlanmalarının mannozla inhibe olup olmamasına göre mannoz dirençli (MR) ve mannoz duyarlı (MS) olarak adlandırılmaktadır (6,17). Ayrıca insan eritrositlerinde ve üroepitelyal hücelerde bulunan P kan grubu antijen kompleksinin bir bileşeni olan reseptörlere bağlanan fimbrialar P fimbria olarak isimlendirilmektedir. P fimbrialar üropatojenlerde sıklıkla bulunmaktadır (17,18).

Mannozlanmış proteinlere bağlanan fimbrialar tip 1 fimbriyalardır, sık görülürler ve mannoz varlığında bağlanmaları inhibe olur (MS, mannoz duyarlı). Sistite neden olan hemen hemen tüm *E. coli* türleri Tip 1 fimbriaya sahiptir. Ayrıca üriner kateterlere bakteriyel yapışma da tip 1 fimbria bağımlıdır (5).

Tip 1 ve P fimbria dışında tanımlanmış pek çok adezin vardır. Bunlar arasında S, tip 1c, G, Dr fimbrialar ve M ve X adezinleri bulunmaktadır (17). Rekürren İYE'lerin büyük çoğunluğu ilk enfeksiyonda izole edilen aynı bakteriyel tür tarafından oluşturulur. Bu duruma muhtemelen mesane epitelinde bulunan intraselüler *E. coli*'nin tekrar ortaya çıkması neden olmaktadır. Dolayısıyla, bakteriyel adezin varlığı ile kısa süreli antibiyotik tedavisinde mikroorganizmanın eradike edilmesindeki güçlük arasında olası birliktelik söz konusudur. Rekürren İYE olan kadınlar ve çocuklarda

vajinal, periüretal ve üroepitelyal hücelere bakteriyel yapışma özelliğinin arttığı bulunmuştur. Buna karşın bazı yazarlar bu bulguları desteklememektedir (6).

Diğer üropatojen bakterilerle, örneğın *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella* türleri ile yapılan çalışmalarda, benzer şekilde İYE patogeneğinde bakteriyel yapışmanın önemi gösterilmiştir. *S aureus* nadiren sistite ve asendan piyelonefrite neden olur, buna karşılık *S. saprophyticus* sıklıkla alt İYE'ye neden olmaktadır. *S. saprophyticus* üroepitelyal hücelere *S. aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e göre çok daha iyi yapışır(5,7,8).

Altta yatan yapısal anomaliler varlığında (ciddi reflü gibi) tipik bakteriyel virülans faktörleri sıklıkla saptanmaz. İlk kez sistit geçirenlerle rekürren sistiti olanlar arasında *E. coli*'nin virülans özellikleri açısından fark saptanmamıştır, bu durum rekürren enfeksiyon riskinde bakteriyel faktörlerden çok konak faktörlerinin tanımlayıcı olduğunu düşündürmektedir (8,13). Spermid ve diyafram kullanan kadınlardan izole edilen *E. coli*'nin kullanmayanlara kıyasla daha düşük risk faktörlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Diyafram ve spermid kullanımı daha az virulan *E. coli* ile enfeksiyona izin vermektedir.

Bakterilerin belirlenmiş diğer özellikleri de üst İYE'lerde önemli bulunmuştur. Bakterinin hareketli olmasının üreterde idrar akımına karşı koyarak asendan ilerlemesini sağladığı, gram negatif basillerin endotoksinlerinin üreteral peristaltizmi azalttığı ve fagositik hücre aktivasyonu ile böbrek parankimal enflamatuvar yanıtına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. *Proteus* türlerinde üreaz üretiminin piyelonefrite neden olma yeteneği ile korele olduğu gösterilmiştir. K kapsüler antijen varlığı bakteriyi lökosit fagositozundan korur. Çoğu üropatojen hemolizin yapar, hemolizin doku invazyonunu kolaylaştırır, renal tübüler epitel ve parankimal hücre hasarına neden olur. Aerobaktin, demir bağlayan protein veya siderefor üropatojen *E. coli*'lerde sıklıkla bulunur (6,17).

Tablo 2. Üriner sistemin antibakteriyel konak savunma mekanizmaları (6)

MEKANİZMA
İdrar (osmolarite, pH, organik asitler)
İdrar akımı ve miksiyon
Üriner sistem mukozası (bakterisidal aktivite, sitokinler)

Bakteriyel yapışmanın üriner inhibitörleri
Tamm-Horsfall proteini
Mesane mukopolisakaridi
Düşük molekül ağırlıklı oligosakkaritler
Sekretuar immunoglobulin A (SigA)
Laktoferrin
Enflamatuvar cevap
Polimorfonükleer lökositler
Sitokinler
İmmün sistem
Humoral bağışıklık
Hücrel bağışıklık
Prostat salgıları
Diğer

2.1.3.4.2 Konak

Üretral mukoza haricinde normal üriner sistem bakterilerin kolonizasyonuna dirençlidir. Pek çok kısmında patojen ve non patojen mikroorganizmalar etkin ve hızlı bir şekilde mesaneye ulaşmadan uzaklaştırılır. Bu durum alt üriner sistemin çeşitli antibakteriyel savunma mekanizmalarıyla başarılmaktadır (Tablo 2).

Bakterilerle üroepitelyal hücrelerin doğrudan teması bakteriyel üremenin baskılanmasıyla sonuçlanır. İdrar pek çok bakteri için iyi bir besiyeri olarak düşünülmese de aslında antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Anaerobik bakteriler ve bazı hassas mikroorganizmalar genellikle idrarda çoğalmazlar. Yüksek ozmolalite, yüksek üre konsantrasyonu ve düşük pH seviyesi bazı bakterilerin üremesini inhibe etmektedir. Bununla birlikte, gebelerde idrarın pH ve ozmolalitesi bakteriyel üreme için gebe olmayanlara göre daha uygun hale gelmektedir. İdrarda glukoz varlığı idrarı daha iyi bir besiyeri haline getirir. Buna karşın prostat salgıları bakteriyel üremeyi inhibe eder. Ayrıca, idrarın PNL'lerin hareket, yapışma, toplanma ve öldürme fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (5).

Tamm-Horsfall proteini (THP) idrarda böbrek kaynaklı en fazla bulunan proteindir. Mannozy duyarlı *E. coli* türlerine bağlanarak, bakterilerin epitelyal hücre reseptörlerine yapışmasını engeller, böylece üriner antibakteriyel savunma mekanizması görevini üstlenir. Yaşlı kişilerde İYE sırasında THP düzeyi belirgin olarak azalır (6).

Mesanenin ani akım mekanizması üriner enfeksiyondan koruyucu etki sağlar. Mesaneye bakteri ulaştığında, kendiliğinden uzaklaştırılma eğilimi vardır. Hızlı akım tek başına bakterilerin tamamen temizlenmesi için yeterli olmayıp, ek koruyucu mekanizmalara ihtiyaç vardır. Değişik konak faktörleri; örneğin mesaneye sonda uygulanması üropatojenlerin üropitele yapışmasını kolaylaştırmaktadır (5).

Kadınlarda vajenin girişinde ve periüretal bölgede Enterobacteriaceae kolonizasyonu İYE patogeneğinde önemlidir. Rekürren üriner sistem enfeksiyonu olan kadınlarda üretra, periüretal bölge ve vajinal girişin koliform bakterilerle daha sık kolonize olduğu gösterilmiştir (5,8). Düşük vajinal pH kolonizasyondan korur. Ancak, ÜPEC serogruplarının düşük pH seviyelerine daha dirençli olduğu, *E. coli*'nin *P. mirabilis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya göre vajinal sıvının inhibitör etkisine daha az duyarlı olduğu bulunmuştur (5,8).

İdrar yolu enfeksiyonunda humoral BAĞIŞIKL rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Akut piyelonefritte antikor cevabı vardır. Ancak oluşan antikorların koruyucu rolü tam olarak açıklanamamıştır. Hücrel immünite ise İYE'ye karşı önemli bir konak savunma mekanizması değildir (5).

Üriner sistemin çeşitli anomalileri enfeksiyona doğal direnci bozar. İdrar akımının kesintiye uğraması en önemlilerinden biridir. Böbrek dışı tıkanma nedenleri üreter veya üretranın valv, stenoz, band gibi doğumsal anomalilerinden, taş, üretere dıştan bası yapan çeşitli nedenler ve benign prostat hipertrofisinden kaynaklanabilir. Böbrek içi tıkanma ise taş, ürik asit nefropatisi, analjezik nefropatisi, polikistik böbrek, hipokalemik nefropati ve orak hücre hastalığının renal tutulumu olabilmektedir. Tıkanma, idrar akışını engelleyerek staza neden olur ki bu durum enfeksiyona yatkınlığı artırır(5,8). Bütün taşlar tıkanmaya sebep olmaz, lokal irritasyon da önem taşımaktadır. Bununla beraber taşlar enfeksiyona sekonder de görülebilmektedir. Proteus türleri ve diğer üreyi parçalayan organizmalar taş yapımına neden olabilmektedir. Ayrıca bakteriler taşın içinde yaşamlarını sürdürerek tedaviyi oldukça

zorlaştırır. Bu durum taş varlığında gelişen İYE'lerin tedavisinde dikkate alınmalıdır (5,8).

Vezikoureteral reflü ve İYE arasında karmaşık bir ilişki söz konusudur. Doğumsal anomaliye, mesanenin fazla dolmasına veya bilinmeyen sebeplere bağlı olabilir. Reflü, asendan yol ile üst İYE'yi kolaylaştırıcı rol oynar. Reflü, işeme sonrası mesanede enfekte idrarın rezidü kalmasına neden olur, bu da enfeksiyonun sürmesine yol açar. Özellikle küçük çocuklarda üst İYE'nin oluşmasında ve takiben renal skar gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Mekanik sebeplerle (mesane boynu tıkanıklığı, üretral valv, üretral darlık, prostat hipertrofisi) veya nörojenik sebeplerle (poliomyelit, tabes dorsalis, diyabetik nöropati, kord yaralanmaları) mesanenin boşalmasında sorun olan hastalar sık İYE gelişimine eğilimlidirler (6,12).

2.1.4. Klinik

Üriner sistem enfeksiyonları 5 ayrı klinik kategoride incelenmektedir (19):

- ✓ Akut komplike olmayan basit sistit
- ✓ Akut komplike olmayan piyelonefrit
- ✓ Komplike İYE ve erkekte İYE
- ✓ Asemptomatik bakteriüri
- ✓ Yineleyen İYE (relaps ve reenfeksiyon)

Çocuklarda İYE'ye bağlı belirtiler yaşa göre değişiklik göstermektedir. Yenidoğanlarda ve iki yaş altında ateş, kusma, genel durum bozukluğu gibi nonspesifik belirtiler saptanır. İki-beş yaş sonrasında idrara sık çıkma, dizüri, karın ve sırt ağrısı gibi lokalize bulgular görülür (5,12).

Erişkinlerde İYE tanısını koymak genellikle daha kolaydır. Akut komplike olmayan sistitte alt üriner semptomlar görülür, bakterinin üretra ve mesane mukozasını hasarlamasına bağlıdır. Sık, ağrılı, bulanık ve az miktarda idrar yapılmasına neden olur. Hastalar suprapubik dolgunluk ve ağrıdan yakınabilir. Bazen idrarda belirgin kan veya işeme sonunda hafif kanlı renk değişikliği görülebilir. Enfeksiyon alt üriner sistemle sınırlı olduğundan ateş görülmez (5,12,19).

Akut komplike olmayan piyelonefritin klasik bulguları ateş (bazen titremeye), böğür ağrısı ve sıklıkla alt üriner sistem semptomları (pollaküri, dizüri ve sıkışma hissi) varlığıdır. Alt üriner sistem semptomları ateşten bir-iki gün önce başlayabilir.

Böğür ağrısı veya hassasiyeti erişkinlerdeki üst üriner enfeksiyonda daha sık ve tıkanma varlığında daha yoğundur. Akut piyelonefritte kasıklara yayılan ciddi ağrı nadir görülür ve renal taş varlığını düşündürmelidir. Böbrek ağrısı nadiren epigastrium üzerinde veya yakınında hissedilir ve alt kadrana yayılabilir. Böyle durumlarda apandisit veya safra kesesi hastalıklarıyla ayırıcı tanıyı yapmak güç olabilir (6,16).

Yaşlı hastaların çok büyük kısmında üriner enfeksiyon belirtisizdir. Eğer varsa da belirtiler tanı koydurucu değildir, çünkü enfekte olmayan yaşlılarda da idrara sık çıkma, dizüri, kesik kesik idrar yapma ve idrar kaçırma sıklıkla vardır. Ayrıca, üst üriner enfeksiyon semptomları da çoğunlukla üriner sistemden çok diğer tanıları akla getirebilen karın ağrısı, mental durum değişikliği gibi atipik semptomlardır. Bununla birlikte tipik semptomlar da görülebilir. Yaşlılarda piyelonefritin gençlere göre daha fazla oranda (%61) bakteriyemiyle seyrettiği ve sıklıkla şok eklendiği gösterilmiştir. Yaşlılarda, özellikle demans, sonda ve atipik semptomlar varlığı sık görüldüğü için, İYE semptomlarını tanımlamak güç olmaktadır, bu yüzden yaşlılarda sıklıkla görülen bakteriüri varlığında üriner semptomlar olmasa da yanlışlıkla ürosepsis tanısı konabilmektedir (20).

Komplike İYE, enfeksiyonun ilerlemesine, persistansına veya rekürrensine neden olabilen faktörler varlığında karşımıza çıkmaktadır. Erkeklerde İYE'ye çoğunlukla ürolojik sorunlar ve/veya immünsüpresyon eşlik eder. Bu yüzden erkeklerde tersi kanıtlanmadıkça İYE komplike bir enfeksiyon olarak kabul edilir. Ancak, aktif homoseksüel, sünnetsiz ya da üropatojenlerle vajinal kolonizasyonu olan cinsel eşi bulunan, 15-50 yaş arasındaki az sayıda erkekte komplike olmayan alt İYE olabileceğinden söz edilmektedir. Komplike enfeksiyonu olan hastada etken mikroorganizma genellikle antimikrobiallere karşı dirençli olmaktadır. Tekrarlayan İYE'nin klinik bulgularla tanımlanması daha güçtür. Alt üriner sistem tutulumu olan hastalarda tekrarlayan geçici semptomatik veya asemptomatik enfeksiyon atakları görülür. Üst İYE'si olan hastalarda ise enfeksiyonun akut alevlenmesi veya yeni enfeksiyon sırasında ateş, renal bölgede ağrı, dizüri görülebilir. Ancak üst üriner enfeksiyon yalnızca alt üriner semptomlar verebilir veya hiç semptom görülmeyebilir (5,8).

Tablo 3. İdrar yolu enfeksiyonlarında komplike edici faktörler (6)

I. Yapısal Faktörler	II. Metabolik Bozukluklar
Tıkanıklık (taş, tümör vd)	Nefrokalsinozis
Benign prostat hipertrofisi	Primer Biliyer siroz
Üreter darlıkları	Böbrek yetmezliği
Böbrek kisti	Diyabetes Mellitus
Mesane divertikülü	Gebelik
Sonda kullanımı	III. İmmüsupresyon
Nefrostomi tüpü	Böbrek nakli
Nörojenik mesane	Nötropeni
VÜR	Doğumsal veya edinilmiş immün yetmezlik

2.1.5. Sınıflandırma

İYE'ler genellikle anatomik konumlarına, ciddiyetleri ve/veya kompleks olma durumlarına göre sınıflandırılır.

Tablo 4. İdrar yolu enfeksiyonlarında klinik sınıflamaya göre tanı ve tedavi yaklaşımları (6)

Sınıflama	Belirti-bulgu	Laboratuvar	Tedavi
Akut komplike olmayan sistit	Dizüri, pollaküri, sıkışma hissi, ateş, suprapubik hassasiyet	Piyüri, bakteri (10 ² KOB/ml)	Oral, 3_gün bazı durumlarda 7 gün tedavi
Akut komplike olmayan piyelonefrit	Ateş, üşüme-titreme, bulantı, kusma, kostovertebral açı hassasiyeti	Piyüri, bakteriüri (10 ³ KOB/ml), sedimentasyon yüksekliği, CRP pozitifliği, lökositoz	Oral-parenteral, 14 gün
Komplike İYE ve erkekte İYE	Komplike edici faktör eşliğinde İYE bulguları	Piyüri, bakteriüri (10 ⁴ KOB/ml)	Oral-parenteral, 14 gün
Asemptomatik bakteriüri	Semptom yok	Piyüri, bakteriüri (erkeklerde bir,kadınlarda 24 saat arayla alınmış en az 2 kültürde 10 ⁵ KOB/ml)	Gebeler ve ürolojik girişim yapılacaklar

Yineleyen İYE	Relaps Reenfeksiyon	Piyüri, bakteriüri	Relaps 2-6 hafta, reenfeksiyonda profilaksi
----------------------	---------------------	--------------------	---

Sistit ve üretriti kapsayan bir terim olan alt üriner sistem enfeksiyonları, tipik olarak dizüri, pollaküri, sıkışma hissi, ateş, suprapubik hassasiyet gibi tipik semptomlara neden olan iyi huylu bir durumdur. Ateş gibi sistemik bulgular ve uzun süreli sekeller nadirdir. Genellikle böbrekler tarafından elimine edilen oral antibiyotiklerle tedavi edilir, böylece idrarda yüksek antibiyotik seviyelerine ulaşılma ile birlikte, yüksek sistemik veya doku seviyelerine ulaşmaz (6).

Üst üriner sistem enfeksiyonları veya piyelonefrit, klasik olarak ateş, böbrek açısı hassasiyeti, bulantı ve kusma üçlüsü ile kendini gösteren, renal parankimin invaziv bir enfeksiyonudur. Alt idrar yolu enfeksiyonu semptomları mevcut olabilir veya olmayabilir. Üst üriner enfeksiyonları sıklıkla ürosepsise neden olur ve böbrek hasarı, apse oluşumu ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar yaygındır. Çoğu vakada enfeksiyonun hem üriner hem de sistemik bileşenlerini tedavi eden intravenöz antibiyotiklerle tedavi gerekmektedir (21).

Komplike olmayan İYE'ler genellikle yapısal, metabolik veya immünolojik yatkınlıkları olmayan kadınları etkileyen alt üriner sistem enfeksiyonları olarak tanımlanır. Bazı otörler ayrıca, bu kategoride komplikasyonsuz piyelonefrit vakalarını da gruplandırmaktadır. Komplike olmayan İYE'ler, kısa süreli ve daha dar spektrumlu, oral antibiyotiklerle tedavi edilebilir (21).

Komplike İYE, üst idrar yolunu tutan ve/veya yapısal ve fonksiyonel anormallikler, metabolik bozukluklar veya bozulmuş bağışıklık gibi önceden belirlenmiş faktörlere sahip kişilerde ortaya çıkar. Çocuklarda ve erkeklerde İYE genellikle bu grupta kabul edilir, çünkü bu kişilerde İYE, çocuklarda konjenital anormallikler ve erkeklerde prostatit gibi predispozan faktörlerle daha sık ilişkilidir. Pek çok vakada, çok ilaca dirençli organizmalar bu enfeksiyonların yaygın nedenleri olduğundan daha uzun süreli ve daha geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri gerekmektedir (21).

Tekrarlayan İYE: Birçok kadın tekrarlayan enfeksiyonlara yakalanmaktadır. Relaps tedaviye rağmen aynı etken mikroorganizmalarla bakteriürinin tedavi tamamlandıktan sonraki 2 hafta içinde yenilenmesini ifade ederken, reenfeksiyon;

farklı bir mikroorganizmayla 6 ay içerisinde enfeksiyonun tekrarlaması ve yeni bir enfeksiyon anlamını taşımaktadır. Bu hastalar sıklıkla çoklu antibiyotik tedavisine veya uzun süreli antibiyotik profilaksisine maruz kalırlar ve bu nedenle antibiyotik seçimini problemlili kılan çok dirençli organizmalarla hızlı bir şekilde enfeksiyon geliştirebilirler. Bu durumlarda, geliştirilmiş hijyen ve kızılçık suyu gibi nüksleri azaltmak için farmakolojik olmayan yöntemleri araştırmak önemli olabilir (21).

2.1.5.1. Akut Komplike Olmayan Sistit

Akut sistit kadınlarda uzun vadede böbrek fonksiyonu konusunda yan etkiler veya mortalite artışı gözükmemektedir. Gebe olmayan kadınlarda tedavi edilmemiş sistitler seyrek olarak semptomatik üst üriner enfeksiyona ilerlemektedir. Bu nedenle tedavinin amacı enfeksiyonu eradike etmek, relaps veya reenfeksiyona bağlı yineleyen enfeksiyonların morbiditesini azaltmaktır (6).

Akut basit sistitte üç günlük tedavi süresinin tek doz veya yedi günlük tedavi rejimlerinden daha etkili olduğu görülmektedir. Üç günlük tedavi rejiminin avantajları düşük maliyet, yüksek hasta uyumu, yan etki azlığıdır. Üç günlük tedavide önerilen oral antibiyotik rejimleri trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMZ) 2x160/800 mg, siprofloksasin 2x250-500 mg, ofloksasin 2x200 mg, norfloksasin 2x400 mg ve diğer kinolonlardır. Beta-laktam antibiyotiklerle yapılan üç günlük tedavi rejimleri daha az etkilidir, amoksisilin veya birinci kuşak safalosporinler basit sistitin empirik tedavisinde zayıf seçeneklerdir. Amoksisilin/klavulanik asit sistit tedavisinde kullanılabilir, fakat yüksek sıklıkta gastrointestinal yan etkiye sahiptir ve yedi gün kullanılmalıdır (6).

Sistitli kadın hastada diyabetes mellitus varsa, semptomlar yedi günden uzun süredir devam ediyorsa, yakın zamanda geçirilmiş üriner enfeksiyon öyküsü varsa, diyafram kullanıyorsa ve 65 yaş üzerinde ise yedi günlük tedavi önerilmektedir (6).

Hasta gebeyse amoksisilin, amoksisilin-klavunat, sefalekssin veya nitrofurantoin ile 7-10 gün tedavi verilmelidir (6).

2.1.5.2. Akut Komplike Olmayan Piyelonefrit

Bulantı-kusması olan, hipotansiyon, genel durum bozukluğu, sepsis, gebelik veya yaşlılık gibi faktörlere sahip hastalarda hastaneye yatırılarak parenteral tedavi yapılmalıdır. Hafif, orta şiddette enfeksiyonu olan, oral tedaviyi tolere edebilecek ve uyum gösterebilecek hastalar ayaktan tedavi edilebilir (6).

Tedavi başlangıçta ampiriktir. Parenteral kullanılacak antibiyotikler üçüncü kuşak sefalosporinler; seftriakson 1x1-2 gr, sefotaksim 2x1 gr, beta laktamaz inhibitörlü beta laktamlar, ampisilin sulbaktam 4x1,5-3 gr, piperasilin-tazobaktam 4x3,375 gr, kinolonlar; siprofloksasin 2x200-400 mg, ofloksasin 2x200-400 mg, aminoglikozidler; gentamisin 1x5-7 mg/kg, amikasin 1x15 mg/kg'dir. Ampirik tedavi kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre uygun şekilde modifiye edilmelidir. Hastaneye yatırılan ve tedaviyle ateşi düşen hastalar, ateşsiz 48 saat izlendikten sonra eğer hasta oral tedaviyi tolere edebilecekse parenteral tedavi oral tedaviye değiştirilebilir. Tedavi süresi 14 güne tamamlanır(6).

Oral tedavi seçenekleri ise kinolonlar; siprofloksasin 2x500 mg, ofloksasin 2x400 mg, norfloksasin 2x400 mg, TMP/SMZ 2x160/800 mg, amoksisilin/klavulanik asit 2x1000 mg ve sefiksim 1x400 mg'dır. Amoksisilin ya da amoksisilin/klavulanik asit gram pozitif mikroorganizmaların rol oynadığı düşünülen olgularda kullanılabilir. Tedavi süresi 14 gündür (6).

Tedavinin 48. saatinde ve tedavi bitiminden 1-2 hafta sonra kontrol idrar kültürü yapılarak tedavi başarısı değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında veya sonunda semptomların veya idrar kültür pozitifliğinin devam etmesi tedavi başarısızlığıdır (6).

2.1.5.3. Komplike İYE ve erkekte İYE

Komplike İYE'si olan olgularda tıkanma, taş, sonda gibi enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler mümkünse ortadan kaldırılmalıdır. Erkeklerde tedavi öncesi kültür şarttır. Tedavide florokinolonlar, TMP-SMX, sefalosporinler (seftazidim, seftriakson, sefoperazon, sefepim, seftizoksim), karbapenemler ile aminoglikozid kombinasyonları seçilebilir. Hafif seyirli, kusması olmayan olgularda oral tedavi, ağır, ürosepsisle seyreden olgularda hastaneye yatırılarak parenteral tedavi uygulanmalıdır. Özellikle hastane kökenli olgularda mutlaka antibiyotik duyarlılık sonuçları göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi süresi 14 gündür. Klinik durumun düzelmesi sonrasında (48-72 saat) oral tedaviye geçilebilir (6).

2.1.5.4. Yineleyen İYE

Relaps: Tedavi sonrası relaps; renal tutulum, yapısal anomali (taş vb) veya kronik bakteriyel prostatite bağlı olabilir. Yapısal anomali yoksa relapsın renal tutulumla bağlı olma ihtimali yüksek olduğu için daha uzun süreli tedavi gerekebilir. Kısa süreli veya 7-10 günlük tedavi sonrası relaps gelişmiş hastalarda iki haftalık

tedavi planlanmalıdır. Yapısal anomalisi olmayan ve iki haftalık tedavi sonrası relaps görülen hastalarda tekrar iki haftalık tedavi uygulanır, yine relaps gelişirse dört-altı haftalık tedavi düşünülmelidir. Erkeklerde öncelikle kronik bakteriyel prostatit dışlanmalıdır. Yapısal anomali varlığında taş veya tıkanmaya yönelik cerrahi tedavi de mutlaka planlanmalıdır (5).

Şikayetleri devam eden, ilerleyici renal hasar riski yüksek olan seçilmiş bazı hastalarda ve çocuklarda dört haftalık veya daha uzun süreli tedavi gerekebilir. Uzun süreli tedavilerde amoksisilin, sefalekssin, TMP-SMX, nitrofurantoin ve siprofloksasin ilk bir hafta mutad dozlarda, daha sonra yarı dozda olmak üzere kullanılabilir. Supresyon tedavisi kesildikten sonra yine relaps görülürse yeniden aynı veya farklı bir antibiyotik ile daha uzun süreli tedavi planlanmalıdır. Tedavi sırasında aylık kültürle hasta izlenmelidir. Supresyon tedavisi sırasında bakteriüri devam ediyorsa, antibiyotik direnci düşünülmeli ve tedavi değiştirilmelidir (5).

Reenfeksiyon: Sık reenfeksiyonu olmayan hastalarda (2-3 yılda bir veya yılda 1-2 kez) alt İYE bulguları varsa tedavi verilmelidir, hatta bu tür hastalarda belirti varlığında kendi kendine tedavi alması önerilebilir.

Sık reenfeksiyonu olan kadınlarda enfeksiyonun cinsel temasla ilişkili olup olmadığı değerlendirilmelidir. Cinsel temasla ilişkili olduğu düşünülüyorsa, cinsel temas sonrası miksiyon reenfeksiyonların önlenmesinde yardımcıdır. Ayrıca cinsel temas sonrası tek doz tedavi (80/400 mg TMP-SMX tablet, 100 mg nitrofurantoin veya 100 mg siprofloksasin) atakların önlenmesinde oldukça etkilidir.

Cinsel temasla ilişkisi olmayan reenfeksiyonlarda uzun süreli profilaksi planlanmalıdır. Amaç semptomatik enfeksiyon sıklığını azaltmaktır. Profilaksiye başlamadan önce mevcut atak için uygun antibiyotik tedavisi verilir. Ardından uzun süreli profilaksiste maliyetleri düşük olduğu için TMP-SMX veya nitrofurantoin uygun seçeneklerdir. Profilaksiste 40/200 mg TMP/SMX tablet veya 50 mg nitrofurantoin yeterlidir. Hasta aylık idrar kültürleri ile takip edilir. Profilaksi tedavisi sırasında bakteriüri devam ediyor veya rekürrens saptanır ise ilaç değiştirilmelidir. Profilaksiye bakteriüri periyodik kültürlerde tamamen kaybolana dek devam edilmelidir (6).

2.1.5.5. Gebelik ve İYE

İYE gebelikte sık görülen komplikasyonlardan biridir. Gebelikte renal pelvis ve üreterlerde dilatasyon, böbrek boyutlarında büyüme, mesane yerleşiminde

değişiklik, mesanede düz kas gevşemesi, vezikoüreteral reflü gelişmesi gibi fizyolojik değişiklikler İYE'ye duyarlılığı artırmaktadır. Ayrıca idrar pH'ının artışı, glikozüri ve aminoasidüri varlığı bakteriyel çoğalma için uygun ortam hazırlamaktadır (5).

Etkenler gebe olmayanlara benzer. Gebelikte asemptomatik bakteriüri prevalansı %4-10 arasında bildirilmektedir. Asemptomatik bakteriüri gebelerin %25-30'unda semptomatik İYE ortaya çıkar. Gebelerde asemptomatik enfeksiyonun semptomatik forma geçişi gebe olmayanlara göre 3-4 kat fazladır. Gebelerde piyelonefrit gelişmesi prematüre doğum ve bebeğin düşük doğum ağırlıklı olmasına yol açar (5,13).

Gebeliğin 12-16 haftasında yapılan idrar kültürüyle ortaya konan asemptomatik bakteriüride ve semptomatik İYE'li gebelerde tedavi verilmelidir. Bu amaçla gebelikte rölatif olarak toksik olmayan sülfonamidler, amoksisilin, sefalekssin, seftriakson, nitrofurantoin gibi ilaçların ortalama 7-10 gün süreyle kullanımı bakteriyel eradikasyonu sağlamaktadır (6).

2.1.6. Tanı

İYE tanısı, laboratuvar bulguları tarafından desteklenen klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Disüri, idrara gitme sıklığı, acil miksiyon durumu, suprapubik ağrı ve hematüri gibi semptomlar alt bölge İYE için oldukça düşündürücüdür. Bununla birlikte, bu semptomlar zorunlu olarak hep birlikte ortaya çıkmazlar, aksine enfeksiyon başlangıcında sadece dizüri olabilir, bu nedenle semptomları hastanın klinik geçmişiyle (yaş, cinsiyet, İYE'ler için risk faktörlerinin varlığı) ilişkilendirmek doğru bir yöntemdir. Kadınlarda ayırıcı tanıda uretrit ve vajinit gibi genellikle vajinal iritasyon veya akıntı ile eşlik eden, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBE) düşünülmelidir (22). Komplike olmayan İYE'li kadınlarda yapılan çalışmaların alındığı bir meta-analizde, kadınlarda sistit olasılığının İYE semptomları olanlarda %50'den, vajinal akıntı veya iritasyonsuz dizüri olan kadınlarda ise %90'dan fazla olduğu rapor edilmiştir (23).

Erkeklerde bakteriyel prostatit, inflamasyona bağlı olarak alt üriner sistem enfeksiyonları semptomları artı ateş ve obstrüktif semptomlar, idrar yapmada kesilme, gece altını ıslatma, idrar akımında azalma ve damlama gibi semptomlarla ilişkilidir (24).

Piyelonefrit riski, yan ağrı veya kostovertebral açı duyarlılığı varlığında, yan ağrısı olsun veya olmasızın ya da $>38^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, titreme, bulantı veya kusma gibi sistemik sistit semptomları varlığında artmaktadır. Komplike pyelonefrit ayrıca sepsis veya multiorgan sistem disfonksiyonu ile de ortaya çıkabilir (25). Yaşlılarda ateş veya zihin bulanıklığı gibi nonspesifik karakterde bir başvuru olabilir (22).

Dipstick testi ve idrar kültürü İYE tanısı için en destekleyici testlerdir. Dipstick testi, konakçı idrar polimorfonükleer lökositlerinde bulunan bir enzim olan lökosit esterazı ve Enterobacteriaceae tarafından türetilen nitritleri test eder. Lökosit esteraz testi, %62–98 sensitiviteye ve %55-96 spesifiteye sahiptir. İdrar nitrit testi ise oldukça spesifiktir ancak duyarlılığı zayıftır (26). Pozitif dipstick testi, tipik semptomları olan bir hastada İYE tanısını güçlü bir şekilde destekler, ancak klinik şüphe yüksekse negatif olması İYE yokluğunu ekarte ettirmez. İdrar mikroskopisi ise akut sistit ve piyelonefrit hastalarının çoğunda mevcut olan pyüriyi ortaya koymaktadır (25). Dikkat edilmesi gereken bir nokta, kateterize hastalarda, pyüri varlığı, kateter ilişkili bakteriüri veya semptomatik İYE tanısı için yeterli değildir.

İYE’de idrar kültürü tanı için altın standarttır. Geleneksel olarak bakteri sayısının $\geq 10^5$ CFU/mL olması, mesane bakteriürisi için eşik değer olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, sistitli kadınların % 30-50'sinde boş idrarın 10^2 ila 10^4 CFU/mL arasında olması ve piyelonefritli hastaların büyük çoğunluğunda idrar kültüründe $\geq 10^4$ CFU/mL üropatojen bulunduğundan, şimdilerde $\geq 10^3$ CFU/mL değerleri komplike olmayan sistitin, $\geq 10^4$ CFU/mL değerleri ise piyelonefritin makul bir göstergesi olarak önerilmektedir (22,25,27).

2.1.7. Tedavi

Asemptomatik bakteriüri taraması ve tedavisi genellikle aşağıdakiler dışında önerilmez:

- Tedavi edilmezse semptomatik İYE ve piyelonefrit riski yüksek olan (% 15-45) gebeler (28)
- Komplike enfeksiyon riski taşıyan ürolojik prosedürlere tabi olanlar (27)

Tedavi seçiminde antibiyogram baz alınmalı ve komplike veya komplike olmayan İYE'ler için konakçı risk faktörleri ve komorbiditeleri dikkate alınarak daha önce reçete edilen benzer (aynı) antibiyotikler önerilmelidir. Güncel kılavuzlar (2,27),

alt komplike olmayan İYE'lerin tedavisinde ilk seçenek olarak aşağıdaki ajanları önermektedir: nitrofurantoin, fosfomisin trometamol ve pivmecilinam. TMP-SMX sadece, E. coli direnç oranlarının <% 20 olduğu bilinen bölgelerde oldukça etkili olmaya devam etmekte; ancak, son 3 ayda İYE için kullanılıyorsa kaçınılmalıdır. Aminopenisilin ve oral sefalosporinler, kısa süreli kullanım ve direnç paternlerine bağlı düşük etkinlik nedeniyle, sadece önerilen diğer ilaçlar kullanılmadığında dikkate alınmalıdır. ARESC çalışmasında 2315 E. coli izolatının neredeyse % 20'si amoksisilin / klavulanat, sefuroksim ve nalidiksik aside duyarlılık göstermiş, siprofloksasin direnç oranları ise % 10'u aşmıştır. Her ülkede fosfomisin, mecillinam ve nitrofurantoin, E. coli'ye karşı en aktif ilaçları oluşturmaktadır (29). Bu veriler 1999-2008 arasında yükselen bir trend şeklinde, E. coli'de amoksisilin/klavulanat, siprofloksasin, ampisilin ve TMP-SMX için gelişen direncin mecillinam, fosfomisin trometamol ve nitrofurantoinden (<% 2) daha yüksek olduğunu bildiren ECO SENS çalışmasından elde edilen verilerle uyumludur (30).

Erkeklerde prostat enfeksiyonlarında erken rekürrensleri önlemek için, bakterilerin kalıcı olması endişeleri nedeniyle daha uzun bir antibiyotik tedavisi (7-14 gün süren) her zaman önerilmiştir (31). En iyi tedavi süresi hakkındaki veriler tartışmalıdır. Gözlemsel bir çalışmada, 7 günlük (32) siprofloksasin tedavi süresinin 3 ve 14 günlük tedavilere nazaran erken ve geç İYE nükslerinde belirgin bir azalmaya yarar sağlamadığı gösterilmiştir (33). Ancak, ilk çalışma ayaktan hasta erkek gaziler arasında, ikincisi ise spinal kord yaralanması gibi özel hasta gruplarında yapılmış olması nedeniyle sonuçları karşılaştırmak güçtür.

Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta, uzun süreli bir antibiyotik tedavisinde Clostridium difficile enfeksiyon gelişme riski de göz önünde bulundurulmalıdır (32). Duyarlılık testi ve lokal direnç paternlerine göre, erkeklerde prostat dokusunda daha iyi penetrasyon gösterdikleri için TMP-SMX ve kinolonlar tercih edilmelidir. Hastanede yatış gerektirmeyen akut komplike olmayan piyelonefrit için, 7 günlük bir florokinolon (<% 10'luk dirençli alanda) veya 14 günlük TMP-SMX ilk seçeneklerdir. Kinolonlar, birçok gram negatif bakteriye karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir, böylece İYE'ler için birinci basamak bir seçim haline gelmiştir. Bununla birlikte, % 1-4'ten % 6-15'e kadar artan direnç oranları göstermiştir ki, toplumdaki direnç <% 20'de kalsa bile, ÇİD bakterileri % 49-72 arasında direnç gösterebilmektedirler (34).

TMP – SMX ile ilgili srveyans verileri, dünya genelinde % 16 ila % 36 arasında ve İD'de ise % 60 ila % 77 arasında değişen direnç oranlarını öngörmektedir (34). Bu nedenlerden dolayı, bu iki ajan dikkatlice düşünülmeli ve seftriakson veya bir aminoglikosit gibi parenteral bir antimikrobiyal ile başlanması daha garantili olabilir (2). Hastaneye yatış gerektiren piyelonefrit olgularında intravenöz tedavi için önerilen antimikrobiyaller; aminoglikozitler, genişlemiş spektrumlu sefalosporinler, beta-laktam inhibitörleri ve karbapenemlerle kombinasyon edilmiş beta-laktamlardır. Bu ilaçlar arasındaki seçimde, yerel direnç oranları ve duyarlılık testi sonuçları dikkate alınmalıdır (2,27).

Kateterle ilişkili İYE tedavisi, yalnızca idrar yoluna atfedilebilen uygun belirti ve semptomları olan ve diğer enfeksiyon kaynaklarının dışlanması sonrası düşünülmelidir. Aslında kalıcı üriner kateterlere sahip hastalarda piyüri mesane iltihabının bir sonucu olarak bakteriüri ile birlikte veya bunlar olmadan mevcut olabilir, bu nedenle antimikrobiyal tedaviye başlanıp başlatılmayacağına bir göstergesi değildir. Kateter 7 günden fazla bir süredir yerinde kalmışsa, bir antibiyotik başlamadan önce çıkarılmalıdır. Tedavi süresi klinik durumun ciddiyetine göre 7 ila 14 gün arasında değişebilir (2,27).

Çoklu ilaca dirençli üropatojenlerin tedavileri, hala antimikrobiyal aktiviteyi koruyan ilaçlara ve birkaç yeni mevcut seçeneğe dayanmaktadır. İD ÜYE'lerinin tedavisi için oral fosfomisin kullanımı üzerine yapılan retrospektif bir çalışmada, aynı organizma tarafından kalıcılık veya nüks ile tanımlanan % 55'lik bir tedavi başarısı göstermiştir (35). 204 İD idrar izolatında yapılan son bir araştırmada, geniş spektrumlu B laktamaz üreticileri olan *E. coli*'de *Klebsiella spp*'den daha düşük oranla (% 21,6 ve % 19) fosfomisine karşı genel bir direnç bulunmuştur. Gene bu çalışmada dikkate değer derecede izolatlarda sırasıyla % 83,3 ve % 63,7 oranında florokinolonlara ve TMP-SMP'ye direnç saptandı (36). Ayaktan tedavi gören geniş spektrumlu B laktamaza dirençli st İYE'li hastalarda basamaklı terapi (step-down therapy) tedavisi olarak oral fosfomisinin, intravenöz ertapenem ile karşılaştırıldığı klinik bir retrospektif kohort araştırmasında, iki grupta da benzer sonuçlar elde edilmiş, üstünlük kaydedilmemiştir (37). Nitrofurantoin, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001-2010 yılları arasında izole edilen ayakta tedavi gören İD *E. coli* hastalarında tutarlı bir antimikrobiyal aktivite sergilemiştir. Pan duyarlılık (pan-

susceptibility) 2001 yılında %52,1'den 2010'da % 42,0'ye düşmesine rağmen, nitrofurantoin direnç 2010'da sadece % 2.1 olarak bulunmuştur (38).

ÇİD üropatojen üzerinde beş oral ajanın (fosfomisin, nitrofurantoin, TMS, siprofloksasin ve ampisilin dahil) in vitro etkinliğini değerlendiren bir araştırmada, fosfomisin ve nitrofurantoinin, sırasıyla geniş spektrumlu B laktamaz üreten bakterilere karşı % 96,7 ve % 76,7 duyarlılığa sahip en aktif ilaçlar olduğu gösterilmiştir (39). Fosfomisin ve nitrofurantoin kullanımının kısıtlılığı, doku penetrasyonu eksikliğidir. Bu nedenle ÇİD bakterileri kaynaklı İYE'ler için karbapenemler ve karbapenem, aminoglikozit ve polimiksin kombinasyonlu terapiler tercih edilir (40). Beta laktamaz/Beta laktamaz inhibitör'lerinin rolü tartışmalıdır. Piperasilin-tazobaktam, duyarlı geniş spektrumlu beta laktamaz üreten bakterilere ve daha az ciddi enfeksiyonlara karşı karbapenem koruyucu bir seçenek olarak düşünülebilir (41). Bununla birlikte, yeni kombinasyonlar mevcuttur. Kompleks İYE'lerin tedavisinde seftolozan-tazobaktam ve seftazidime-avibaktam son zamanlarda onaylanmıştır (42)

Seftolozan, *P. aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* dahil olmak üzere gram negatif patojenlere karşı etkinliği artırılmış yeni bir sefalosporindir. Tazobaktam ilavesi, sınıf A ve C geniş spektrumlu beta laktamaz üreten *Enterobacteriaceae*'ye karşı aktivite gösterir, ancak metalo-B-laktamazlara, K. pnömoni karbapenemazlara veya başkalarına karşı aktivite göstermez. Seftolozan-tazobaktamın aktivite spektrumu ayrıca streptokok türlerini ve *Bacteroides fragilis*'i içerir, ancak *Staphylococcus spp.* ve diğer gram negatif anaeroblara karşı kapsayıcılığı sınırlıdır (42). Avibaktam, Ambler A, C ve bazı D sınıf β-laktamaz üreten mikroorganizmalara karşı seftazidimin in vitro etkinliğini geri kazandıran yeni bir β-laktamaz inhibitörüdür; bununla birlikte Metallo-β-laktamazlara karşı aktif değildir. (43)

Seftazidim&avibaktam kalitesinin seftazidim&dropinem ikilisine göre düşük olduğu faz III klinik denemelerinde gösterilmiştir (43). Bu yeni Karbapenem koruyucu kombinasyonların, direnç gelişimini sınırlayan antimikrobiyal yönetim programlarında akılcıca kullanılması gerekmektedir.

2.2. ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ

Asemptomatik bakteriüri üriner sisteme ait enfeksiyon belirti ya da bulguları olmayan bir bireyde anlamlı bakteriüri olmasıdır. Anlamlı bakteriüri, aseptik olarak alınan idrarda üretral kontaminasyonu ekarte edecek sayıda bakterinin üretilmesidir. Bu sayı mililitreküpte en az 10^5 CFU (colony forming unit) bakteridir. Asemptomatik bakteriüri tanımı kadın, erkek ve kateterli kişilerde farklıdır. Kadınlarda; 24 saat ara ile uygun olarak alınan 2 orta akım idrar örneğinde aynı bakterinin $\geq 10^5$ CFU/mL üremesi olarak tanımlanır. Erkeklerde kontaminasyon olasılığı daha düşük olduğu için tek bir orta akım idrarında $\geq 10^5$ CFU/mL aynı bakteri üremesi tanı için yeterli iken, kateterli erkek veya kadınlarda aynı mikroorganizmanın $\geq 10^5$ CFU/mL üremesi anlamlı kabul edilir. Kateterli hastalarda üretral kontaminasyon riski daha düşük olduğu için daha az sayıda üremeler anlamlı olmaktadır (5,6).

2.2.1. Etiyoloji

Bakterinin fimbrial adezinleri üriner mukozaya yapışıp enfeksiyonu başlatma yeteneğine sahiptirler. Bazı bakterilerde bu fimbrial yetenek azalmıştır. Bu nedenle klinik sistit ve pyelonefrit oluşturmazlar. Yine bazı virülansı azalmış bakteriler de asemptomatik bakteriüriye sebep olabilirler. Ayrıca konağın immün yanıtı da asemptomatik bakteriüri patogenezi ile ilişkili olabilir. Çocuklarda yapılan bir araştırmada asemptomatik bakteriürisi olanlarda nötrofil Toll-like reseptör 4 (TLR4) seviyesinin aynı yaş grubundaki sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür. Yine TLR4'ün farelerde *E. coli*'ye karşı mukozal savunmada rol oynadığı bulunmuştur (6,44).

Bunların yanında özellikle yaşlılarda bakteriüri insidansının genç erişkinlerden fazla olmasının birtakım kolaylaştırıcı faktörlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunlar;

- Erkeklerde prostat hipretrofisine bağlı obstruksiyon ve bakterisidal prostat sekresyonlarının azalması
- Postmenopozal kadınlarda vajinal kolonizasyonu önleyen hormonların azalması ve perineal kirlenme
- Heriki cinsten nöromusküler hastalıklar nedeniyle mesane disfonksiyonu ve bu nedenle artmış genitoüriner alet kullanımı

Prezervatif sonda kullanan hastalarda bakteriüri insidansı %87 iken, uzun süreli foley sondalı hastalarda bakteriüri kaçınılmazdır.

2.2.2. Epidemiyoloji

Aseptomatik bakteriüri sıklığı yaşla birlikte artar. Seksen yaşın üstündeki kadınlarda >%20 iken erkeklerde %6-15 oranında rastlanır. Gebe olanlarda %2, olmayanlarda %7 sıklıktadır. Genellikle genç sağlıklı kadınlarda aseptomatik bakteriüri geçicidir ve birkaç hafta sürer. Genç erkeklerde ise oldukça nadirdir. Diyabetik kadınlarda olmayanlara oranla 3 kat daha sık olup %8-14 arasında rastlanmaktadır. Erkekler arasında böyle bir fark yoktur (6,44).

2.2.3. Tedavi

Aseptomatik bakteriüri sadece gebeler ve üriner girişim yapılacak hastalarda tedavi edilmelidir. Gebeliğin özellikle 2 ve 3. trimesterlerinde vezikoüreteral reflü nedeniyle piyelonefrit riski artmaktadır. Ayrıca erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek gelişimi de semptomatik bakteriüri ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle gebeliğin 12-16 haftalarında aseptomatik bakteriüri taraması yapılmalı ve varsa tedavi edilmelidir. Sonrasında idrar kültürleri ile takip edilmeli, eğer ikinci bir aseptomatik bakteriüri tespit edilirse gebelik sonuçlanıncaya kadar profilaksi verilmelidir (44).

Aseptomatik bakteriürisi olan ve ürolojik girişim yapılacak hastalarda da olası bir mukozal kanama sonucu gelişebilecek bakteriyemiye önlemek amacıyla tedavi edilmesi önerilmektedir. Çocuklarda da piyelonefrit gelişimini önlemek amacıyla aseptomatik bakteriürininin tedavi edilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte böyle bir tarama yapma konusunda tartışmalar devam etmektedir (6).

2.2.1. Kimler Tedavi Edilmeli

Gebe olmayanlar, premenapozal kadınlar, diyabetik hastalar, yaşlılar, spinal kord hasarı olan veya üriner kateteri olanlarda aseptomatik bakteriüri taraması yapılmamalı, tedavi edilmemelidir. Piyürinin aseptomatik bakteriüriye eşlik etmesi durumunda antibiyotik tedavi endikasyonu yoktur. Bu hastalara uygulanacak tedavi maliyetinin artması, yan etkilerin görülmesi ve dirençli suşların seçilmesine yol açmaktadır (21).

Aseptomatik bakteriürisi olan kadınlarda semptomatik üriner sistem enfeksiyonu riski artmıştır. Buna rağmen bu kişilerin tedavi edilmesi semptomatik enfeksiyon gelişme riskini azaltmamakta veya tekrarlayan aseptomatik bakteriüri atağının önüne geçememektedir (21).

Randomize kontrollü çalışmalar asemptomatik bakteriüriye yaşlılara antimikrobiyal tedavi vermenin mortaliteye etkisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarla mesane yıkama tekniği ile bakterinin sıklıkla böbrekte lokalize olduğu anlaşılmış, antimikrobiyal tedavi ile idrarın steril hale getirilemeyeceği anlaşılmıştır.

Ancak genel durumu bozulan ve bakteriüri olan ileri derecede yaşlı hastalar için asemptomatik bakteriüri tanımı kullanılamaz. Yaşlı hastalarda üriner sistem enfeksiyonu, ateş olmaksızın sadece mental durum değişikliği ile seyredebilir. Bakteriüri olan ve septik tablo ile gelen hastada başka bir enfeksiyon odağı bulunamazsa ürosepsis tedavisi verilmelidir (21,44).

2.3. ÜRİNER SİSTEM ESER ELEMENT METABOLİZMASI

2.3.1. Eser Elementler Hakkında Genel Bilgi

Kobalt (Co), bakır (Cu), krom (Cr), demir (Fe), flor (F), iyot (I), mangan (Mn), molibden (Mo), nikel (Ni), selenyum (Se), silisyum (Si), kalay (Sn), vanadyum (V) ve çinko (Zn) gibi 14 eser element insan organizması için esansiyeldir.

Eser elementler yaşam için esansiyel inorganik elementlerdir. Eksik alındığı zaman işlev bozukluğu oluşturan ve sadece fizyolojik dozlarda bu bozukluğu önleyen veya iyileştiren element eser element olarak kabul edilir. Eksik alımları yetersizlik hastalıklarına neden olur. Eser elementler için temel alınan unsur, sıklıkla bir enzimin parçası veya aktivatörü olarak metal içeren metalloenzim olmasıdır (45,46).

Hem belirli kimyasal işlevler hem insanlarda eksiklik belirtileri yalnız yedi eser element için bilinir. Bunlar Fe, Zn, Cu, Co, I, Mo ve Se. İnsanlarda Cr ve Bor (B) etkinliği tanımlanmış fakat bunların kimyasal işlevleri bütünüyle açıklanmamıştır. Mn'in esansiyel fonksiyonları tanımlanmıştır. Buna karşın, insanlarda bu elementin eksikliğinin belirtileri açıklanamamıştır.

Diğer eser elementler, nikel, silikon, vanadyum, arsenik, brom, kadmiyum, kurşun, stronsiyum ve kalay da insanlar için esansiyeldir. Lityum ve flor da yararlı farmakolojik özellikleri olan iki eser elementtir (47). Magnezyum ise vücutta en bol bulunan dördüncü katyon, hücrede Potasyum'dan sonra en bol bulunan ikinci katyon olduğundan teknik olarak bir eser element değildir. Fakat bununla beraber magnezyum, eser element olarak kabul edilir. Hücre içi konsantrasyonu, hücre dışı

konsantrasyonunun yaklaşık on katı kadardır (45). Diğer kadmiyum (Cd), civa (Hg), kurşun (Pb) ve talyum (Tl) gibi esansiyel olmayan elementler başlıca toksik olmalarıyla bilinirler. Bununla birlikte esansiyel eser elementler bile yüksek dozlarda toksik olurlar (46,47).

Böbrek yetmezliğinde eser elementlerin potansiyel klinik önemleri son zamanlarda yeniden gözden geçirilmiştir (48). Eser element bozuklukları üreminin bir sonucu olabilir. Üremi araştırmalarında eser elementlerin kantitatif tayini kritik önem taşımaktadır. Eser elementler vücutta çok düşük konsantrasyonlarda olduklarından örnek toplamasında, hazırlanmasında ve ölçümünde çok dikkat edilmeli ve kontaminasyonu engellemek için özen gösterilmelidir (49).

Eser element metabolizması azalan böbrek fonksiyonu, metabolik dengenin değişimi, özel diyet, ilaçlı tedavi ve böbrek yetmezliğinde SRRT'den etkilenebilir. Çoğu element metabolizması bozuklukları SRRT'ne giren ve girmeyen üremik hastalarda benzer şekilde görülmekte ancak bu bozukluklar SVVHD hastalarında daha şiddetli bir biçimde ortaya çıkmaktadır. Nitekim uzun dönem SVVHD hastalarında çeşitli eser element anormallikleri olduğu bildirilmiştir (50). Eser elementlerin aşırı miktarda birikmesi veya tükenmesi; renal fonksiyon bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, immün savunma, anemi, kanser riskinin artması ve kemik hastalıkları gibi klinik durumlarda anlamlı olabilir. Sağlıklı bireylerde eser element konsantrasyonu ve metabolizması hakkında çok az bilgi bulunmaktayken, ABY'de eser elementlerin fizyolojisi hakkında çok daha az bilgi bulunmaktadır.

Renal yetmezlik derecesi eser elementlerin plazma ve serum konsantrasyonlarının belirlenmesinde önemli bir faktördür. Renal yetmezlikte azalmış eser element miktarı genellikle uygulanan hemodiyaliz, hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyon yöntemleri sırasındaki kayıp ve üriner kayıp nedeniyle oluşmaktadır. Bu şekildeki hastalar eser element ile oluşan diyalizat kontaminasyonu veya tedavi boyunca oluşan eser element kaybı ve idrarda atılımın azalması nedeniyle eser element yetersizliği veya gelişen toksisite nedeniyle daha büyük riske sahiptirler. Protein kısıtlamasına maruz kalan SDBY (Son dönem böbrek yetmezliği) hastalarında gelişen Zn veya Fe azalması ile risk altındadırlar (49,51).

2.3.1.1. Çinko (Zn)

Vücut gelişimi için son derece önem taşıyan bir eser element olan çinko, özellikle fetüsün gelişiminde ve küçük çocukların beslenmesinde oynadığı rol ile göze çarpar. Çünkü bu element hücredeki genetik madde olan DNA'nın oluşumu için gereklidir. Vücutta demirden sonra en yüksek miktarda bulunan elementtir ve 70 kg'lık bir yetişkin vücudunda 1,4 – 2,3 g arasında bulunur. Çinko, özellikle prostat, sperma, karaciğer, böbrek, retina, kemik, kas gibi dokularda ve vücut sıvılarında yüksek oranda bulunmaktadır (52).

Eritrositlerdeki çinko içeriği plazmaya nazaran yaklaşık 10 kat daha fazladır. Bunun sebebi karbonik anhidraz gibi çinko içeren enzimlerin varlığıdır. Biyolojik sistemlerde çinko yalnızca +2 değerliğinde bulunur. Elektron diziliminde d orbitalinin tam dolu oluşu ekstra bir kararlılık kazandırır. “d” orbitalleri tam dolu olmayan demir, bakır, mangan gibi diğer geçiş metalleri ile çinko arasındaki biyokimyasal farklılıkların temeli budur. Çinko biyolojik indirgenme ve yükseltgenme fonksiyonlarına katılamaz. Çinko, organizmadaki yaklaşık 300 enzim için vazgeçilmez bir bileşendir. İnsan metabolizmasında çinko içeren önemli metalloenzimler; karbonik anhidraz, alkali fosfataz, RNA ve DNA polimeraz, timidin kinaz, karboksipeptidaz ve alkol dehidrogenaz olarak sayılabilir. Çinko ayrıca protein sentezinde, genlerin yapısal ve enzimatik bazı reaksiyonlarında önemli rol oynar (53,54).

Vücuda besin olarak alınan çinkonun ancak %20 – 30 oranında organizma tarafından absorbe edildiği bilinmektedir. Yetişkinler için günlük normal çinko gereksinimi 15 mg düzeyinde olup, fındık ve ceviz türü yemişler, yumurta, sığır eti ve karaciğer zengin çinko kaynağı sayılabilecek besinlerdendir. Sebzeler ve tahıl ürünlerinden organizmaya çinko alımı fitatlar, selüloz, hemiselüloz ve diğer lifli yapıların varlığından dolayı engellenir. Ayrıca yüksek miktarlarda kalsiyum, fosfor, demir ve bakır içeriğinde çinko yararlanmasını negatif yönde etkiler. Çinkonun biyoyararlanımına pozitif etki yapan bileşimler EDTA, lizin, sistein, glisin ve histidin'dir (55).

Çinko, bağışıklıkta oldukça önemli bir elementtir. Çinkonun ve enfeksiyonla ilgili diğer besin maddelerinin dağılımı, patojenlerin ulaşılabilirliğini sınırlayabilmek için bağışıklık yanıtında önemli bir unsurdur. Ayrıca, çinkonun ana bağlanma proteini

olan albümin, akut faz reaktanı olarak enfeksiyon durumlarında azaldığından çinko bağlanma kapasitesinde azalmaya neden olur (56)

Çinko, kanın yapısında % 60 – 70 oranında albumin ile % 30 – 40 oranında α_2 -makroglobulin ile küçük bir miktarı da transferrin ve serbest amino asitler ile taşınır. İnsanlarda çinko eksikliği ilk olarak 1960'lı yılların başlarında tanımlandı ve çinkonun spesifik metabolik etkileri aydınlanmaya başladı (52,57). Çinkoya bağımlı klinik hastalıkların keşfi, beslenmede çinkonun önemini gösterir nitelikte olmuştur. Çinko eksikliği dünyada oldukça yaygın görülen bir hastalıktır. Çinko eksikliğinde görülen klinik özellikler büyüme ve iskelet olgunlaşmasının gecikmesi olarak saptanmıştır. Yetersiz büyüme, tat almada azalma ve genç erişkinlerde hipogonadizm çinko eksikliği ile tanımlanmıştır. Çinko eksikliği ilerledikçe klinik belirtiler bir spektrum gösterir.

Deneysel olarak hafif çinko eksikliği oluşturulan bireylerde oligospermi, ağırlık kaybı, hiperamonyemi ve düşük etanol toleransı gözlenmiştir. Orta derece çinko eksikliği çocuklarda ve adolesanlarda büyüme gecikmesi, erkeklerde hipogonadizm, hafif dermatit, iştah kaybı, gecikmiş yara iyileşmesi, anormal karanlık adaptasyonuna sebep olmaktadır. Şiddetli çinko eksikliğinin belirtileri ağırlık kaybı, diyare, nöropsikiyatrik bozukluklar, yineleyen enfeksiyon ve sonuçta tedavi edilmezse ölümü içerir. Klinik laboratuvarlarda çalışılan çinko testleri iki grupta yapılır. Birinci grup örneklerde çinko miktarı tayin edilir ve bu örnekler plazma veya serum, kan hücresi, idrar ve tükürüktür. İkinci grupta ise çinkoya bağlı metabolik fonksiyonlar test edilir ve bunlar alkalın fosfat, karbonik anhidraz, nükleozit fosforilaz ve ribonükleazdır. Bu çalışmalar enzim aktivasyonu ölçümü temel alınarak yapılır (58,59).

2.3.1.2. Bakır (Cu)

Organizmaya, bakır birçok yönden gereklidir. Bakır, biyolojik sistemlerde hem +1 hem de +2 değerlikli bulunmaktadır. Bu temel özellik sayesinde bakır içeren enzimler moleküler oksijen ile bağlanarak indirgenme–yükseltgenme reaksiyonlarında yer alırlar (60).

Bakır elementi seruloplazmin, sitokrom c-oksidad, lizil oksidad ve tirozinaz içeren birçok metalloenzimin en temel bileşenidir. Bakır demir metabolizmasında da

önemli rol oynar. Bakır eksikliği demir absorpsiyonunu zayıflatır ve şiddetli bakır eksikliği anemi hastalığını beraberinde getirir. Plazma içerisinde bakır içeren bir protein olan seruloplazmin plazma transferrine bağlanmak suretiyle, ferrokسيداز aktivitesine sahiptir ve bu sayede ferrous (+2 değerlikli) demiri ferrik (+3 değerlikli) demire yükseltir (60).

Vücuda beslenme yoluyla alınan bakır, bakır – albumin veya bakır – histidin kompleksleri halinde karaciğere taşınır ve orada depo edilir. Karaciğerden genellikle seruloplazmin olarak salınır. Seruloplazmin, plazma içindeki toplam bakır miktarının % 95'ini bünyesinde barındırır. Karaciğerden salınan bakırın hücrelere aktarımı çeşitli enzimler vasıtası ile olur. Organizmada bakırın taşınması işlevi seruloplazmin, transkuprein, bakır – albumin ve bakır – aminoasitleri kompleksleri ile olur. Bakırdan yoksun bir beslenme, zayıflık ve kan damarları ile kemiklerde kırılabilirlik yol açar. Miyelin kılıfın oluşumu da vücuttaki bakır miktarına bağlıdır. Bakır eksikliği halinde, sinir sisteminde sinir impulslarının gereği şekilde iletilmemesine yol açan bozukluklar ortaya çıkar. Bakır elementi vücudumuzu güneşin zarar verici mor ötesi ışınlarından da korur. Çünkü rengini koyulaştırarak deriyi mor ötesi ışınlardan koruyan melanin pigmentinin oluşmasını sağlayan enzimin bir parçasını da bakır elementi oluşturur. Bakır hemoglobinin oluşumunda da önemli bir rolü vardır. Yüksek düzeylerde bakır da zehirleyici etki göstermektedir. Bu olgu halk dilinde "bakır çalığı" adı ile bilinir (60,61).

Bakır elementi hemen hemen tüm gıdalarda ve içme sularında bulunduğundan, vücudumuzda bakırın emilim ve atılımı belirli bir düzen içinde yürür. Vücuttaki bakır düzeyi, günlük beslenmedeki bakır, molibden ve sülfat dengesine bağlıdır. Yetişkin bir insan vücudunda bakır miktarı, yaklaşık 80–150 mg arasındadır. Dokulardaki konsantrasyonu 1,5–2,5 µg/g düzeyindedir. Karaciğerde depo edilen bakır miktarı ortalama 30-50 µg/g kadardır. Aşırı bakır eksikliğinde çeşitli karaciğer rahatsızlıkları gözlenmektedir. Kalp, beyin ve böbrek dokularında da yüksek miktarda bulunmaktadır. Kas ve kemik dokularında daha düşük düzeylerde bulunurlar fakat bu yapıların geniş kütlelerinden dolayı toplam bakır içeriğinin % 50'sini içerirler (60).

2.3.2. Üriner Sistem Metabolizması

Literatürde sağlıklı bireylerde eser element konsantrasyonu ve metabolizması hakkında çok az bilgi bulunmaktayken, üriner sistemde eser elementlerin fizyolojisi

hakkında çok daha az bilgi bulunmaktadır. Literatürde daha çok akut ve kronik böbrek yetmezliği olan, hemodiyalize giren hastalarda çalışmalar bildirilmektedir. Üriner sistem enfeksiyonları kaynaklı eser element metabolizmasını inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Eser elementler yaşam için esansiyel inorganik elementlerdir. Eksik alındığı zaman işlev bozukluğu oluşturan ve sadece fizyolojik dozlarda bu bozukluğu önleyen veya iyileştiren element olarak kabul edilir. Eksik alımları yetersizlik hastalıklarına neden olur. Böbrek yetmezliğinde eser elementlerin potansiyel klinik önemleri son zamanlarda yeniden gözden geçirilmiştir (47). Eser element bozuklukları renal yetmezliğin bir sonucu olabilir. Üremi araştırmalarında eser elementlerin kantitatif tayini kritik önem taşımaktadır (48).

Eser element metabolizması azalan böbrek fonksiyonu, metabolik dengenin değişimi, özel diyet, ilaçlı tedavi ve böbrek yetmezliğinde sürekli renal replasman tedavilerinden (SRRT) etkilenebilir. Çoğu element metabolizması bozuklukları SRRT'ne giren ve girmeyen üremik hastalarda benzer şekilde görülmekte ancak bu bozukluklar sürekli venö-venöz hemodiyaliz (SVVHD) hastalarında daha şiddetli bir biçimde ortaya çıkmaktadır (49).

Renal yetmezlik derecesi eser elementlerin plazma ve serum konsantrasyonlarının belirlenmesinde önemli bir faktördür. SRRT'leri gören hastaların eser elementlerindeki değişiklikler tedavinin şekline göre farklı olabilir. Renal yetmezlikte azalmış eser element miktarı genellikle uygulanan hemodiyaliz, hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyon yöntemleri sırasındaki kayıp ve üriner kayıp nedeniyle oluşmaktadır. Bu şekildeki hastalarda eser elementler diyalizatta kontaminasyona neden olmaktadır. Tedavi boyunca ,idrarda atılımın azalması nedeniyle eser element yetersizliği veya oluşacak toksisite sonucu daha büyük riske sahiptirler (48,50). Eser elementlerin aşırı miktarda birikmesi veya tükenmesi; renal fonksiyon bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, immün savunma, anemi, kanser riskinin artması ve kemik hastalıkları gibi klinik durumlarda anlamlı olabilir. Araştırmalar, konservatif tedavi, uzun süreli hemodiyaliz veya sürekli ayaktan periton diyalizi ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği olan erişkin hastalarda farklı eser elementlerin kan seviyelerinde değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (62,63).

2.3.3. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Eser Elementler Metabolizması ve İlgili Araştırmalar

Literatürde ağır metallerin asemptomatik bakteriürlü hastalardaki durumunu ortaya koyan çalışma sayısı son derece sınırlıdır. Bu konuda belirgin bir bilgi eksikliği göze çarpmaktadır. Bugüne kadar asemptomatik bakteriürlü hastalarda ağır metal düzeyini araştıran bir araştırmaya ulaşamadık. İşte bu araştırma ile ilk kez ASB'lilerdeki üriner ağır metal düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır.

Mikroorganizmalar, virülans mekanizmaları yardımıyla konak savunmasını engelleyerek üriner sistem enfeksiyonunu oluşturmaktadır (1,3). Bu zorlu süreçte bakteriler ilgili virülans mekanizmalarını ve yaşam formlarını idame ettirebilmek amacıyla demir, magnezyum, manganez, nikel, çinko ve kobalt gibi kritik enzimler için kofaktör olarak görev yapan çeşitli metallere ihtiyaç duymaktadır. Üropatojenlerin gösterdiği ana virülans özellikleri, esansiyel metalleri konakçıdan temin etme ve toksik metalleri salıverme döngülerini içermektedir (4). Enfeksiyon gelişiminde konakçı-patojen arayüzünde, esansiyel metallerin kullanımı noktasında yoğun bir rekabet oluşur. Organizmanın ana metalleri ayırması, serbest metallerin biyoyararlanımlarını sınırlayan yüksek afiniteli metal bağlayıcı proteinler üretmesi (örneğin: lipokalin) in vivo olarak patojenlerin büyümesini bozmakta ve bakteriyel büyümenin engellenmesi açısından etkili bir strateji sunar. Konakçı metal bağlayıcı proteinleri, enfeksiyona karşı doğal immün tepkinin ayrılmaz bir parçası olan besinsel immünitinin olumlu uyarıcısıdır. Bununla birlikte, patojenler, bu mekanizmaları engelleyebilmek için spesifik sistemler geliştirmiştir. Bazı görüşler İYE'de yer alan beslenme bağışıklık mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasının, üropatojenlerle, özellikle antibiyotiklerle tedaviye cevap vermeyenlerle mücadele etmede faydalı olacağını vurgulamaktadır (4).

Çoklu üropatojenik E. coli (UPEC) suşlarının dizilim genomları ve moleküler epidemiyoloji çalışmaları, UPEC'deki salmoşelin, yersiniabactin, aerobactin ve heme reseptörleri prevalansının, E. coli'nin fekal kommensal suşlarına kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (64–66). Çoklu Fe alım sistemleri, hastalarda İYE sırasında ve bir fare modelinde deneysel enfeksiyon sırasında UPEC'de en fazla eksprese edilen genler arasında olduğu gösterilmiştir (66–68).

Cu¹⁺, Ni²⁺, Zn²⁺ ve Mn²⁺ taşınımına dahil olan genlerin, enfeksiyon sırasında UPEC'de yüksek oranda aktif olduğu gösterilmiştir. UPEC'de Cu¹⁺ transfer genlerinin İYE sırasında idrar ex vivodaki kültüre kıyasla yüksek oranda aktivite olduğu görülmüştür (66). Spesifik olarak, Bakır Bağlayıcı enzim sistemlerinin, akut İYE sırasında Cu detoksifikasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Mn²⁺ ve Fe²⁺ demir alımında yer alan genlerin, sitABCD, idrarda ve enfeksiyon sırasında yüksek oranda eksprese edildiği görülmektedir (67).

Zn²⁺, memeli konakçıları içindeki sınırlı bir konsantrasyonda bulunan bir başka temel elementtir ve beslenme kaynaklı bağıışıklığın efektörleri tarafından salınır (69). UPEC'de ZnuACB (ABC taşıyıcı) ve ZupT olmak üzere iki ayrı Zn²⁺ transfer sistemi bulunur. ZnuACB, Zn'ye özgü bir taşıyıcı olsa da, ZupT, Zn'ye ek olarak Co, Fe²⁺ ve Mn²⁺'ı da taşıyabilir (69). ZnuACB sistemi ayrıca, in vitro ve in vivo olarak P. mirabilis'te Zn alımına katkıda bulunur. Genel olarak, ZnuACB sistemi tarafından Zn²⁺ alımı, hem UPEC hem de P. mirabilis'le ilgilidir.

Genel olarak nütrofillerde bulunan bir protein olan Kalprotektin, besinsel bağıışıklık sisteminin başka bir efektörüdür. Kalprotektin, her iki bakteri üremesi için gerekli metaller olan Mn²⁺ ve Zn²⁺'yı şelatlar. Deneysel İYE sırasında mesanede ve böbreklerde S100A8 ve A9 kalprotektin alt birimleri daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Nütrofiller, bakteriyel İYE'ye karşı savunmada birincil oyuncular olduğundan ve İYE sırasında kalprotektinin indüklenmesi nedeniyle, kalprotektinin İYE'ye karşı korumada rol oynadığı tahmin edilmektedir (69,70).

Cu ve heme, E. coli'nin iç zarında bulunan *sitokrom bo terminal oksidazın* (CyoABCD) katalitik çekirdeğini oluşturur. Hücresel Cu normal seviyeleri aştığında, Cu, özellikle de bakır formunda (Cu⁺), son derece toksik bir biyosit görevi görür (70). Cu⁺, Fenton reaksiyonu yoluyla aşırı reaktif hidroksil radikalleri üretebilir ve dallı zincirli amino asitlerin üretiminde rol alan demir-sülfür kümelerine zarar verebilir ve dehidratazları etkisiz hale getirebilir. E. coli normal hücre içi bakır seviyelerini korumak için CopA, CueO ve CusCFBA gibi özel akış sistemleri ve Cu-algılayıcı düzenleyici proteinler CueR ve CusRS kullanmaktadır (72).

Bir E. coli copA mutanı, hücre içi öldürmeye karşı oldukça hassastır ve bu fenotip, öncelikle Cu'nun fagozom içine ATP7A aracılı taşınmasına bağlıdır (73). Hasta örneklerinden elde edilen UPEC transkriptomu, sağlıklı gönüllülerden alınan

idrardaki kültüre kıyasla, Cu efflux sistem genlerinin, özellikle Cus sistem genlerinin, İYE sırasında spesifik olarak eksprese edildiğini ortaya koymuştur (66). Bu araştırmada İYE bağlamındaki önemini anlamak için idrar örneklerinde Cu düzeyleri ölçülmüş ve bakırın, sağlıklı kontrollere kıyasla (59 ± 14 nM), İYE olan hastalarda (287 ± 77 nM) idrarda daha yüksek seviyelerde bulunduğu saptanmıştır (66). Ayrıca, içme suyunda Cu takviyesinin mesane ve farelerin idrarındaki UPEC yükünü azalttığı kaydedilmiştir (66). Birlikte değerlendirildiğinde, bu sonuçlar UPEC'in Cu aracılı öldürülmesinin idrar yollarında UPEC büyümesini önlemeyi amaçlayan doğal bir bağışıklık mekanizması olduğunu göstermektedir.

Birçok araştırmada, bağımsız olarak, Fe³⁺, Zn²⁺ ve Ni²⁺ ve Cu⁺ transfer yeteneğinin, idrar yolunun başarılı bir şekilde kolonizasyonu için kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. UPEC olmayan patojenlerde İYE patogenezindeki bu transfer sistemlerinin rolü ise ilgi çekmektedir. Bir başka ilginç alan ise, enfeksiyon sırasında patojenlerde metal homeostazındaki değişikliklerin, büyüme bozukluğundan bağımsız olarak virülansı etkileyip etkilemediğini değerlendirmek olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Bu çalışma Ocak 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran İYE veya asemptomatik bakteriürisi tanısı konmuş toplam 180 hastada gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Araştırma evrenini Ocak 2018-Şubat 2019 tarihlerinde Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve İYE veya asemptomatik bakteriürisi tanısı konulan hastalar oluşturmaktadır. Araştırma karşılaştırma grubu olan tanımlayıcı tipte bir epidemiyolojik çalışma olması yönüyle, kesitsel araştırmalar gibi evreni temsil amacı güdülmemiş ve temsili örneklem seçilmemiştir. Bununla birlikte araştırmada yapılacak istatistiksel testlerde gruplar arası karşılaştırmalarda var olan farkı saptayabilmek için, ilgili test ve çalışmanın gücü (power) %90 ve üzeri olacak

şekilde hesaplanan yeterli örneklem sayısı 172 kişi olup, araştırmaya 180 kişi dahil edilmesi bakımından, yeterli örneklem sayısına ulaşılmıştır.

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Araştırmada İYE pozitif ve ABÜ pozitif hasta gruplarında;

- cinsiyet ve yaş özellikleri
- mobilize durumu (ayaktan veya yatan hasta)
- idrarda nitrit, lökosit, protein, glikoz, kan, GSBL pozitifliği ile
- idrarda bakır ve çinko düzeyleri karşılaştırılmıştır.

3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmada ana çıktı olarak İYE pozitif ve ABÜ pozitif hastalarda idrarda çinko ve bakır düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Buna göre;

- ✓ İlgili tarihlerde başvuru yapan ve İYE veya ABÜ tanısı konan
- ✓ Asemptomatik bakteriürisi tespit edilenlerde antibiyotik henüz başlanmamış
- ✓ 18 yaş ve üzeri gebe olmayan
- ✓ Araştırmaya katılmaya gönüllü hastalar

çalışmaya dahil edilmiştir.

3.5. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Araştırmada veri kaynağı olarak tez sahibi araştırmacı ve ilgili öğretim üyesi danışmanlığında literatür doğrultusunda hazırlanan bir veri formu kullanılmıştır. Ayrıca hastalardan alınan idrar kültürü (uygun saklama ve taşıma koşullarında) mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Steril tüplere idrarda bakır ve çinko düzeyini ölçmek için alınan numuneler - 80 derecede enfeksiyon kliniğinde muhafaza edildi.

Asemptomatik bakteriüri saptanan hastaların çoğu ürolojiye başvuran ürolojik girişim öncesi alınan idrar kültüründe üremesi olan hastalardı. İdrar kültüründe üreme olan hastalardan antibiyotik başlamadan önce idrar örnekleri alındı . 90 tane idrar yolu enfeksiyonu 90 tane asemptomatik bakteriüri hastadan olmak üzere toplam 180 adet numune toplandı. İdrarda bakır ve çinko düzeyleri Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Enstrümental Laboratuvarında Mass spektrometri cihazında

çalışıldı ve sonuçlar önce Microsoft Excel dosyasına sonrasında da .sav uzantılı SPSS dosyasına aktarıldı. Çalışma analizleri de en son bu dosya üzerinden gerçekleştirildi.

3.6. Verilerin Analizi

Veri analizlerinde SPSS 23.0 (IBM) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, minimum, maksimum, ortalama, ortanca, standart sapma gibi ortalama merkez ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik (Shapiro-Wilk) ve görsel olarak (histogram) test edilmiş ve normal dağılım kuramına uyan bağımsız değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Student t testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

4.1.7. Araştırma insan gücü ve bütçesi

Araştırma tez sahibi yüksek lisans öğrencisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilerine erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir.

Araştırma için etik kurul onayı T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan, kurumsal izinler ise ilgili başhekimlikten alınmıştır (20.06.2018 tarih ve 06 sayılı Etik Kurul Kararı). Araştırma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılacak ve hastalara ait tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmayacaktır.

4. BULGULAR

Tablo 1’de İYE pozitif ve ABÜ pozitif hastalarda cinsiyet, mobilize durumu ve bazı TİT özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre gruplar arasında cinsiyet ve mobilizasyon durumu arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,01$). İYE pozitif grupta kadınlar ve yatan hasta sıklığı, ABÜ pozitif grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Ayrıca çalışmada gruplar arasında TİT LEU ve protein pozitiflikleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,01$).

İYE pozitif hastalarda TİT LEU ve protein pozitifliği sıklığı, ABÜ pozitif grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir. Araştırmada gruplar arasında TİT nitrit, glukoz ve kan pozitiflikleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 1. İYE pozitif ve ABÜ pozitif hastalarda cinsiyet, mobilize durumu ve bazı TİT özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	GRUPLAR				X ²	p**
	İYE (+)		ABÜ (+)			
	Sayı	%	Sayı	%		
Cinsiyet						
Erkek	34	37,8	53	58,9	8,0	<0,01
Kadın	56	62,2	37	41,1		
Mobilize Durumu						
Ayaktan	4	4,4	52	57,8	59,7	<0,01
Yatan	86	95,6	38	42,2		
TİT Nitrit Sonucu						
Pozitif	26	28,9	23	25,6	0,3	0,62
Negatif	64	71,1	67	74,4		
TİT LEU Sonucu						

Pozitif	79	87,8	65	72,2	6,8	<0,01
Negatif	11	12,2	25	27,8		
TİT Protein Sonucu						
Pozitif	53	58,9	25	27,8	17,7	<0,01
Negatif	37	41,1	65	72,2		
TİT Glukoz Sonucu						
Pozitif	10	11,1	4	4,4	2,8	0,10
Negatif	80	88,9	86	95,6		
TİT Kan Sonucu						
Pozitif	51	56,7	45	50,0	0,8	0,37
Negatif	39	43,3	45	50,0		
ESBL Sonucu						
Pozitif	34	44,7	19	37,3	0,7	0,40
Negatif	42	55,3	32	62,7		

** Ki-kare testi

İYE'li ve ABÜ'li pozitif hastalarda yaş, idrar Cu, idrar Zn ve idrar pH düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre araştırmada gruplar arasında idrar Cu ve Zn düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark elde edilmiştir ($p < 0,01$). ABÜ pozitif hastalarda idrarda bakır ve çinko düzeyleri, İYE pozitif hastalara göre anlamlı derecede yüksektir. Çalışmada gruplar arasında yaş ve idrar PH düzeyleri açısından ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 2. İYE pozitif ve ABÜ pozitif hastalarda yaş, İdrar Cu, Zn ve idrar PH düzeylerinin karşılaştırılması

	GRUPLAR				t*	p*
	İYE (+) (n=90)		ABÜ (+) (n=90)			
Değişkenler	Ort	SS	Ort	SS		
Yaş	66	17	64	16	1,0	0,32
İdrar Cu (ppm)	0,041	0,046	0,088	0,133	-3,1	<0,01
İdrar Zn (ppm)	0,58	0,40	1,21	1,39	-4,1	<0,01
TİT PH	6,18	0,65	6,08	0,50	1,2	0,25

*Student t testi

5. TARTIŞMA

Araştırmada gruplar arasında cinsiyet ve mobilize durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış ($p<0,01$) ve İYE pozitif grupta kadın ve yatan hasta sıklığı, ABÜ'lü gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir.

Kadınların, özellikle ürogenital sistemdeki anatomik farklılıklar nedeniyle, İYE'ye erkeklerden daha fazla eğilimli olduğu bilinmekte (1) ve kadın hastaların %20'sinde 6 ay içerisinde tekrarlayan enfeksiyon gelişmektedir (5,13). Erişkin erkeklerde ise bakteriüri prevalansı oldukça düşüktür (%0,1 veya daha az). Yaşlı erkeklerde prostat hastalıklarına bağlı olarak bu oran yükselmektedir. Altmış beş yaş üzeri kadınların en az %20'sinde, erkeklerin ise %10'unda asemptomatik bakteriüri vardır. Genç kadınlarda bakteriüri riski 30 kat fazlayken, 65 yaşından sonra bu oran dramatik olarak değişmekte, kadın/erkek oranı giderek azalmaktadır (5,12,13). Araştırmamızda hastalarımızın yarısından fazlasının 65 yaş ve üzeri olması ve bakteriürinin genel olarak kadınlarda görülme sıklığının erkeklere göre daha yüksek olması ve yaşla birlikte cinsiyetler arasında görülme oranının azalması araştırma sonuçlarıyla örtüşmektedir.

Akut komplike olmayan piyelonefritte ve komplike İYE'de bulantı-kusması olan, hipotansiyon, genel durum bozukluğu, sepsis, gebelik veya yaşlılık gibi

faktörlere sahip hastalar, hastaneye yatırılarak parenteral tedavi uygulanır(6). Aseptomatik bakteriüride ise sadece gebeler ve üriner girişim yapılacak hastalarda tedavi verilmekte ve gebe olmayanlar, premenapozal kadınlar, diyabetik hastalar, yaşlılar, spinal kord hasarı olan veya üriner kateteri olanlarda aseptomatik bakteriüri taraması ve tedavi önerilmemektedir (21). Araştırmada İYE bulguları olan grupta hastaneye yatırılma sıklığının, ABÜ'lü gruba göre anlamlı düzeyde fazla olması, güncel tedavi protokolleri açısından beklenen bir durumdur.

Çalışmada gruplar arasında lökositüri ve proteinüri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ve İYE pozitif hastalarda idrarda lökosit ve protein pozitifliği sıklığı, ABÜ'lü gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Güncel İYE tanı ve tedavi rehberlerinde gerek İYE gerekse aseptomatik bakteriürisi olan hasta idrarlarında piyüri pozitifliği yer almakta ancak aseptomatik bakteriüri tanısında piyüri pozitifliği şartı bulunmamaktadır (74). ASB değişken derecelerde piyüri ile ilişkilidir (74). Ayrıca piyürisiz İYE söz konusu olabileceği gibi her İYE'li olguda da piyüri olmak zorunda değildir. Bununla birlikte İYE semptomu ve bakteriürisi pozitif olan olguların hemen hepsinde piyüri bulunmakta, bu iki bulgunun negatif olduğu durumlarda ise genellikle piyüri görülmemektedir (75). Ülkemizde yapılan bir araştırmaya göre piyüri pozitifliğinin İYE tanısında %78,8 sensitivite ve %81,5 spesifisiteye sahiptir (76).

Böbrek hastalığı bulunmayan olgularda piyüri varlığı, özellikle semptomatik hastalarda yüksek oranda İYE'yi düşündürür (77). Vij ve ark.'nın diyaliz hastalarında yaptıkları araştırmada lökosit sayısı ile İYE şiddeti arasında bir korelasyon olmadığı ancak piyürisi olanların %70'inde kültürde üreme olduğu ve piyürinin İYE tanısı için iyi bir gösterge olduğunu raporlamışlardır (78). Çalışmada İYE pozitif hastalarda piyüri sıklığının ABÜ pozitif hastalara göre daha yüksek olması, idrar yolu enfeksiyonlarında piyürinin daha sık eşlik etmesine bağlı olarak literatürle uyumlu ve beklenen bir bulgudur.

Proteinüri, idrar yolu enfeksiyonlarında yaygındır. Hastalarda idrarda günlük (24 saatlik) protein atılımı iki gramın altında olup, üç gram veya üzeri atımlar glomerüler hastalığı düşündürmelidir. Alt idrar yolu enfeksiyonu olan olgularda ise mikroskopik veya bazen makroskopik hematüri görülebilmektedir. İdrarın bikarbonat

nedenli alkali hale gelmesi, artan **proteinüri** ve glukozüri bakterilerin, özellikle *E.coli* patojenlerinin üremesini kolaylaştıran bir ortam sağlar. (79,80). Araştırmada İYE pozitif hastalarda idrarda protein pozitifliği sıklığının, ABÜ pozitif gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış olması, İYE grubunda piyelonefritler gibi proteinürinin sık görüldüğü patolojilerin bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Araştırmada gruplar arasında idrarda **nitrit** pozitiflikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir. Nitrit testi, birçok gram negatif bakteride bulunan bakteriyel enzimdir. Nitrat redüktaz enziminin varlığını ölçülür. Yanlış pozitifler nadirdir, ancak özellikle nitrit negatif mikroorganizma kaynaklı enfeksiyonlarda, düşük idrar pH durumlarında, idrarda ürobilinojen veya askorbik asit varlığında, düşük nitratlı diyetle, diüretik kullanımında ve idrarda az sayıda bakteri olması durumunda yanlış negatifler % 10 ile % 30 arasında değişmektedir (81). Ayrıca standart esteraz ve nitrit testleri konsantrasyon idrar örneklerinde (dansite>1020) daha az duyarlıdır. İYE tanısında lökosit esteraz ve nitrit testleri birlikte değerlendirildiğinde genelde %40-93 sensitiviteye ve % 98 spesifisiteye sahiptir (82-84). Yapılan bir araştırmada nitrit için spesifisite % 100 bulunurken sensitivite % 45,2 bulunmuştur (76). Weinberg ve ark. lökosit sensitivitesini %92,7; spesifisitesini %94,1 saptarken, nitrit pozitifliğinin sensitivitesini %98,1; spesifisitesini %98,4 olarak raporlamıştır (85). Lohr ve ark. (86) ile Shaw ve ark. (82) da bu testlerin sensitivite ve spesifisite değerlerini yüksek saptadılar. Birçok çalışmada nitrit testinin pozitif kestirim değerlerinin düşük, negatif kestirim değerlerinin ise yüksek olduğu kaydedilmiştir. Araştırmacılar idrar örneklerinin uygun koşullarda elde edilmesi ile idrar lökosit ve nitrit testlerinin birlikte kullanımının İYE tanısında kullanılabilmesini belirtmektedirler (82,85,86). Araştırmada gruplar arasında nitrit pozitiflikleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış olmasının, nitritin tek başına duyarlılığının düşük olmasından ve her iki grupta da idrarlarda belirli düzeyde bakteriüri bulunmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Araştırmada gruplar arasında idrarda glukoz pozitiflikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemekle birlikte, gruplardaki glukozüri sıklığı genel olarak düşüktür. Diabetes mellitusta glikozüri ve gebelik durumu bakteri üremesini teşvik etmektedir. Yüksek glukoz idrar konsantrasyonu, bağışıklık

fonksiyonunu azaltır. Diyabetin süresi ve ciddiyeti ve idrar retansiyonuna yol açan olası otonom nöropatik etkisi, duyarlılığın artmasından sorumlu olarak tanımlanmış faktörlerdir (87). Şaşırtıcı bir şekilde, gliseminin derecesini ifade eden HbA1c, İYE riski ile ilişkili görülmemektedir (87). Bakteriyel etiyojinin kalitatif olarak aynı olmasına rağmen, tip 2 diyabet hastalarının üropatojen dirençli suşlarla enfekte olmaları ve İYE'lerin mesane ve böbrek amfizematöz hastalıkları, böbrek apseleri ve papiller nekroz gibi ciddi komplikasyonlarına maruz kalma olasılıkları daha yüksektir (88). Güncel tedavi rehberlerinde de İYE ve ABÜ'ye bağlı glukozüri sıklığına atıf yapılırken, diyabetin üriner sistem üzerindeki glukozürik etkilerine vurgu yapılmaktadır. Bununla birlikte literatürde gruplar arasında idrarda glukozüri sıklığını karşılaştıran araştırmalara yurtiçi ve yurtdışı çalışmalarda rastlanılmamıştır.

İYE olan ve ABÜ olan hastalar arasında idrar Cu ve Zn düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiş ve ABÜ pozitif hastalarda idrarda bakır ve çinko düzeyleri, İYE pozitif hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Literatürde asemptomatik bakteriüri hastalarda ağır metallerin durumunu ortaya koyan ve İYE gibi patojenlerle kıyaslama yapan çalışma sayısı son derece sınırlı olup, bu konuda belirgin bir bilgi eksikliği söz konusudur. Ayrıca literatürde asemptomatik bakteriüri hastalarda çinko ve bakır gibi ağır metal düzeyini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamış olması, çalışmanın özgünlüğü ve gelecekte yapılacak benzer araştırmalara kaynak sağlaması açısından araştırmacının güçlü yönlerindedir.

Mikroorganizmalar, virülans mekanizmaları yardımıyla konak savunmasını engelleyerek üriner sistem enfeksiyonunu oluşturmaktadır (1,3). Bakteriler yaşam formlarını idame ettirebilmek amacıyla demir, magnezyum, mangan, nikel, çinko ve kobalt gibi kritik enzimler için kofaktör olarak görev yapan çeşitli metalleri ihtiyaç duyar. Bu süreçte üropatojenler ana virülans özellikleri yardımıyla, esansiyel metalleri konakçıdan temin etmekte ve toksik metalleri salıvermektedir (4). Bu döngüye enfeksiyon sürecinde konakçı da dahil olarak konakçı-patojen arayüzünde, esansiyel metallerin kullanımı noktasında yoğun bir rekabet oluşur. Organizmanın ana metalleri ayırması, serbest metallerin biyoyararlanımlarını sınırlayan yüksek afiniteli metal bağlayıcı proteinler üretmesi (örneğin: lipokalin) in vivo olarak patojenlerin

büyümesini bozmakta ve bakteriyel büyümenin engellenmesi açısından etkili bir strateji sunmaktadır (4).

Literatürde özellikle çoklu üropatojenik *E. coli* (UPEC), *P. mirabilis* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında yapılan genomik ve biyokimyasal araştırmalarla, ağır metallerin İYE'da rolü anlaşılmaya çalışılmıştır. Bazı araştırmalarda UPEC'deki salmoşelin, yersiniabactin, aerobactin ve hem reseptörleri prevalansının, *E. coli*'nin fekal kommensal suşlarına kıyasla daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (64–66). Subashchandrabose ve ark.'nın İYE'li hastalarda ve farelerde yaptıkları araştırmalarda çoklu Fe alım sistemlerinin İYE sırasında UPEC'de en fazla eksprese edilen genler arasında olduğu gösterilmiştir (66–68). Ayrıca bu çalışmalarda Cu¹⁺, Ni²⁺, Zn²⁺ ve Mn²⁺ taşınımına dahil olan genlerin, enfeksiyon sırasında UPEC'de yüksek oranda aktif olduğu gösterilmiştir. UPEC'de Cu¹⁺ transfer genlerinin İYE sırasında idrar ex vivodaki kültüre kıyasla yüksek oranda aktivite olduğu görülmüştür (66). Özetle spesifik olarak, bakır bağlayıcı enzim sistemlerinin, akut İYE sırasında Cu detoksifikasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Mn²⁺ ve Fe²⁺ demir alımında yer alan genlerin de, sitABCD, idrarda ve enfeksiyon sırasında yüksek oranda eksprese edildiği görülmektedir (67).

Cu ve hem, *E. coli*'nin iç zarında bulunan *sitokrom bo terminal oksidazın* (CyoABCD) katalitik çekirdeğini oluşturur. Hücresel Cu normal seviyeleri aştığında, son derece toksik bir biyosit görevi görür (71). Cu⁺, Fenton reaksiyonu yoluyla aşırı reaktif hidroksil radikalleri üretebilir ve dallı zincirli amino asitlerin üretiminde rol alan demir-sülfür kümelerine zarar verebilir ve dehidratazları etkisiz hale getirebilir. *E. coli* normal hücre içi bakır seviyelerini korumak için CopA, CueO ve CusCFBA gibi özel akış sistemleri ve Cu-algılayıcı düzenleyici proteinler CueR ve CusRS kullanmaktadır (72).

Bir *E. coli* copA mutanı, hücre içi öldürmeye karşı oldukça hassastır ve bu fenotip, öncelikle Cu'nun fagozom içine ATP7A aracılı taşınmasına bağlıdır (73). Hasta örneklerinden elde edilen UPEC transkriptomu, sağlıklı gönüllülerden alınan idrardaki kültüre kıyasla, Cu efflux sistem genlerinin, özellikle Cus sistem genlerinin, İYE sırasında spesifik olarak eksprese edildiğini ortaya koymuştur (66). Bu araştırmada İYE bağlamındaki önemini anlamak için idrar örneklerinde Cu düzeyleri ölçülmüş ve bakırın, sağlıklı kontrollere kıyasla (59 ± 14 nM), İYE olan hastalarda

(287 ± 77 nM) idrarda daha yüksek seviyelerde bulunduğu saptanmıştır (66). Ayrıca, içme suyunda Cu takviyesinin mesane ve farelerin idrarındaki UPEC yükünü azalttığı kaydedilmiştir (66). Birlikte değerlendirildiğinde, bu sonuçlar UPEC'in Cu aracılı öldürülmesinin idrar yollarında UPEC üremesini azaltmayı amaçlayan doğal bir bağışıklık mekanizması olduğunu göstermektedir.

İYE'de konakçı-patojen arayüzünde yapılan araştırmalarda **çinko** kullanımı noktasında da yoğun bir rekabet oluştuğu kaydedilmiştir (69). UPEC'de ZnuACB (ABC taşıyıcı) ve ZupT olmak üzere iki ayrı Zn²⁺ + transfer sistemi bulunmaktadır. ZnuACB, Zn'ye özgü bir taşıyıcı olsa da, ZupT, Zn'ye ek olarak Co, Fe²⁺ + ve Mn²⁺ + 'ı da taşıyabilmektedir (69). ZnuACB sistemi ayrıca, in vitro ve in vivo olarak P. mirabilis'te Zn alımına katkıda bulunur. Genel olarak, ZnuACB sistemi tarafından Zn²⁺ + alımı, hem UPEC hem de P. mirabilis'le ilgilidir.

İYE'de konakçıya ait savunma mekanizmalarının da ağır metal salınımında ve kullanımında etkisi raporlanmıştır. Genel olarak nütrofillerde bulunan bir protein olan Kalprotektin, besinsel bağışıklık sisteminin başka bir efektörüdür. Kalprotektin, her iki bakteri üremesi için gerekli metaller olan Mn²⁺ + ve Zn²⁺ + 'yı şelatlar. Deneysel İYE sırasında mesanede ve böbreklerde S100A8 ve A9 kalprotektin alt birimleri daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Nütrofiller, bakteriyel İYE'ye karşı savunmada birincil oyuncular olduğundan ve İYE sırasında kalprotektinin indüklenmesi nedeniyle, kalprotektinin İYE'ye karşı korumada rol oynadığı tahmin edilmektedir (69,70).

Sonuç olarak birçok araştırmada İYE olan hasta idrarlarında bağımsız olarak, Fe³⁺, Zn²⁺ + ve Ni²⁺ + ve Cu + transfer yeteneğinin, idrar yolunun başarılı bir şekilde kolonizasyonu için kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Literatürde her ne kadar ABÜ'li hastalarda idrarda bakır ve çinko gibi ağır metaller incelenmemiş olsa da çalışma bulgularımız ABÜ'deki çinko bakır metabolizmasının İYE'dekinden farklı olduğu yönündedir. Olası farklı mekanizmalara bağlı olarak idrardaki bakır ve çinko düzeylerinin İYE'dekine göre daha yüksek olmasının, farklı patojenlerle enfekte olma, virülans özellikleri, konak immün yanıtı, konakçıya bağlı kolaylaştırıcı faktörler gibi değişkenlerden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Gelecekteki benzer araştırmalarda bu değişkenlere ait biyokimyasal ve genetik mekanizmaların çözümlenmesi, mevcut farklılığın nedenlerinin saptanmasında önemli katkılar sunacaktır. Ayrıca UPEC olmayan patojenlerin de İYE patogenezindeki transfer

sistemlerinin rolü ilgi çekicidir. Bir başka ilginç alan ise, enfeksiyon sırasında patojenlerde metal homeostazdaki değişikliklerin, büyüme bozukluğundan bağımsız olarak virülansı etkileyip etkilemediğini değerlendirmek olacaktır. Bu alanda daha kapsamlı ve geniş katımlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. KAYNAKLAR (kaynak karallanına göre tek bir standarda

sızılması)

1. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(12):653.
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, vd. 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(5):e103-20.
3. Wiles TJ, Mulvey MA. The RTX pore-forming toxin α -hemolysin of uropathogenic *Escherichia coli*: progress and perspectives. *Future Microbiol.* 2013;8(1):73-84.
4. Cassat JE, Skaar EP. Iron in infection and immunity. *Cell Host Microbe.* 2013;13(5):509-19.
5. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infection. U: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005.
6. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. *Yenen OŞ Akut Viral Hepatitler 2nci Baskı İstanb Nobel Tıp Kitabevleri.* 2008;820-34.
7. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 2002;113(1):14-9.
8. Stamm WE, Stapleton AE. Approach to the patient with urinary tract infection. W. B.: Saunders Company; 2004. 861-872 s. (3.rd ed.; c. 2).
9. Aykan ŞB, Çiftci İH. Türkiye'de İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu: Bir Meta-Analiz. :16.
10. Çoban B, Ülkü N, Kaplan H, Topal B, Erdoğan H, Baskın E. Five-year assessment of causative agents and antibiotic resistances in urinary tract infections. *Turk Arch Pediatr Pediatr Arş.* 01 Haziran 2014;49(2):124-9.
11. Gozukucuk R, Cakiroglu B, Nas Y. Antibiotic Susceptibility of *Escherichia coli* Strains Isolated in Community Acquired Urinary Tract Infections. *J Acad Res Med.* 01 Aralık 2012;2(3):101-3.
12. Shortliffe LMD, McCue JD. Urinary tract infection at the age extremes: pediatrics and geriatrics. *Am J Med.* 08 Temmuz 2002;113(1, Supplement 1):55-66.

13. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113(1):5-13.
14. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med.* 2002;113(1):80-4.
15. Schmaldienst S, Dittrich E, Hörl WH. Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol.* 2002;12(2):125-30.
16. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, vd. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335(7):468-74.
17. Neal Jr DE. Host defense mechanisms in urinary tract infections. *Urol Clin North Am.* 1999;26(4):677-86.
18. Wullt B, Bergsten G, Samuelsson M, Gebretsadik N, Hull R, Svanborg C. The role of P fimbriae for colonization and host response induction in the human urinary tract. *J Infect Dis.* 2001;183:s43-6.
19. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 1992;15(Supplement_1):S216-27.
20. Nicolle LE, Committee SL-T. Urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(3):167-75.
21. Rané A. Urinary tract infection. Springer; 2013.
22. Pietrucha-Dilanchian P, Hooton TM. Diagnosis, treatment, and prevention of urinary tract infection. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6).
23. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *Jama.* 2002;287(20):2701-10.
24. Schaeffer AJ, Nicolle LE. Urinary tract infections in older men. *N Engl J Med.* 2016;374(6):562-71.
25. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1028-37.
26. Takhar SS, Moran GJ. Diagnosis and management of urinary tract infection in the emergency department and outpatient settings. *Infect Dis Clin.* 2014;28(1):33-48.
27. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Tenke P, vd. Guidelines on urological infections. *Eur Assoc Urol.* 2015;182.

28. Widmer M, Lopez I, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11).
29. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, vd. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(5):407-13.
30. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO· SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(1):45-51.
31. Lipsky BA. Prostatitis and urinary tract infection in men: what's new; what's true? *Am J Med.* 01 Mart 1999;106(3):327-34.
32. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary Tract Infection in Male Veterans: Treatment Patterns and Outcomes. *JAMA Intern Med.* 14 Ocak 2013;173(1):62-8.
33. Dow G, Rao P, Harding G, Brunka J, Kennedy J, Alfa M, vd. A Prospective, Randomized Trial of 3 or 14 Days of Ciprofloxacin Treatment for Acute Urinary Tract Infection in Patients with Spinal Cord Injury. *Clin Infect Dis.* 01 Eylül 2004;39(5):658-64.
34. Walker E, Lyman A, Gupta K, Mahoney MV, Snyder GM, Hirsch EB. Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. *Clin Infect Dis.* 01 Ekim 2016;63(7):960-5.
35. Seroy JT, Grim SA, Reid GE, Wellington T, Clark NM. Treatment of MDR urinary tract infections with oral fosfomycin: a retrospective analysis. *J Antimicrob Chemother.* 01 Eylül 2016;71(9):2563-8.
36. Linsenmeyer K, Strymish J, Weir S, Berg G, Brecher S, Gupta K. Activity of Fosfomycin against Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Uropathogens in Patients in the Community and Hospitalized Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 01 Şubat 2016;60(2):1134-6.
37. Veve MP, Wagner JL, Kenney RM, Grunwald JL, Davis SL. Comparison of fosfomycin to ertapenem for outpatient or step-down therapy of extended-spectrum β -lactamase urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 01 Temmuz 2016;48(1):56-60.
38. Sanchez GV, Baird AMG, Karlowsky JA, Master RN, Bordon JM. Nitrofurantoin retains antimicrobial activity against multidrug-resistant urinary *Escherichia coli* from US outpatients. *J Antimicrob Chemother.* 01 Aralık 2014;69(12):3259-62.

39. Hirsch EB, Zucchi PC, Chen A, Raux BR, Kirby JE, McCoy C, vd. Susceptibility of Multidrug-Resistant Gram-Negative Urine Isolates to Oral Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 01 Mayıs 2016;60(5):3138-40.
40. Zowawi HM, Harris PNA, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD, vd. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol*. Ekim 2015;12(10):570-84.
41. Nguyen HM, Shier KL, Graber CJ. Determining a clinical framework for use of cefepime and β -lactam/ β -lactamase inhibitors in the treatment of infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 01 Nisan 2014;69(4):871-80.
42. Giancola SE, Mahoney MV, Bias TE, Hirsch EB. Critical evaluation of ceftolozane-tazobactam for complicated urinary tract and intra-abdominal infections. *Ther Clin Risk Manag*. 19 Mayıs 2016;12:787-97.
43. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, vd. 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*. 15 Eylül 2016;63(6):754-62.
44. Tonolini M. *Imaging and Intervention in Urinary Tract Infections and Urosepsis*. Springer; 2018. 237 s.
45. Ateş F. Bazı araç klima filtreleri yardımıyla İstanbul havasındaki eser element kirliliğinin araştırılması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik A.D., Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2008.
46. Milne B. D. (Ed) (2005) *Eser Elementler* (1. baskı). In: Burtis C.A., Ashwood E.R. (Eds) *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler* Palme Yayıncılık, Ankara.
47. Krachler M, Rossipal E, Micetic-Turk D. Concentrations of trace elements in sera of newborns, young infants, and adults. *Biol Trace Elem Res*. 01 Mayıs 1999;68(2):121.
48. Vanholder R, Cornelis R, Dhondt A, Ringoir S. Trace element metabolism in renal disease and renal failure. İçinde: *Nutritional management of renal disease / Kopple J, Massry S, (eds) - Baltimore : Williams & Wilkins, 1997 - ISBN: 068304740X [Internet]. 1997 [a.yer 16 Mayıs 2019]. s. 395-414. Erişim adresi: <http://hdl.handle.net/1854/LU-270998>*
49. Bozalioğlu S, Özkan Y, Turan M, Şimşek B. Prevalence of zinc deficiency and immune response in short-term hemodialysis. *J Trace Elem Med Biol*. 18 Mayıs 2005;18(3):243-9.
50. Doğan A. *Kronik Böbrek Yetmezliğimde Hemodiyalizin Kan, Kurşun, Kadmiyum, Çinko ve Bakır Düzeylerine Etkileri*. Ankara Üniversitesi, Doktora Tezi, 2008.

51. Miura S, Tominaga T, Koyama H, Nomura Y, Tsuboi M. [Phase I single-dose administration study of exemestane in postmenopausal women]. *Gan To Kagaku Ryoho*. Temmuz 2002;29(7):1179-87.
52. Berg JM, Shi Y. The Galvanization of Biology: A Growing Appreciation for the Roles of Zinc. *Science*. 23 Şubat 1996;271(5252):1081-5.
53. Anand VD, White JM, Nino HV. Some Aspects of Specimen Collection and Stability in Trace Element Analysis of Body Fluids. *Clin Chem*. 01 Nisan 1975;21(4):595-602.
54. Yousef MI, El Hendy HA, El-Demerdash FM, Elagamy EI. Dietary zinc deficiency induced-changes in the activity of enzymes and the levels of free radicals, lipids and protein electrophoretic behavior in growing rats. *Toxicology*. 14 Haziran 2002;175(1):223-34.
55. Sekler I, Sensi SL, Hershinkel M, Silverman WF. Mechanism and Regulation of Cellular Zinc Transport. *Mol Med*. 01 Temmuz 2007;13(7):337-43.
56. Hoeger J, Simon TP, Doemming S, Thiele C, Marx G, Schuerholz T, Haase H. Alterations in zinc binding capacity, free zinc levels and total serum zinc in a porcine model of sepsis. *Biometals* 2015 Aug;28(4):693-700
57. Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of Man. *J Nutr*. 01 Mart 1974;104(3):345-78.
58. Almeida, A. A., & Lima, J. L. F. C. (2001). Optimized conditions and analytical performance for the determination of Cu in serum and urine samples using a single GFAAS procedure. *Atomic spectroscopy*, 22(3), 324-330.
59. Pastacı N. Diyet ile alınan çinkonun metallothionein seviyesine etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik A.D., Yüksek Lisans Tezi, 2009.
60. Mehta R, Templeton DM, O'Brien PJ. Mitochondrial involvement in genetically determined transition metal toxicity: II. Copper toxicity. *Chem Biol Interact*. 27 Ekim 2006;163(1):77-85.
61. Erdik E. ve Sarıkaya. Y. Temel Üniversite Kimyası. 1993;(1) Gazi Büro Kitabevi, Ankara.
62. Lee S-H, Huang J-W, Hung K-Y, Leu L-J, Kan Y-T, Yang C-S, vd. Trace Metals' Abnormalities in Hemodialysis Patients: Relationship with Medications. *Artif Organs*. 2000;24(11):841-4.

63. Mestek O, Komínková J, Koplík R, Zima T, Miskusová M, Stern P. Speciation of Cu, Se, Zn and Fe in blood serum of hemodialysed patients. *Sb Lek.* 2002;103(1):23-7.
64. Welch RA, Burland V, Plunkett G, Redford P, Roesch P, Rasko D, vd. Extensive mosaic structure revealed by the complete genome sequence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(26):17020-4.
65. Brzuszkiewicz E, Brüggemann H, Liesegang H, Emmerth M, Ölschläger T, Nagy G, vd. How to become a uropathogen: comparative genomic analysis of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103(34):12879-84.
66. Subashchandrabose S, Hazen TH, Rasko DA, Mobley HL. Draft genome sequences of five recent human uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *Pathog Dis* 69: 66–70. 2013.
67. Snyder JA, Haugen BJ, Lockett CV, Maroncle N, Hagan EC, Johnson DE, vd. Coordinate expression of fimbriae in uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 2005;73(11):7588-96.
68. Hagan EC, Lloyd AL, Rasko DA, Faerber GJ, Mobley HL. *Escherichia coli* global gene expression in urine from women with urinary tract infection. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001187.
69. Kehl-Fie TE, Skaar EP. Nutritional immunity beyond iron: a role for manganese and zinc. *Curr Opin Chem Biol.* 2010;14(2):218-24.
70. Dessing MC, Pulskens WP, Teske GJ, Butter LM, Claessen N, van Eijk M, vd. Calcium binding proteins S100A8/A9 affect macrophage polarization and deteriorate repair-phase following renal ischemia/reperfusion. *Pattern Recognit Recept Sens Re N Al Danger.* 2012;117.
71. Nies DH, Herzberg M. A fresh view of the cell biology of copper in enterobacteria. *Mol Microbiol.* 2013;87(3):447-54.
72. Outten FW, Huffman DL, Hale JA, O'Halloran TV. The independent cue and cusSystems confer copper tolerance during aerobic and anaerobic growth in *Escherichia coli*. *J Biol Chem.* 2001;276(33):30670-7.
73. White C, Lee J, Kambe T, Fritsche K, Petris MJ. A role for the ATP7A copper-transporting ATPase in macrophage bactericidal activity. *J Biol Chem.* 2009;284(49):33949-56.
74. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, vd. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68(10):e83-110.

75. Rault R. Symptomatic urinary tract infections in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron*. 1984;37(2):82-4.
76. Tekin M, Konca Ç, Almış H, Bucak İH, Genç Y, Gündüz A, vd. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonu tanısında tam idrar tetkikinin tanısal etkinliğinin irdelenmesi. *İzmir Dr Behç Uz Çocuk Hastan Derg*. 2015;5(2):88-94.
77. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;643-54.
78. Vij R, Nataraj S, Peixoto AJ. Diagnostic utility of urinalysis in detecting urinary tract infection in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(4):c281-5.
79. Ovalle A, Levancini M. Urinary tract infections in pregnancy. *Curr Opin Urol*. 2001;11(1):55-9.
80. Sulser T, John H, Zimmermann R. Kidney and urinary tract diseases in pregnancy. *Ther Umsch Rev Ther*. 1999;56(10):583-8.
81. Mertz D, Smaill F, Daneman N. Evidence-Based Infectious Diseases. Wiley Online Library; 2018.
82. Shaw KN, Hexter D, McGowan KL, Schwartz JS. Clinical evaluation of a rapid screening test for urinary tract infections in children. *J Pediatr*. 1991;118(5):733-6.
83. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*. 1993;329(18):1328-34.
84. Wiggelinkhuizen J, Maytham D, Hanslo DH. Dipstick screening for urinary tract infection. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 1988;74(5):224-8.
85. Weinberg AG, Gan VN. Urine screen for bacteriuria in symptomatic pediatric outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10(9):651-4.
86. Lohr JA, Portilla MG, Geuder TG, Dunn ML, Dudley SM. Making a presumptive diagnosis of urinary tract infection by using a urinalysis performed in an on-site laboratory. *J Pediatr*. 1993;122(1):22-5.
87. Chen SL, Jackson SL, Boyko EJ. Diabetes mellitus and urinary tract infection: epidemiology, pathogenesis and proposed studies in animal models. *J Urol*. 2009;182(6):S51-6.
88. Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):287-92.



8. ÖZGEÇMİŞ



9. EKLER