



**T.C.**

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

**ANABİLİM DALI**

**KARS BÖLGESİNDEKİ İDRAR YOLU  
ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ**

**VE**

**ANTİBİYOTİK DİRENÇLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET USLU**

**KARS-2017**



**T.C.**

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

**ANABİLİM DALI**

**KARS BÖLGESİNDEKİ İDRAR YOLU  
ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ**

**VE**

**ANTİBİYOTİK DİRENÇLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET USLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**YRD.DOÇ.DR. MURAT BAĞCIOĞLU**

**KARS-2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasında her aşamada bana yardımcı olan, tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. Murat BAĞCIOĞLU'na,

Asistanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmemi sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Ali MEMİŞ, Prof. Dr. Süleyman Erdiñ ÜNLÜER, Prof. Dr. Ümit Yener TEKDOĞAN, Doç. Dr. Kürşat ÇEÇEN, Doç. Dr. Ramazan KOCAASLAN, Doç. Dr. Mert Ali KARADAĞ ve Doç. Dr. Aslan DEMİR'e,

Her zaman birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve ihtisas süremi birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize ve tüm personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, hayat boyu benden desteklerini esirgemeyen aileme,

Her an yanımda olan sevgili eşim Neşe USLU'ya,

Varlığıyla hayatıma anlam katan, biricik oğlum İsmail Tuna'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet USLU

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
İNGİLİZCE ÖZET	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.İdrar Yolu Enfeksiyonları	2
2.2 İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Klinik Tipler ve Genel Tanımlar	2
2.2.1.Bakteriüri	2
2.2.2 .Sistit	2
2.2.3.Akut piyelonefrit	2
2.2.4.Komplike Olmayan İdrar Yolu Enfeksiyonu	3
2.2.5.Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonu	3
2.2.6.Yineleyen İdrar Yolu Enfeksiyonu	3
2.2.7.Ürosepsis	3
2.2.8.Kronik Üriner Sistem Enfeksiyonu	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4.Risk Faktörleri	9
2.5.Etiyoloji	12
2.6.Patogenez	15
2.6.1.Etkene Ait Faktörler	16
2.6.2.Konağa Ait Faktörler	18
2.7. Klinik	22
2.7.1.Akut Komplike Olmayan Basit Sistit	22
2.7.2.Akut Komplike Olmayan Piyelonefrit	22
2.7.3.Komplike İYE	23
2.7.4.Asemptomatik Bakteriüri	23
2.7.5.Tekrarlayan İYE	24

2.7.6. Ürosepsis	24
2.8. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısı	25
2.9. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Radyolojik Tanısı	29
2.9.1. Direkt Grafiler	29
2.9.2. İntravenöz Piyelografi (İVP)	29
2.9.3. Voiding Sistoüretrografi (VSÜG)	30
2.9.4. Ultrasonografi	30
2.9.5. Bilgisayarlı Tomografi	30
2.9.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme	31
2.10. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisi	32
2.11. Direnç Mekanizmaları	38
2.11.1. Antibiyotik Direncinin Biyokimyasal Mekanizmaları	38
2.11.2. Antibiyotik Direncinin Genetik Mekanizmaları	38
2.11.2.1. Kromozomal Direnç	38
2.11.2.2. Plazmidlere Bağlı Direnç	39
2.11.2.3. Transpozonlara Bağlı Direnç	39
2.11.3. $\beta$ -Laktam Antibiyotiklere Direnç Gelişim Mekanizması	39
2.11.3.1. Penisilin Bağlayan Proteinler (PBP)'de Oluşan Değişiklikler ile Antibiyotiğin Hedefine Bağlanmasının Engellenmesi	39
2.11.3.2. Diş Membran Proteinlerinde Oluşan Değişiklikler İle İlacın Hücre İçerisine Girişinin Engellenmesi	40
2.11.3.3. B-Laktamaz Enzimleri İle İlacın İnaktive Edilmesi	40
2.11.4. Aminoglikozidlere Direnç Gelişim Mekanizması	42
2.11.4.1. Ribozomal Direnç	42
2.11.4.2. Permeabiliteye Bağlı Direnç	42
2.11.4.3. Enzimatik Direnç	42
2.11.5. Ko-Trimoksazole Direnç Gelişim Mekanizması	43
2.11.6. Kinolonlara Direnç Gelişim Mekanizması	43
3. MATERYAL VE METOD	45
3.1. Hasta Grubu Seçimi	45
3.2. İdrar Örneklerinin Alınması	45
3.3. İdrar örneklerinin alınması ve üropatojenlerin izolasyonu	45

<b>3.4. İstatistiksel İncelemeler</b>	<b>45</b>
<b>4.BULGULAR</b>	<b>46</b>
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>57</b>
<b>6.SONUÇ</b>	<b>66</b>
<b>7.ÖNERİLER</b>	<b>67</b>
<b>8.KAYNAKLAR</b>	<b>68</b>



## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

AAC: Aminoglikozid Asetilasyon

AIDS: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu

AMC: Amoksisilin-Klavulanik Asit

AK: Amikasin

AMP: Ampisilin

ANT: Aminoglikozid Adenilasyon

APH: Aminoglikozid Fosforilasyon

ASB: Asemptomatik Bakteriüri

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

CAZ: Seftazidim

CIP: Siprofloksasin

CLSI: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü

CRP: C- Reaktif rotein

DHFR: Dihidrofolat Redüktaz

DHPS: Dihidropteroat Sentetaz

DM: Diabetes Mellitus

E.Coli: Escherichia Coli

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FEP: Sefepime

GN: Gentamisin

GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

IPM: İmipenem

İVP: İntravenöz Pyelografi

KOB: Koloni Oluşturan Birim

KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok

LEV: Levofloksasin

OMP: Dış Membrane Proteini

PABA: Para-Amino Benzoik Asit

PBP: Penisilin Bağlayan Protein

RİYE: Rekürren İdrar Yolu Enfeksiyonu

SCF: Sulbaktam Sefaperazon

SXT: Trimetoprim-Sülfametoksazol

THP: Tamm Horsfall Protein

TLR: Toll-Like Reseptör

TMR-SMZ: Trimetoprim-Sülfametoksazol

TNF $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktör Alfa

VCUG: Voiding Sistoüretrografi

VUR: Vezikoüretal Reflü



## TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 1	Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve dozları	37
Tablo 2	Demografik özelliklerin dağılımı	46
Tablo 3	Hastaların başvurduğu üniteler	47
Tablo 4	İYE saptanan hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı	48
Tablo 5	Kültürde üreyen mikroorganizmaların genel dağılımı	48
Tablo 6	Yaş gruplarının cinsiyete göre dağılımı	49
Tablo 7	Patojenlere göre hastaların yaş ortalaması	50
Tablo 8	Cinsiyetle ürüyen bakteri arasındaki ilişki	50
Tablo 9	Yoğun bakım, yatan ve poliklinik hastalarında üreyen bakteri açısından ilişki	51
Tablo 10	Kültürde üreyen mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç durumunun değerlendirilmesi	55
Tablo 11	Kültürde üreyen mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıklarının ayakta ve yatan hastalarda karşılaştırılması	56

		Sayfa
Şekil 1	Hastaların yaşa göre dağılımları	47
Şekil 2	Kültürde üreyen mikroorganizmaların genel dağılımı	49
Şekil 3	E.coli suşlarının antibiyotik direnç oranları	51
Şekil 4	E.coli suşlarının ESBL durumuna göre antibiyotik duyarlılık oranları	52
Şekil 5	Klebsiella suşlarının antibiyotik direnç oranları	52
Şekil 6	Proteus suşlarının antibiyotik direnç oranları	53
Şekil 7	Pseudomonas suşlarının antibiyotik direnç oranları	54
Şekil 8	Enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları	59

## ÖZET

### **Kars Bölgesindeki İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi Ve Antibiyotik Dirençleri**

**Dr. Mehmet USLU**

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) günümüzde tüm yaş gruplarında gerek hastane ortamında gerekse hastane dışında en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlardır. İYE'nin tanı ve tedavi maliyetini azaltmak, tedavi uyumunu arttırmak için standart rehberler kullanılmaktadır. Ancak artan direnç oranları nedeniyle tedavi seçenekleri azalmakta, daha önceki direnç verileri ile hazırlanmış olan rehberlerin geçerliliği kısıtlanmaktadır. Rehberlerin geçerliliğini arttırmak için bölgesel verileri sürekli yenilemek ve direnç gelişimi için risk faktörlerini göz önüne alarak çözümler üretmek gerekir.

Bu çalışmada Kars bölgesindeki idrar yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, etkenleri ve antibiyotik duyarlıklarının belirlenmesi amaçlandı. Ocak 2015 - Ocak 2016 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi poliklinikleri ve servislerinde idrar kültüründe üreme saptanan 438 hasta değerlendirilmeye alındı.

Hastalar, yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar ve gebelik, sondalı olması gibi komplike edici faktörler açısından sorgulandı.

Çalışmaya alınan 438 hastanın idrarından en sık izole edilen etken %66,4 oranı ile Escherichia coli (E.coli) olarak bulundu.

E.coli üreyen poliklinik hastalarında siprofloksasin (%22,1) ve sefalosporinlere (sefepim % 23,5, seftazidim %22,5 seftriakson %26,3) yüksek direnç olduğu tespit edilmiş olup, ampirik olarak düşük direnç oranları nedeniyle nitrofurantoin (%4,7) yada amoksilin klavunat (%16,4) başlanabilir. Yatan

hastalardada seftriakson (%48,7) ve siprofloksasine (48,7) karşı yüksek direnç tespit edilmiş olup ilk tercih olarak düşük direnç oranları nedeniyle amikasin (%7,7), gentamisin (10,3) veya karbapenem (imipenem %2,6, meropenem %1,3) türevi antibiyotikler tercih edilebilir.

Toplum kökenli İYE hastalarında ampirik tedavi başlanırken yerel direnç oranlarının bilinmesi yanında poliklinik ve yatan hastalarda antibiyotik dirençlerinde farklılıklar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik olarak endikasyon olmadığı sürece antibiyotik tedavisi başlanmamalı, özellikle endikasyon yoksa asemptomatik bakteriürininin tedavi edilmemesi gerekmektedir.



## **SUMMARY**

### **Epidemiology Of Urinary Tract Infection And Antibiotic Resistance In The Kars Region**

**DR.Mehmet USLU**

Nowadays, urinary tract infections are the most common infections in all age groups both in the hospital environment and outside of the hospital. Standart guides are used in order to reduce the cost of diagnosis and treatment of urinary tract infections and to increase patient's compliance with the treatment. However, treatment options are diminishing owing to increasing resistance rates, the validity of the guidance which has been prepared by using previous resistance data is restricted. In order to increase the validity of the guidance the regional data should constantly be renewed and should produce solutions for the development of resistance by considering the risk factors.

In this study, it was aimed to determine the epidemiology, agents and antibiotal sensitivity of urinary tract infections in the Kars Region. Between January 2015, and January 2016, 438 patients with positive urine culture from the policlinics and services of Kafkas University Medical Faculty Health Research were evaluated.

Patients were questioned in terms of age, gender, underlying diseases and complicating factors ( pregnancy, urethral catheter etc.).

The most isolated agent from the urine cultures was Escherichia Coli (E.Coli) with the rate of 66,4%.

It is found that policlinic patients whom Ecoli has been found in their urine have high resistance to ciprofloxacin(22,1%), and cephalosporins(cefepime 23,5%, ceftazidime 22,5% ceftriaxone 26,3%). Ampirically, nitrofurantoin (4,7%) or amoxicillin clavunat ( 16,4 %) can be administered because of low resistance rate. In hospitalized patients, high resistance to ceftriaxone (48,7%) and ciprofloxacin (48,7%) is detected and as the first choice due to the low resistance rates antibiotics

such as amikacin (7,7%), gentamicin (10,3%) or carbapenem (imipenem 2,6%, meropenem 1,3%), can be preferred.

Local resistance rates should be known when empirical treatment is given in the community acquired urinary tract infection patients. Besides, differences in the rates of antibiotic resistance between hospitalized patients and outpatients should be taken into consideration. Antibiotic treatment should not be initiated without indications, especially if there is no indication, asymptomatic bacteriuria should not be treated.



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) görülme sıklığı açısından toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında ilk sıralarda yer alır. Her yıl ayaktan kliniğe başvuran milyonlarca hasta İYE tanısı almakta, yaklaşık yüz bin hasta renal enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatmaktadır[1]. Nozokomiyal İYE hastanede yatış süresi, maliyet ve mortaliteyi artırmaktadır[1][2]. Dünyada yılda 150 milyon İYE meydana geldiği ve maliyetinin 6 milyar dolardan fazla olduğu tahmin edilmektedir[3]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada bir yıllık İYE insidansı yaklaşık 8 milyon vaka olarak tahmin edilmiştir[4]. Toplum kökenli İYE etkenleri arasında ilk sırada *Escherichia coli* (*E.coli*) yer almaktadır.

İdrar kültürünün yaklaşık 48 saat gibi bir sürede sonuçlanması ve etiyojinin genel olarak tahmin edilebilir olması nedeniyle toplum kökenli İYE tedavisinde genellikle ampirik tedavi başlanmaktadır[5]. Bu amaçla tüm dünyada yaygın olarak standart rehberler kullanılmaktadır. Bu rehberlerde tedavide en sık önerilen antibiyotikler, oral absorpsiyonu iyi olan trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin ve beta-laktamlardır. Ancak yıllar içinde giderek artan bakteriyel direnç oranları ampirik tedavide kullanılacak antibiyotik seçeneklerini azaltmakta ve tedavi başarısızlığına neden olmaktadır[6].

Bu çalışmada amaç özellikle Kars ilindeki İYE'lerin epidemiyolojisi, patojenlerin cinsleri ve direnç oranları belirlenerek ampirik tedavinin kaçınılmaz olduğu durumlarda yardımcı olabilecek bir rehber oluşturmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI

Üriner sistem, böbrekler, üreter, mesane ve üretradan oluşmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonu ya da İYE üriner sistemde mikrobiyal patojenlerin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Genelde enfeksiyonun bulunduğu yere ( mesanedeysse sistit, böbrekteysse piyelonefrit veya idrardaysa bakteriüri ) göre sınıflandırılırlar[7]. Klinik bulgular, mesanenin asemptomatik bakteriyel kolonizasyonundan, bakteriyel enfeksiyonla ilişkili sık idrara gitme ve sıkışma hissi gibi irritatif semptomlara, ateş, titreme ve yan ağrısı ile seyreden üst üriner sistem enfeksiyonlarına, sepsis ve ölümü de içerecek şekilde ciddi morbidite ile ilişkili bakteriyemiye kadar değişebilir[8]. İYE'lerin %95'ten fazlası tek bir bakteri türü ile meydana gelmektedir. Akut enfeksiyonlarda ve toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık saptanan mikroorganizma *E.coli*'dir. Hastane kökenli enfeksiyonlarda *E.coli* dışında *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* türleri, *Enterokoklar* ve *Stafilokoklar* da sıklıkla izole edilmektedir[9].

### 2.2 İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Klinik Tipler ve Genel Tanımlar

#### 2.2.1 Bakteriüri

İdrarda bakteri bulunmasına verilen isimdir. *Anlamlı bakteriüri*, idrarda anterior üretradan kontamine olma ihtimalinin üzerindeki miktarlarda yani mililitrede en az  $10^5$  koloni olmasıdır. *Asemptomatik bakteriüri* ise semptomları olmayan bir hastada belirgin bakteriüri varlığıdır.

#### 2.2.2 Sistit

Dizüri, sık idrara çıkma, idrara sıkışma hissi ve suprapubik hassasiyetle karakterize olan sendromu tanımlamaktadır[9].

#### 2.2.3 Akut piyelonefrit

Ateş, kosto-vertebral açıda ağrı ve/veya hassasiyetin olduğu ayrıca bu semptomlara sıklıkla dizüri ve sık idrara çıkmanın eşlik ettiği klinik bir sendromdur. Bu bulgular ayrıca 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[10].

#### **2.2.4 Komplike Olmayan İdrar Yolu Enfeksiyonu**

Yapısal ve nörolojik olarak normal olan üriner sistemin enfeksiyonunu belirtmektedir. Genellikle genç, sağlıklı, hamile olmayan kadınlarda gelişen enfeksiyonlardır [9], [10].

#### **2.2.5 Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonu**

Fonksiyonel veya yapısal olarak anomalileri (taş, sonda takılması vb.) olan üriner sistemin enfeksiyonunu göstermektedir. Sıklıkla erkeklerde, gebelerde, çocuklarda ve hastanede yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlardır. Komplike üriner sistem enfeksiyonları sonucunda ürosepsis, renal skarlanma ve böbrek yetmezliği gibi önemli komplikasyonlar gelişebilmektedir[10], [11].

#### **2.2.6 Yineleyen İdrar Yolu Enfeksiyonu**

Yineleyen İYE, bakteriyel re-enfeksiyon ve bakteriyel persistans olarak iki şekilde görülmektedir. Bakteriyel re-enfeksiyon daha yaygındır. Bakteriyel persistans, antimikrobiyal tedaviye başlandıktan iki hafta sonra yine aynı bakterinin idrar kültürlerinde üremesi durumudur. Re-enfeksiyon ise antibiyotik tedavisi başlandıktan ya da idrar kültüründe üreme saptandıktan iki hafta sonra farklı bir mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyon tablosudur[12].

#### **2.2.7 Ürosepsis**

Üriner sistem enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen sepsis sendromu olarak tanımlanır ve üriner sistem enfeksiyonu klinik bulgularına ilave olarak aşağıdakilerin iki veya fazlasının bulunması durumudur[11].

1. Vücut ısısının 38°C' nin üzerinde veya 36° C'nin altında olması
2. Kalp hızının 90/dk'dan yüksek olması
3. Solunum sayısı 20/dk üzerinde veya PaCO<sub>2</sub>'nin 32 mmHg'den düşük olması
4. Beyaz küre sayısının 12 000/mm<sup>3</sup>' den fazla veya 4 000/ mm<sup>3</sup>' den düşük olması veya band formunun % 10'un üzerinde olması



### ***2.2.8 Kronik İdrar Yolu Enfeksiyonu***

Tedavi sonrasında relapslarla seyreden, aynı mikroorganizmanın aylarca veya yıllarca persiste ettiği durumdur. Reenfeksiyon, kronik enfeksiyon tanımına girmez[9].



## 2.3 EPİDEMİYOLOJİ

İYE en sık bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirilmektedir. 1997 yılında ABD de yapılan ulusal bir çalışma sonucuna göre yılda 7 milyon hasta İYE nedeniyle polikliniğe ve 1 milyon hasta acil servise başvurduğu ve bu başvurulardan da 100000 hastanın yatırılarak tedavi aldığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada tüm poliklinik muayenesinin %1,2 'sini İYE nedeniyle başvuran kadınlar oluşturmaktadır. Erkeklerde ise bu oran (%0,6) kadınların yarısıdır. Bakteriürinin tüm prevalansı kadınlarda %3,5 olarak tahmin edilmektedir ve yaşa paralel olarak prevalans artmaktadır[8].

Tüm kadınların yaklaşık %50'si hayatları boyunca antimikrobial tedavi gerektiren İYE geçirememektedir. Erkeklerle kıyaslandığında genç kadınlarda bakteriüri prevalansı 30 kat daha fazladır. Artan yaşla birlikte bakteriürisi olan kadın erkek oranı anlamlı derecede azalır. Bakteriüri, 65 yaşından büyük kişilerde kadının erkeğe oranı 2 olarak saptanmıştır[8].

Tanı konulan kadınlar tedavi edildiğinden dolayı tedavi edilmemiş bakteriürinin sonuçları hakkında çok şey bilinmemektedir. Fakat antimikrobial ilaçlarla tedavi ile plasebo karşılaştırılarak yapılmış birkaç çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda bakteriürik kadınların %57-%80'inde enfeksiyonların uygun antimikrobial ajanlar almadan kendiliğinden geçtiği gözlenmiştir. 1972'de Mabeck tarafından İYE'si olan 53 kadın üzerinde bir çalışmada yapılmış ve bu çalışmada plasebo uygulanan kadınlardan sadece 8'i semptomları nedeniyle antimikrobial ajanla tedavi almış, tedavi verilmeyen 45 kadından 32'sinde 1 ay içerisinde, 45 kadından 43'ünde ise 5 ay sonunda bakteriürinin kendiliğinden temizlendiği ancak sadece 2 kadında bakteriürinin devam ettiği bulunmuştur[8].

Bebekler, yaşlılar, gebeler, spinal kord hasarı olan, üriner katateri olan, multiple sklerozu, diyabeti, immun yetmezliği olan, altta yatan ürolojik anomalisi olan hastalar İYE için özel risk gruplarıdır. Hayatın birkaç ayı dışında kadınlarda erkeklere göre İYE riski daha fazladır[7].

İYE'lerin yaygınlığı konusunda Türkiye 'de yapılmış çok merkezli bir çalışma ya da ulusal düzeyde bir veri yoktur. Ancak Sağlık Bakanlığının 2014 yılında yayınladığı veriler doğrultusunda taburculuk sırasında verilen ICD-10 tanı

kodlarına göre tüm Genitoüriner sistem hastalıklarının sıklığı %7,9 olup, kadınlarda %8,1 erkeklerde ise %7,7 olarak belirtilmektedir. ICD-10 Ana Tanı Gruplarına ve Cinsiyete Göre Ölüm Nedenlerinin dağılımına bakıldığında Genitoüriner sistem hastalıkları nedeniyle %3,17 olduğu ve kadınlarda % 3,43, erkeklerde 2,95 olduğu belirtilmektedir. Fakat tüm bu rakamlar genitoüriner sistemin bütün hastalıklarını kapsadığından İYE'ler hakkında net bir bilgi vermemektedir[13].

Erkeklerle göre cinsel aktif kadınlarda semptomatik İYE daha fazla görülmektedir. Kadınların %40-50'si yaşamları boyunca en az bir kez İYE geçirirken, 24 yaşına kadar kadınların üçte biri en az bir kez antibiyotik gerektiren İYE geçirir. ABD'de yapılan bir çalışmada 18 yaş üzerindeki kadınların %10,8'inin son 1 yıl içerisinde İYE geçirdiği ve yüksek oranda hayatları boyunca en az 2 kez İYE geçirdikleri bildirilmiştir[7], [14].

Geçirilmiş İYE (rekürren İYE = RİYE), sık cinsel temas, kontraseptif amaçlı diyafram ya da spermisit kullanımı, östrojen eksikliği ve diyabet kadınlarda İYE sıklığını arttıran risk faktörleridir. Diyafram ve spermisitlerin İYE sıklığını arttırmalarının nedeni vajina florasında yaptıkları değişikliklerle birlikte, diyaframların obstrüksiyon oluşturmalarıdır[7], [15]. Üriner sistem enfeksiyonu geçiren kadınların %20'sinde altı ay içinde yeniden İYE gelişmektedir[15]. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda kadınlarda RİYE sıklığının %24 ile %44 arasında değiştiği saptanmıştır[7]. Erkeklerde 15-50 yaş arasında İYE oldukça nadirdir. Bakteriüri prevalansı %0,1'den azdır[7], [15].

Akut komplike olmayan İYE'lerde E.coli en sık görülen patojendir (%75-95), bunu Staphylococcus saprophyticus takip eder (%5-10). Bazen Proteus mirabilis ve Klebsiella türleri gibi diğer gram negatif bakteriler izole edilebilir. Gram pozitif bakteriler arasında enterokoklar nadiren tespit edilir. Semptomatik hastaların %10-15'inde ise bakteriüri saptanamayabilir[14], [16].

ASB toplumdaki prevalansı %3.5 civarındadır ve yaşla birlikte artmaktadır[7]. Altmışbeş yaşın üzerindeki kadınların en az %20'sinde, erkeklerin ise %10'unda ASB saptanmaktadır[14]. Yalnız yaşayan yaşlılarda ASB insidansı, kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla görülmektedir. Benzer şekilde huzurevleri gibi kurumsal bakım alan yaşlılar arasında da kadınlarda (%17-55) ASB insidansı,

erkeklerle (%15-31) göre daha fazladır[7].

Asemptomatik bakteriürilerin yaşlılık dışında diğer risk faktörleri, diyabet, geçirilmiş İYE öyküsü ve düşük sosyoekonomik düzey olarak ifade edilebilir. Hamile kadınlarda ASB sıklığının %4-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir[7]. Asemptomatik bakteriürilerin taramasının sadece hamile kadınlar, transüretal rezeksiyon öncesi ve diğer ürolojik girişimler öncesinde yapılması önerilirken, hamile olmayan premenapozal kadınlarda, diyabetik kadınlarda, kurumsal bakım alan veya ailesiyle yaşayan yaşlılarda, spinal kord hasarı bulunan hastalara ve katater takılı hastalarda yapılması önerilmemektedir[14].

Üriner sistem enfeksiyonları bebek ve çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. İnsidansı kesin olarak bilinmemekle beraber yaşamın ilk bir yılında ve ergenlik döneminde en yüksek düzeylerde görüldüğünden bimodal özellik göstermektedir[17]. Yaşamın ilk üç ayında erkek çocuklarda sık görülürken ilerleyen yıllarda kızlarda daha fazla görülmektedir. Çocuklarda ergenlik öncesi döneme kadar kız çocuklarında %3, erkek çocuklarda %1 civarında İYE görülmektedir[7].

Altı aydan küçük erkek bebeklerde sünnetin İYE'lerde belirgin olarak koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda sünnetsiz bebeklerin üretralarında *E.coli* ve diğer gram negatif üropatojenlerin daha fazla görüldüğü, yaşamın ilk altı ayında 12 kat daha fazla İYE riskine sahip oldukları ve hastaneye yatırılma risklerinin sünnetsiz çocuklara göre 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak bir yaşından sonra sünnetin etkisine bağlı olmaksızın erkek çocuklarda İYE sıklığı azalırken kız çocuklarda belirgin biçimde artar ve altı yaşından sonra kızlarda da azalır. Beyaz ırkta altı yaşına kadar olan çocuklarda daha fazla İYE görülürken daha sonraki yaşlarda bir fark gözlenmez[7], [17]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda RİYE riskinin beyaz ırkta ve grade 4-5 vezikoüretal reflüsü (VUR) olan çocuklarda belirgin olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir[17]. Çocuklarda İYE görülmesi, altta yatan bir konjenital anomali olma olasılığını artırır. Öte yandan VUR'u olan çocuklarda yaşamları boyunca, böbrek skarı, kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyon olma riski daha fazladır. Bu nedenlerle çocukların İYE'lerden korunması önem kazanmaktadır[18].

Yaşlılarda İYE'ler ikinci en sık görülen enfeksiyon olup, tüm enfeksiyonların %25'ini oluştururlar. ASB ise yaşlı kadınların %50'sinden fazlasında erkeklerin ise

%30'undan fazlasında görülmektedir. Etken olarak incelendiğinde yapılan bir araştırmada ASB'si olan yaşlı erkeklerde %12 oranında gram pozitif üropatojenler saptanmıştır. Ayrıca *Proteus*'un etken olduğu durumlar çoğunlukla böbrek taşı ve kalıcı böbrek hasarı ile ilişkili bulunmuştur[7].

Üriner sistem enfeksiyonları hamile kadınlarda oldukça sık görülen enfeksiyonlardandır. Yaklaşık olarak hamile kadınların %4-10'unda ASB, %1-4'ünde akut sistit gelişmektedir. Asemptomatik bakteriüri riskinin, çocukluğunda İYE öyküsü olan ve böbrek skarı bulunmayan hamile kadınlarda %27, böbrek skarı olanlarda ise %47 civarında arttığı belirtilmektedir. Akut piyelonefrit ise özellikle ikinci trimesterde hamile kadınların %1-2'sinde görülmektedir. Gebelik süresince İYE riskini arttıran nedenler arasında, düşük sosyoekonomik düzey, orak hücreli anemi, aşırı doğurganlık ve yeterli doğum öncesi bakım almama bulunmaktadır. Fonksiyonel ürogenital anomaliler ve diyabet de diğer risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Gebelikte görülen ASB, akut piyelonefrit, düşük doğum ağırlığı, hipertansiyon/preeklampsi ile sonuçlanabileceğinden gebelikte erken dönemde ASB taraması mutlaka önerilmektedir. Son dönemlerde yapılmış çalışmalar gebelikte özellikle üçüncü trimesterde geçirilen İYE'lerin serebral palsi, mental retardasyon ve fetal ölüm riskini arttırdığını göstermektedir. Bu dönemde yapılan İYE tedavisi fetal morbiditeyi etkilememekte, bu nedenle gebeliğin erken döneminde ASB'nin taranması ve tedavi edilmesinin önemine işaret edilmektedir[7], [14].

Diyabet özellikle kadın hastalarda önemli bir risk faktörüdür. Diyabetli hastalar, diyabeti olmayanlara göre 2- 4 kat daha fazla artmış bakteriüri riskine sahiptir. Bir izlem çalışmasında diyabeti olan kadınlarda ASB %26 oranında görülürken, diyabeti olmayanlarda %6 düzeyinde kalmıştır. Diyabeti olan hastalarda İYE amfizematöz sistit ve piyelonefrit gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle diyabeti olan İYE'li hastalar komplike olarak değerlendirilmelidirler. Tip II diyabetli hastalarda İYE riskini artıran etmenler yaşlılık, proteinüri, düşük vücut kitle indeksi ve RİYE öyküsüdür. Tip I diyabetli hastalarda ise uzun süreli diyabet varlığı, özellikle proteinüri ve periferik nöropati önemli risk faktörleridir[7], [14]. Diyabetes mellitus (DM), alt üriner sistemde görülen *Enterobacteriaceae* kaynaklı akut piyelonefrit riskini artırmaktadır. *Klebsiella* enfeksiyonu diyabeti olmayan hastalara göre 2 kat daha sık görülmektedir[14].

## 2.4 RİSK FAKTÖRLERİ

Bazı özel hasta popülasyonlarında İYE riski artmaktadır. Bunlar; gebe kadınlar, infantlar, yaşlı hastalar, spinal kord yaralanması olan hastalar, diyabetik hastalar, multiple sklerozu olan hastalar, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastaları, altta yatan ürolojik anomalisi olan hastalardır. Ayrıca genetik faktörler, biyolojik faktörler ve davranışsal faktörler de İYE'ye duyarlılığı artırır. Değiştirilebilir davranışsal faktörler arasında ise kontrasepsiyon için diyafram, kondom ve/veya spermid kullanımı, cinsel ilişki sıklığı bulunur. Östrojen eksikliği İYE riskini artıran bir faktör olarak bulunmuştur ve postmenopozal kadınlarda intravajinal östrojen kremlerinin kullanılmasının tekrarlayan İYE riskini azalttığı gösterilmiştir [7].

Gebelik esnasında üriner sistemin anatomik yapısında ve renal fonksiyonlarda önemli fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Gebelikteki hormonal değişiklikler mesane tonusunun ve üreterlerde peristaltizmin azalmasına yol açar, renal pelvis ve üreterlerde dilatasyon gelişir. Özellikle uterusun dekstrorotasyonu ve dilate olmuş uterin venlerin etkisi ile sağ tarafta daha belirgin olarak göze çarpan bu değişiklikler üriner staza ve bununla ilişkili olarak ciddi üst üriner sistem enfeksiyonuna predispozisyon oluşturur.

ASB'li gebelerin %25'inde akut piyelonefrit geliştiği gösterilmiştir. Özellikle son trimesterde artmış vezikoüreteral reflüde enfeksiyona meyil yaratan diğer bir önemli faktördür. Uterusun üretere basısının da katkısı ile gelişen hidronefroz, idrar stazı ve bakteriyüri ile sonuçlanır. Gebe kadınlar yaygın üriner sistem patojenleriyle tekrarlayan İYE geçirirler[19], [20].

Üriner sistemde obstrüksiyon İYE'ye yol açan önemli nedenlerden biridir ve üropatojenlerin büyümesi için uygun çevresel ortamı sağlamaktadır. Üriner sistemde taş bulunması İYE için en önemli risk faktörlerinden biridir [20].

Kadınlarda İYE riskini artıran faktörler arasında daha önce İYE geçirme öyküsü, sık cinsel temas, cinsel temas sonrası işeme yapılmaması, kontrasepsiyon amacıyla diyafram ve spermid kullanımı vardır[15]. Diyafram ve spermidler vajinal florada değişikliğe neden olmakta ve diyafram aynı zamanda obstrüksiyona da neden olmaktadır[21].

Daha önce İYE öyküsü olan hastalarda İYE riskinin arttığı gösterilmiştir [22]. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda kadınlarda tekrarlayan İYE sıklığı %24- 44 arasında bulunmuştur[7]. Premenopozal kadınlarda cinsel aktivite sıklığı, yeni partner, spermisid kullanımı, ilk İYE'nin 15 yaş ve altında gelişmesi ve annede İYE öyküsü tekrarlayan İYE ile ilişkili bulunmuştur[22]. Postmenopozal kadınlarda östrojenin azalmasıyla laktobasillerin azalması, vajinal pH'nın artması, pelvik prolapsus ve rezidüel idrar miktarının artması tekrarlayan İYE için risk faktörleri olarak gösterilmiştir[23].

Yaşlılarda İYE'nin sık görülmesinin nedeni erkeklerde prostat nedenli obstrüktif üropati, prostatik sekresyonların bakterisidal etkisinin kaybı, kadınlarda prolapsusa bağlı mesanenin tam boşaltılamaması, demanslı kadınlarda fekal inkontinans nedeniyle perinenin mikroorganizmalarla kontaminasyonu ve her iki cinste de nöromüsküler hastalıklar, artmış üriner kateter kullanımınıdır. İYE geçirme öyküsü, kognitif bozukluk ve fekal inkontinans yaşlılarda İYE için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [15], [24].

Diyabet, konak immün sisteminde çeşitli anormalliklere neden olarak İYE'de dahil enfeksiyonlara karşı yüksek risk oluşturur. Bu anormallikler diyabetik hastalarda migrasyon, intraselüler öldürme, fagositoz, polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisinde bozulmayı ve mesanenin yetersiz boşalması gibi nöropatik komplikasyonları içerir. Ayrıca idrarda yüksek glukoz konsantrasyonlarının, mikroorganizmalar için kültür ortamı oluşturması da diyabetik hastalarda İYE riskini artırır[25].

Hastanede yatan hastalarda bakteriüri prevalansı daha yüksektir, bunun nedeni üriner enstrümantasyonun sıklığı olabilir. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda ve orak hücreli anemisi olan gebelerde bakteriüri prevalansı daha yüksektir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile infekte ve CD4 sayısı <200/mm<sup>3</sup> olan erkek hastalarda İYE sıklığının arttığı ve daha ağır seyrettiği saptanmıştır[15].

Son yıllarda GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan İYE sıklığı artmaktadır. Bu enfeksiyonlarda etkilenen grubun daha çok altta yatan risk faktörleri olan hastalar olduğu görülmüştür. Bu risk faktörleri; 65 yaş üstünde olmak, kadın olmak, eşlik eden üriner sistem anormalliği varlığı, immüsupresif tedavi alıyor olmak, eşlik eden komorbidite varlığı ve çokluğu, son 3 ay içerisinde herhangi bir

nedenle antibiyotik kullanmış olmak, hastanede yatış hikayesi bulunması, bakımevinde yaşama hikayesi olması, ayaktan tedavi programında olmak, cerrahi operasyon ya da ayaktan ürolojik girişim hikayesi olarak tespit edilmiştir[26], [27].





## 2.5 ETİYOLOJİ

İYE'lerin %95'ten fazlasında etken tek bir bakteridir. İlk kez geçirilen İYE'de izole edilen etken ile tekrarlayan ataklarda izole edilen etkenler birbirinden farklıdır. E.coli akut enfeksiyonda en sık etken olan mikroorganizmadır. Özellikle O1, O2, O4, O6, O7, O75, O150 ve O18ab serogruplar enfeksiyonların büyük bir bölümünden sorumludur [15].

İYE etiyojisi yaş, diyabet, spinal kord yaralanması veya üriner kateterizasyon gibi altta yatan faktörlerden etkilenmektedir. Sağlıklı insanlarda nadiren hastalık etkeni olan mikroorganizmalar anatomik, metabolik veya immünolojik hastalığı olan hastalarda hastalık etkeni olabilmektedir. En sık etken E.coli olmakla birlikte yaşlı hastalarda gram pozitif mikroorganizmalar (%10-20) ve polimikrobiyal enfeksiyonlar görülebilmektedir. Diyabetik hastalarda E.coli yanında Klebsiella spp, Grup B streptokoklar, Enterococcus spp sık görülmektedir. Klebsiella spp ve Grup B streptokoklar diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre 2-3 kez daha fazla görülmektedir. Spinal kord yaralanması olan hastalarda E.coli yanında Pseudomonas aeruginosa ve Proteus mirabilis sık görülmektedir[28].

Koagülaz negatif stafilokoklar, özellikle Staphylococcus saprophyticus genç ve orta yaştaki kadınlarda enfeksiyona neden olmakta ve akut sistit ataklarının % 5-15'inden sorumlu tutulmaktadır[2], [10]. Enterokoklar prostat bezi ile ilgili anomalileri olan yaşlı erkek hastalarda sıklıkla etkendir. Staphylococcus aureus ise böbreğe hematogen yolla ulaşmakta ve intrarenal, perirenal abselere yol açmaktadır[29].

Tekrarlayan İYE'lerde Proteus spp, Pseudomonas spp, Klebsiella spp, Enterobacter spp gibi enterik bakteriler, enterokok ve stafilokokların görülme sıklığı artmaktadır. Yapısal anomalilerin varlığında idrarda birden fazla mikroorganizma bulunma olasılığı artmaktadır. Bu hastalarda kateterizasyon ve tekrarlayan antibiyotik uygulamaları sık olduğu için antibiyotiklere dirençli suşlar görülebilmektedir[10], [15]. Fakat son yıllarda komplike olmayan toplum kaynaklı İYE'den izole edilen bakterilerde de direnç gelişiminde artma olduğu bildirilmektedir[2].

Toplum kökenli ve hastane kökenli İYE'nin etiyolojik ajanları birbirinden farklılık göstermektedir. E.coli sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda etken olarak görülürken, hastane kökenli enfeksiyonlarda E.coli yanında Proteus spp, Pseudomonas spp, Klebsiella spp, Enterobacter spp, Enterococcus spp ve Stafilococcus spp etken olabilmektedir[2], [10].

Hastane kaynaklı İYE'nin %80'i kateterle ilişkilidir. Kateterin kalma süresine bağlı olarak etken değişmektedir. Kısa süreli kateter takılan hastalarda E.coli dışında en sık izole edilen bakteriler P.aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, P.mirabilis, S.aureus ve enterokok türleridir[15].

Normal yetişkinlerde alınan idrar kültüründe Candida spp. %1'in altındayken hastanelerde, özellikle üriner kateteri olan hastalarda bu oran %5-10'a çıkmaktadır. Candida albicans, Candida glabrata gibi maya türleri etken olarak izole edilmektedir[30].

Kısa süreli kateterizasyonda çoğunlukla bakteriüri etkeni tek bir mikroorganizmadır, ancak %15 polimikrobiyal olabilir. Uzun süreli kateterizasyonda, ilk bakteriürde etken mikroorganizmalar kısa süreli kateterizasyonla aynıdır. Fakat bu mikroorganizmalardan bazıları kateterize üriner sistemde haftalarca veya aylarca persistan kalabilir. E.coli ve Providencia stuartii persistan özellikte iki bakteridir. Providencia stuartii kateterize üriner sistem dışında nadiren İYE'ye neden olur. Uzun süreli kateter kullanımına bağlı İYE'de 6-8 farklı cinste bakteri etken olabilir [15].

E.coli, P.aeruginosa, P.mirabilis gibi sık rastlanan türler dışında P.stuartii, Morganella morgani gibi türler de miks enfeksiyon etkeni olarak izole edilebilmektedir[15].

Corynebacterium urealyticum nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinden biri olup özellikle ürolojik manipülasyon ve antibakteriyel tedavi sonrasında enfeksiyona neden olmaktadır[2]. Gram pozitif, üreyi parçalayan ve yavaş üreyen bu basil, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, özellikle böbrek nakli alıcılarında etken olmakta ve pek çok antibiyotiğe dirençli olduğu saptanmaktadır[10].

Anaerobik bakteriler nadiren İYE'ye neden olmaktadır. Gardnerella vaginalis gibi bazı mikroaerofilik bakteriler idrardan izole edilse de bu bakterilerin etken olup

olmadıkları konusu tartışmalıdır. Aynı şekilde Üreaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis de üriner enfeksiyon etkeni olarak henüz kanıtlanmamıştır[2], [15].

Viral etkenlerden adenovirüsler (özellikle tip 11), özellikle erkek çocuklarda ve allojenik kemik ilgi alıcılarında hemorajik sistite neden olmaktadır[10].

Komplike olgularda izole edilen E.coli suşları komplike olmayan enfeksiyonlardan izole edilen E.coli suşlarına göre daha az virülandır, bu durum bu tür hastalarda çok daha az patojen olan ajanların konak savunma mekanizmasında bozukluk nedeniyle çok daha invaziv olabildiklerini göstermektedir. P.mirabilis, P.stuartii, M.morgagnii gibi üreaz üreten mikroorganizmalar komplike enfeksiyonlar dışında neredeyse hiç izole edilmezler[15].



## 2.6 PATOGENEZ

İYE'ler konağın genetik, biyolojik ve davranışsal özellikleri ile bakterinin virulans faktörlerinin etkileşiminin bir sonucudur[2]. Assendan, hematojen ya da lenfatik yolla bakteriler üriner sisteme ulaşırlar. İYE'nin %99 mikroorganizmaların asendan yolla üriner sisteme invazyonu sonucu gelişmektedir [31].

### **Assendan Yol:**

Üriner sistemde üretra bakterilerin kolonize olduğu tek yerdir. Üreterovezikal bileşkenin proksimalinde idrar sterildir. Assendan yolla bakteriler üretra, mesane, üreter ve pelvis renalis yoluyla renal parankime kadar ulaşırlar. Assendan yolun anatomik ve fizyolojik özelliklerinin farklı olması İYE insidansının yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermesiyle ilişkilidir. İYE'lerin özellikle seksüel olarak aktif çağdaki kadınlarda erkeklerden daha fazla rastlanmasının sebepleri arasında kadınlardaki üretranın erkeklere göre daha kısa ve nemli olması, intestinal bakterilerin perine ve vajen ağzında kolonize olmasıdır. Kadınlarda cinsel aktivite bakterilerin mesaneye ulaşmasına neden olmaktadır. Kondom kullanımı travmatik etkiyi artırmaktadır. Spermisid etkili diyafram kullanımı enfeksiyona eğilimi artırmaktadır. Postmenapozal dönemde kadınlarda östrojen eksikliği sonucunda vajinal flora değişmekte, korucu özellikteki laktobasillerin yerini koliform bakteriler ve diğer üropatojenler almaktadır. Bu durum tekrarlayan İYE için risk faktörü oluşturmaktadır[2] [32].

### **Hematojen Yol:**

Kan yoluyla renal parankim enfeksiyonu görülebilir. Yenidoğan dışında oldukça nadirdir. İYE'si olan 3 aydan küçük çocukların yaklaşık %30 unda bakteriyemi belirlenmiştir. S.aureus bakteriyemisi ve /veya endokarditinde hastalarda sıklıkla böbreklerde apse oluşmaktadır[2][33].

### **Lenfatik yol:**

Piyelonefritin patogeneğinde renal lefatiklerin rolü kesin olarak belirlenmemiştir. Deneysel çalışmalarda mesane ile böbrek arasında lenfatik

bağlantıların olduğu, mesanede artan basıncın böbreklere doğru lenfatik akıma neden olabileceği gösterilmiştir [2].

İYE patogeneğinde eteken ve konağa ait faktörler rol oynamaktadır.

### **2.6.1 Etkene Ait Faktörler**

Farklı birçok mikroorganizma İYE'ye neden olsada en sık etken E.coli'dir. Özellikle O1, O2, O4, O6, O7, O75, O150 VE O18ab serogrupları enfeksiyonların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. E.coli'nin tanımlanmış virülans faktörleri vajinal ve üroepitel hücrelere aderensi, serumun bakterisidal etkisine direnç, kapsüler antijeninin fazlalığı, aerobaktin varlığı, hemolizin oluşturmalarıdır. Adezyon bakterinin üriner sisteme kolonizasyonunda ve enfeksiyon oluşturmada en önemli özelliğidir [34].

E.coli suşlarında yüzeyel adezyondan sorumlu olan majör yapı fimbrialar olup, İYE'dan sorumludur. Fimbriaları elektron mikroskopik yöntemlerle veya eritrositleri hemaglutine etme özellikleri gibi yöntemlerle tiplendirmek mümkündür. P fimbria mannoz dirençli olup, insan eritrositlerini aglutine etme özelliğine sahiptir. P fimbria özel bir glikosfingolipit yapı olan glikolipit (gal-gal) reseptörlere bağlanır. Bu reseptörler özellikle P kan grubu antijen kompleksinde bulunmaktadır. Bu kompleks eritrositlerin yüzeyinde ve özellikle böbrek epitelinde bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda akut piyelonefritin P fimbria taşıyan E.coli suşlarıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. P fimbria ayrıca inflamatuvar yanıtı uyarması nedeniyle renal hasar oluşumundan sorumludur[34], [35]. Üriner mukus mannozidler bakımından zengindir. Tip-1 fimbria ise mannozidlere bağlanmaktadır ve mannoz varlığında inhibe olur. Bu nedenle tip-1 fimbria üropatojenik E.coli'nin aderensinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle İYE'nun başlangıç aşamasında bakterinin mesane kolonizasyonu için tip-1 fimbria ekspresyonu önemli rol oynamaktadır [35], [36]. Tip-1 fimbria idrarda çok sayıda bulunan Tamm-Horsfall(THP) proteinine bağlanma özelliğide taşımaktadır. Tip-1 fimbria ve P fimbria dışında S-tip fimbria, G fimbria ve M, X adezinlerde bulunmaktadır. Üroepitelyal hücrelerde biyofilm oluşumundan, üriner sistem enfeksiyonlarından sorumlu olan E.coli suşlarında Dr adezin ailesine ait olan ve bakteri hücre yüzeyinde lineer fibriller halinde bulunan DraD proteinlerinin

sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Sistitte üropatojenik E.coli mesane epitelyum hücrelerine Tip-1 fimbria aracılığı ile bağlanır. Ancak sonrasında gelişen bakterinin invazyonu ile ilgili olaylar tam belirlenememiştir. Bir çalışmada bakterinin hücre içinde toplanmasında ve persistan kalmasında bakterinin dış membran protein A(ompA)'nin etkili olduğu tespit edilmiştir[37].

Birçok patojen bakteride patojenite adası adı verilen bir gen bölgesi bulunmaktadır. Patojen E.coli'de de virülans faktörlerin çoğu burada bulunmaktadır. Birden fazla patojenite adası içeren suşlar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada piyelonefrit, sistit, katater ilişkili bakteriüri etkeni olan E.coli suşları ile fekal izolatlar karşılaştırılmış ve İYE etkeni olan suşların patojenite adasının daha uzun bir diziye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca patojenite adasında P fimbria, hemolizin ve demir alımı ile ilgili genler bulunabilmektedir. Eritrosit lizisine neden olan hemoliziner sitotoksik etkili polipeptitlerdir. Piyelonefrit etkeni E.coli'de bulunan alfa hemolizin renal tübüler hücrelerde hasara neden olmaktadır. Ayrıca bakterinin alt üriner sistemde persistan olarak kalmasında sorumlu olduğu bilinmektedir. Prostatitli hastalar sistitli ve akut piyelonefritli hastalarla karşılaştırıldığında alfa hemolizin ve nekrotizan faktör 1 daha fazla tespit edilmiştir. Aynı zamanda prostatitten izole edilen E.coli suşlarının daha virulan olduğu belirlenmiştir. Sistit etkeni üropatojen E.coli suşlarında demirin tutulmasıyla ilişkili olan Aerobactin proteini belirlenmiştir[38].

E.coli'deki diğer virülans genleri üropatojenik spesifik protein kodlayan usp ve katekol, siderofor reseptör homologunu kodlayan iroN'dur[15].

Son yıllarda yapılan araştırmalarda üropatojen E.coli suşlarında konak hücreyi hasara uğratan proteinlerin salımını sağlayan ototransporter sistem (Sat) tanımlanmıştır. Sat proteini fekal suşlarla karşılaştırıldığında akut piyelonefrit oluşturan suşlarda daha sık tespit edildiği bildirilmiştir[35].

İYE oluşumunda etkili olan bakterilere ait bazı karakteristik özellikler mevcuttur. Hareketli bakteriler asendan olarak idrar akımına karşı ilerleyebilirler. Birçok üropatojen hareketini tip IV pilus ve flagelleası aracılığıyla sağlar. Gram negatif endotoksininin üretral peristaltizmi azalttığı ve aynı zamanda parankimal enflamatuvar yanıtda uyardığı belirlenmiştir. Renal parankimde bakteriyi fagozitozdan kapsül oluşumu korumaktadır[36], [39].

Komplike İYE’de daha az virülan olan bakteriler de enfeksiyona neden olabilmektedir. P pilusunun oluşumundan sorumlu PapG gen bölgesidir. PapG sınıf II alleli p pilusunun renal hücre epitelyum hücrelerine bağlanmasından sorumlu reseptör spesifitesini oluşturmaktadır. Normal üriner sistem anatomisine sahip akut piyelonefritli hastalardan izole edilen suşlarda papG sınıf II aleli sıklıkla belirlenmesine rağmen, üriner sistem anomalisi ya da tıkanma nedeniyle oluşan İYE’de, papG sınıf II aleli olmayan suşlarında etken olduğu belirlenmiştir.

Özellikle fonksiyonel ve anatomik anomalisi olan hastalarda enfeksiyona neden olan P. mirabilis üreaz pozitif bir bakteridir. Üreaz enzimi idrarda üreyi parçalayıp amonyum oluşturarak idrar pH’sının artmasına neden olur. Özellikle mesane ve böbrek taşlarının (magnezyum amonyum fosfat, kalsiyum fosfat taşları) oluşumunu neden olur[35].

### **2.6.2 Konağa Ait Faktörler**

Normal üriner sistem üretral mukozası dışında bakteri kolonizasyonuna dirençlidir. Konak tarafından patojen ya da nonpatojen mikroorganizmalar mesaneye ulaşmadan uzaklaştırılır. Bu alt üriner sisteme ait doğal bağışık yanıtın fiziksel ve moleküler savunma mekanizmalarıyla gerçekleştirilir.

İdrarda yüksek üre konsantrasyonu ve osmolalite, düşük pH birçok mikroorganizmanın üremesine engel olur. Gebelikte idrar osmolalitesi ve pH değişimine bağlı olarak idrar bakterilerin üreyebileceği bir ortam olabilir. Glukoz varlığı da bakteriler için besiyeri ortamı sağlayabilir. Erkeklerde prostat salgısının antibakteriyel etkisi mevcuttur. Ayrıca idrarın polimorfo nükleer lökositlerin hareket, yapışma, toplanma ve öldürme fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir[15].

Fiziksel bariyerlerden biri mesanenin hızlı akıma neden olan mekanizmasıdır. Ancak tek başına bakterilerin temizlenmesini sağlayamaz. Konağa ait bazı faktörler (örn. sonda uygulaması) üropatojenlerin epitelyum hücrelerine yapışmasını kolaylaştırır. Kadınlarda İYE’nin patogenezinde üretra, periüretral alan ve vajene enterik bakterilerin kolonizasyonu kritik öneme sahiptir. Kolonizasyonu azaltan en önemli faktör düşük vajen pH düzeyidir. Bazı üropatojenik E.coli izolatları düşük pH’ya dirençlidir. Yapılan araştırmalarda E.coli’nin vajinal sıvının inhibitör etkisine P. mirabilis ve P. aeruginosa’dan daha dirençli olduğu belirlenmiştir. E.coli vajen

epiteline daha iyi adere olabilmektedir[40]. Bakteriyel virülans ve konak savunma faktörlerinin etkileşmesi İYE ile sonlanabilir. Epitel yüzeyinde ve çevreleyen sıvılardaki reseptör repertuarı, vajinanın üropatojenik bakterilerle kolonizasyonu İYE'nin başlamasında büyük önem taşır. Dolayısıyla akut ve rekürren İYE'ninde kritik basamak üriner sistemin ya da vajinanın E.coli ile kolonize olmasıdır[40].

Renal epitelyum hücrelerine bağlanan E.coli gibi bakteriler daha sonra bakteri fagositozuna benze bir yolla membran bağlı vakuolizasyonla hücre içine alınırlar. Üriner sistemdeki enflamasyon, üreoepitelial hücrelerin aktivasyonu, enflamuar mediatörlerin salınımı, hücre göçü ve sonuç olarak lokal hasar ve bakterinin eliminasyonu olmaktadır. Enflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasında birçok molekül rol oynamaktadır[41].

Toll-like reseptör (TLR) patojenle ilişkili molekülleri tanıyan reseptör ailesi olup özellikle TLR-2,4,11'in İYE ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Gram pozitif bakterilerin lipoproteinlerini ve lipoteikoik asidi tanıyan TLR-2'dir. TLR-4 ise lipopolisakkarit (LPS) sinyal reseptörüdür. TLR-4 mutant farelerin endotoksine düşük düzeyde yanıt oluşturduğu, bu nedenle üropatojenik E.coli gibi gram negatif bakterileri temizleyemediği ve İYE'ye duyarlı olduğu belirlenmiştir. TLR-11 böbrekten eksprese edilip, üropatojen E.coli'yi tanıyarak böbreği assendan enfeksiyondan koruduğu bildirilmiştir. TLR-11 eksik farelerde kronik enfeksiyonlarda enflamasyonun çok daha fazla olduğu, İYE'ne duyarlı olduğu gösterilmiştir[42], [43].

İdrardaki proteinler üriner sistemin doğal bağışıklığında oldukça önem taşımaktadır. THP böbrekten salınır ve normal insanın idrarında bol miktarda bulunur. THP üropatojen E.coli'nin epitelyuma adezyonunu bakterinin Tip1 fimbriasına bağlanarak engeller. Sonuç olarak üriner sistemde kolonize olamaz. THP granülosit, monosit ve dendritik hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak doğal bağışıklığın endojen tetikleyicisi olarak görev yapar. Farelerin THP eksprese eden geni çıkarıldığında İYE'ye oldukça duyarlı hale geldikleri belirlenmiştir. İYE'de THP karşı spersifik antikorların oluştuğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu proteinin hem kazanılmış bağışık yanıtta hem de doğal yanıtta rol aldığı düşünülmektedir. [41]

Kompleman sistemi hem klasik yoldan hemde alternatif yoldan aktive olduğunda, bakterileri opsonize ederken aynı zamanda konak doku hasarına neden



olur. C3 kompleman komponenti bakteri hücre yüzeylerinde birikerek epitelyum reseptörler için ligant görevi görürler. C3b komponenti ve renal epitelyum arasındaki iletişim inhibisyonu bakterilerin hücre içine alınmasını azaltmaktadır[41].

Gram negatif bakterilerin LPS’i monosit ve makrofajları uyararak tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 1 (IL-1) , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır. Araştırmalarda akut piyelonefritli çocuklar, sağlıklı ve İYE’si olmayan ateşli çocuklarla karşılaştırıldığında ilk epizotta akut piyelonefritli çocuklarda IL-6 ve IL-8 düzeylerinin çok yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca idrardaki IL-6 düzeyi ile renal skar arasında korelasyon olduğu belirlenmiştir. Üropatojenik E.coli’ye yanıtta nötrofil migrasyonunu uyaran başlıca kemokin IL-8’dir. IL-8 eksik farelerin mesanesine üropatojen E.coli verildiğinde mesane epiteline nötrofil göçünde gecikme olduğu, daha şiddetli hastalık ve bakteriyemi olduğu bildirilmiştir. IL-8 reseptörü olan CXCR1’in ekspresyonunun azaldığı belirlenen çocuklarda ateşli İYE ‘ye yatkınlık olduğu gözlenmiştir. P-fimbria kemokin yanıtta etkilidir. P-fimbriyası olmayan E.coli suşlarına kemokin (IL-8) yanıtın olmadığı ve uzun süreli asemptomatik taşıyıcılığın görüldüğü bildirilmiştir[41], [42]. Defensinler polipeptit olup, antimikrobial etkiye sahiptirler. İYE sırasında IL-8 üretimini arttırarak nötrofil göçüne ve mast hücre degranülasyonuna neden olarak doğal immun yanıtta rol oynarlar[41].

İYE’de konağın hümmoral yanıtı ile ilgili çeşitli çalışmalar olmasına rağmen mekanizması çok iyi anlaşılmamıştır. Akut piyelonefrit sırasında sistemik antikor yanıtı oluşmaktadır. Patojenin O ve K antijenlerine karşı ayrıca Tip-1 ve P fimbriyasına karşı antikorlar oluşmaktadır. IgM tip antikorlar üst üriner sistemde İYE’nin ilk epizotunda belirlenmesine rağmen tekrarlayan epizotlarda görülmez. Lipit A’ya karşı oluşan IgG düzeyi, renal enfeksiyonu şiddeti ve renal hasar gelişimi ile koreledir. Üst İYE’nin tersine alt üriner sistem İYE’de serolojik yanıt çok düşüktür. İmmün yanıtın çok düşük olması rekürren alt İYE’yi açıklayabilir[15].

Patojen ve konak üriner sistem hücreleri arasındaki moleküler etkileşim klinik tablonun oluşumunda oldukça önem taşımaktadır. Hüresel yanıtta bireyler arasında farklılıklar değişik klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olmaktadır[41].

İleri yaş, cinsiyet (erkek), diyabet, üriner sistemdeki tıkanıklıklar, immünsupresyonun varlığı gibi konağa ait faktörler sıklıkla İYE gelişimi ile ilgilidir ve enfeksiyon virülansı daha az olan bir suşla da oluşabilir[38], [42].

Üriner sistemin çeşitli anomalileri enfeksiyona doğal direnci bozmaktadır. İdrar akımını kesintiye uğratan anomaliler en önemlilerindendir. Böbrek dışı tıkanmaya üreter veya üretranın valv, stenoz, band gibi doğumsal anomalileri, taş, üretere dıştan bası yapan çeşitli nedenler ve benign prostat hiperplazisi neden olabilmektedir. Böbrek içi tıkanmaya ise böbrek taşı, ürik asit nefropatisi, analjezik nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı, hipokalemik nefropati ve orak hücre hastalığının renal tutulumu neden olabilmektedir. Tıkanma idrar akımını engelleyip staza neden olmaktadır, bu durum da enfeksiyona yatkınlığı artırmaktadır[2].

Vezikoüreteral reflü ve İYE arasında ilişki bulunmaktadır. Reflü işeme sonrası mesanede enfekte idrarın rezidüel kalmasına yol açar. Bu durum özellikle küçük çocuklarda üst İYE oluşmasında ve takiben renal skar gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Mekanik sebeplerle (mesane boynu tıkanıklığı, üretral valv, üretral darlık, benign prostat hiperplazisi) veya nörojenik sebeplerle (poliomiyelit, tabes dorsalis, diyabetik nöropati, kord yaralanmaları) mesanesinin boşalmasında sorun olan hastalar sık İYE gelişimine yatkındırlar [10].

## 2.6 KLİNİK

İYE'ler beş ayrı klinik kategoride incelenmektedir[10]. Bunlar;

- 1- Akut komplike olmayan basit sistit,
- 2- Akut komplike olmayan piyelonefrit,
- 3- Komplike İYE,
- 4- Asemptomatik bakteriüri
- 5- Tekrarlayan İYE.

### ***2.7.1. Akut Komplike Olmayan Basit Sistit:***

En sık görülen klinik formdur. Üretra ve mesane mukozasını bakterinin hasarlaması sonucunda gelişir. Girişimsel işlem öyküsü, fonksiyonel veya anatomik anomali öyküsü yoktur. En sık kadınlarda görülür. En sık etken %70-95 ile E.coli'dir. Bu mikroorganizmayı %5-20 ile S.saphrophyticus takip eder. Klinik bulgular ani başlayan dizüri, sık idrara çıkma, aniden idrara sıkışma, inkontinans, suprapubik veya pelvik ağrı gibi belirti ve bulgular vardır. Makroskopik hematüri %30 oranında görülür [44]. Sistit sistemik bir enfeksiyon değildir. Hastalarda ateş olmaz, C- reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızında artış beklenmez [45].

### ***2.7.2. Akut Komplike Olmayan Piyelonefrit:***

Özellikle renal pelvis ve parankim olmak üzere üst üriner sistemin enfeksiyonudur. Normal üriner sistem anatomisine ve renal fonksiyona sahip immün sistemi normal bir hastada görülen piyelonefrit akut komplike olmayan piyelonefrit olarak adlandırılmaktadır. Vakaların %80' inde etken E.coli'dir. Tipik olarak sağlıklı, genç kadınlarda ortaya çıkar. Akut piyelonefrit sistemik bir hastalıktır. Bu nedenle hastalarda ateş, Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C- reaktif protein (CRP) yüksekliği bulunmaktadır. Klinik belirtiler arasında yan ağrısı, karın ağrısı veya kasık ağrısı, bulantı, kusma ve/veya kostovertebral açı hassasiyeti bulunur. Hastaneye başvuran hastaların %15-20'sinde kan kültürü pozitifdir[45]–[47].

### **2.7.3. Komplike İYE:**

Üriner sistemde nörolojik ve yapısal olarak anormallik olması durumunda meydana gelen enfeksiyonlardır. Genel olarak erkeklerde, çocuklarda ve gebelerde görülen İYE komplike kabul edilir. Böbreğin kistik hastalıkları, anatomik anomaliler, obstrüksiyon, nörojenik mesane, yabancı cisim, diyabetes mellitus, renal transplantasyon, taş, prostatit veya rezidüel idrar kalması durumunda gelişen enfeksiyonlar komplike İYE olarak kabul edilir[46].

Komplike enfeksiyonlarda üriner sistemdeki bozukluk nedeniyle bakteri direnci gerçekleşmektedir. Ayrıca üriner sistemde bulunan yabancı cisimdeki biyofilm tabakası içinde bakteri direnci olabilir [46].

### **2.7.4 Asemptomatik Bakteriüri:**

Genitoüriner sisteme ait lokal veya sistemik semptomlar bulunmadan idrardan anlamlı oranda bakterinin izole edilmesi olarak tanımlanır [48]. Sık olarak görülür ve genellikle iyi seyirlidir. Genellikle kadınlarda ve yaşlılarda görülmektedir. Gençlerde bakteriüri prevelansı cinsel aktivite ile ilişkili olarak artmaktadır [49].

Diyabetik kadınlarda hastalık süresi ve uzun dönem komplikasyonların varlığı ile ilişkili olarak ASB görülme sıklığı artmaktadır [49].

İleri yaşta benign prostat hiperplazisi, obstrüktif üropati nedeniyle akım bozukluğu gelişmesine bağlı olarak ASB görülme sıklığı artarken, sağlıklı genç erkeklerde nadir görülür[49].

Gebe olmayanlarla gebeler karşılaştırıldığında gebelerde asemptomatik bakteriüri sonrası piyelonefrit gelişme oranı 20-30 kat artmıştır. Ayrıca gebelikte erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğumuna neden olabilmektedir [49].

ASB ilaçların potansiyel yan etkileri, gereksiz maliyete neden olması ve direnci tetiklemesi nedeniyle tedavi edilmesi önerilmez. Ancak gebelerde, çocuklarda, diyabetik hastalarda, üriner sisteme invaziv işlem uygulanacak hastalarda ve renal transplant yapılacak hastalarda ASB tedavi edilmelidir [15].

### **2.7.5. Tekrarlayan İYE:**

Bir yılda üç kez veya altı ay içinde iki kez İYE gelişmesi tekrarlayan İYE'yi göstermektedir[50]. Tekrarlayan İYE relaps veya re-enfeksiyon şeklinde görülür. Üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle tedavi almış olan hastada bakteriürinin tedavinin tamamlanmasını izleyen iki hafta içinde daha önce üreyen mikroorganizma ile yinelemesidir. Mikroorganizma genellikle antibiyotiklere dirençlidir. Relaps enfeksiyonun eradikasyonundaki başarısızlığı gösterir. Bu durum çoğu kez renal skarlar, taşlar, kistik hastalıklar ve prostatitle ilişkilidir. Sıklıkla kronik interstisyel hastalığı olan veya immün suprese olan hastalarda görülür. Reenfeksiyon daha önce üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle tedavi almış olan hastada tedavi edilen mikroorganizmadan farklı bir etkenle enfeksiyonun ilk 6 ay içinde yinelemesidir[31]. Mikroorganizma genellikle antibiyotiklere duyarlıdır. Tekrarlayan İYE'lerin %80'i reenfeksiyona bağlıdır. Relapsın aksine reenfeksiyon tedavi başarısızlığına bağlı gelişmez, üriner sisteme yeniden farklı bir mikroorganizmanın invazyonuna bağlı gelişir[51].

### **2.7.6 Ürosepsis:**

İYE'ye bağlı gelişen sepsis durumudur. Toplum kökenli sepsislerin en sık kaynağı üriner sistemdir. İYE klinik bulgularına ek olarak aşağıdakilerin iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.

1. Vücut sıcaklığının 38 °C'nin üzerinde veya 36°C'nin altında olması
2. Kalp hızının 90/dk'dan yüksek olması
3. Solunum sayısı 20/dk üzerinde veya PaCO<sub>2</sub> 'nin 32 mmHg'den düşük olması
4. Beyaz küre sayısının 12 000/mm<sup>3</sup>' den fazla veya 4 000/ mm<sup>3</sup>' den düşük olması veya band formunun % 10'un üzerinde olması[11].

## 2.8. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ LABORATUVAR TANISI

Yıllarca İYE'nin tanısında idrarın bulanıklığı kullanılmıştır. Semptomatik bakteriürinin belirlenmesinde %64 özgülüğe ve %94 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmesine rağmen ayırıcı özelliği bulunmamaktadır. Bundan dolayı idrarın mikroskopik olarak incelenmesi İYE'nin laboratuvar tanısında ilk adımı oluşturur. Orta akım idrar örneğinde lökosit kamarasıyla yapılan sayımda mm<sup>3</sup>'de 10 veya daha fazla lökosit bulunması piyüridir. Daha az güvenilir olan diğer bir yöntem temiz alınmış orta akım idrar örneğinin dakikada 2000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra sedimentin incelenmesidir, her sahada 5-10 lökosit bulunması piyüriyi gösterir. İdrarın hacmi, santrifüj hızı, süresi gibi etkenlerden dolayı bu yöntemin standardizasyonu güçtür. Piyüri her zaman enfeksiyon göstergesi olmayıp nonspesifik bir bulgudur. Semptomatik enfeksiyonlu hastaların büyük bir bölümünde belirgin piyüri bulunur. Prostatit, üriner sistemde neoplazi, taş, kateterizasyon, renal tüberküloz, çocuklarda ateş antimikrobiyal kemoterapi steril piyüriye sebep olabilir. Diğer yandan piyüri olmaması enfeksiyonu ekarte ettirmez, hastanın nötropeni olabilir ve enfeksiyona yeterli cevap veremeyebilir[52], [53].

Polimorfonükleer lökositler tarafından lökosit esteraz oluşturulur ve lökosit esteraz testi piyüri varlığını gösteren hızlı bir tarama testidir. Her mikroskop alanında idrarda 10 veya daha fazla lökosit görülmesi durumunda, testin duyarlılığı %88, özgülüğü ise %94 olarak belirlenmiştir [52], [53].

Mikroskopik veya gross hematüri taş, tümör, vaskülit, glomerülonefrit ve renal tüberkülozda görülebileceği gibi genellikle İYE'de de görülür (hemorajik sistit gibi).

Proteinüri İYE'de sıklıkla görülmesine rağmen evrensel bir bulgu olmayıp, günde iki miligramdan daha az proteinüri gözlenir. Şayet 24 saatte üç gram veya daha fazla protein çıkışı varsa glomerüler hastalıklar akla gelmelidir[36], [52], [53].

İdrarın bakteri varlığı açısından incelenmesi İYE'nin tahmini tanısı için en kullanışlı yöntemlerden biridir. Gram boyama yöntemi ile boyanmış veya santrifüj yapılmış idrar örneğinde çok az sayıdaki bakteriyi belirlemek mümkündür. Santrifüj edilmemiş orta akım idrar örneği gram boyama yöntemi ile boyanıp immersiyon objektifi ile incelendiğinde, her sahada bir bakterinin görülmesi idrarın ml'de 10<sup>5</sup> veya daha fazla bakteri olduğunu göstermektedir. Bu titre anlamlı bakteriüri olarak

tanımlanır. Santrifüj edilmiş ve boyanmış idrar örneğinde birkaç mikroskop sahasında bakterinin görülmemesi örneğin ml'deki bakteri sayısının  $10^4$ 'ten az olduğunu göstermektedir[52], [53].

Bakteri varlığını gösteren birçok hızlı test bulunmaktadır. En yaygın kullanılanı idrarda nitrit varlığının gösterilmesidir (bakteri idrardaki nitratı nitrite indirger). Enterokoklar ve *S.saprophyticus* gibi nitratı indirgemeyen bakterilerde yalancı negatif sonuçlar verebilir. Bu test en iyi sabah idrarında sonuç verir. Lökosit esteraz testi ile birlikte duyarlılığının %70-100'e kadar yükseldiği gösterilmiştir Çesitli dipstik testlerle lökosit esteraz, nitrit, kan ve protein tek tek bakılabildiği gibi kombine edilerek de bakılabilir[52], [54], [55].

Lökosit esteraz ve nitrit testlerini bir arada bulunduran testler en sık kullanılanıdır. Hem bakteriüriyi hem de piyüriyi aynı anda belirleyebilmektedir. İki testin aynı anda kullanılması testin performansını artırmaktadır[52], [53] .

Bakteriüriyi belirleyen yarı otomatize bilgisayar destekli çeşitli hızlı testler bulunmaktadır. Hızlı testler idrardaki bakteriyi ya boyayarak ya biyoluminesans ya da enzimatik olarak belirleme esaslarına dayanmaktadır. Çok miktarda örneğin incelenmesi için bu hızlı otomatize sistemler kullanışlı ve ucuz olabilmektedir[52], [53].

İdrar kültürü; İYE'de etkeni belirlemede kullanılan kesin tanı testidir. Üretral mukoza hariç normal üriner sistemde bakteri bulunmamaktadır. Üretra ve periüretral bölgede bakteri kolonizasyonu olması nedeniyle, idrar vajinal kanal veya perineumdan kolaylıkla kontamine olabilir. İdrar kültüründe koagülaz negatif stafilokoklar, difteroid basil, *E. coli* ve diğer koliform basiller, *Lactobacillus* spp, alfa hemolitik streptokoklar, *Bacillus* spp. kontaminasyona neden olabilen bakterilerdir. Orta akım idrarındaki bakteri sayısı İYE'yi kontaminasyondan ayıran bir kriterdir. İYE olan hastanın mesanedeki idrarının her ml'de  $10^5$  kob/ml bakteri bulunur. Enfeksiyonu olmayanlarda mesane sterildir ve genellikle ml'deki bakteri sayısı  $10^4$ , kob/ml'nin altındadır. Fakat semptomatik alt İYE olan kadınların 1/3'de ml'deki bakteri sayısı  $10^5$ 'den azdır.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti sistit tanısı için ml'de  $10^3$  kob/ml, piyelonefrit için  $10^4$  kob/ml sınırını önermektedir. Son rehberlerde basit

sistit için  $10^2$  kob/ml yeterli görülmektedir[10], [15], [53], [56].

İdrar örneği uygun olarak alındıktan sonra kantitatif ekim için steril kalibre özeler kullanılır. Platin öze ile 0,01 ve 0,001 ml alınıp, çizgi ekimi ile agar yüzeyine yayılan idrar kültürü  $37^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat aerob şartlarda inkübe edilir. Organizmaların toplam sayısı  $10^2$  ya da  $10^3$  ile çarpılıp ml'deki bakteri sayısı hesaplanır[2], [15], [52].

Farklı besiyerlerinin kullanılması birden farklı organizmanın ayırt edilmesinde ve tanının daha hızlı koyulmasında yardımcı olur. %5 koyun kanlı agar ve McConkey agar sıklıkla kullanılan besiyerleridir[2], [15], [52].

Standart miktardaki idrarın pipet yardımı ile ekilmesi, filtre kağıdına emdirilip besiyerine koyulması veya lam üzerine hazırlanmış olan agarın idrara daldırılarak ekilmesi gibi farklı inokülasyon metotları da bulunmaktadır[2], [15], [52].

Kültürün yapılabilmesi için orta akım idrarı, kateterizasyonla veya suprapubik aspirasyonla idrarın alınması gerekmektedir. Rutin idrar kültürü için orta akım idrarı en sık kullanılan yöntemdir. Özellikle kadınlarda kontaminasyon riskinin fazla olması nedeniyle idrar örneğinin uygun alınması oldukça önemlidir. Su ve sabunla önden arkaya doğru temizlik yapılarak örnek alınmalıdır. İdrar örneği alındıktan sonra hemen ekim yapılmalıdır veya 24 saate kadar  $4^{\circ}\text{C}$ 'de bekletilebilir[2], [15], [52].

Bilinç değişikliği, nörolojik veya ürolojik sebeplerden dolayı koopere olamayan hastalarda sonda ile örnek alınabilir. Rutin tekniklerle tanı koyulmasının zor olduğu, enfeksiyon kontaminasyon ayrımının yapılamadığı durumlarda suprapubik aspirasyonla örnek alınabilir[2], [15], [52].

Aseptomatik kadınların orta akım idrar örneklerinde iki kez aynı bakteri  $10^5$  kob/ml saptanırsa bu %95 oranında gerçek bakteriüriyi gösterir. Yine aseptomatik kadınlarda  $10^4$ - $10^5$  kob/ml bakteri saptandığında, ikinci bir örnekte  $10^5$  kob/ml saptanma olasılığı %5 oranında olup çok düşüktür. Kontaminasyonun düşük olduğu erkeklerde  $10^3$  ve daha fazla sayıda organizma varlığı enfeksiyon göstergesi olabilir[2], [15]. Yalancı pozitif kültürler, kontaminasyona veya idrarın ekilmenden önce bekletilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Yalancı negatif sonuçlar ise antimikrobiyal kullanımı, idrar toplanması için yapılan temizlikte sabunun uzaklaştırılmaması, enfeksiyonun alt kısmında total tıkanma, Gardnerella vaginalis



gibi bazı nazlı üreyen mikroaerofilik bakterilerle enfeksiyon, renal tüberküloz ve diürezis nedeniyle görülebilir. Bakteri sayısı ile ilgili kriterler enterik bakterilere uygulanır. Gram pozitif organizmalar, mantar ve nazlı bakteriler enfeksiyonda  $10^5$  ve üzerine çıkamazlar ve  $10^4$ - $10^5$  düzeyinde olabilirler. Bu organizmaların üretilmesi gerçek bakteriürinin kontaminasyondan ayırılması için yardımcı olur. Sayısı ml'de  $10^4$ 'den az olan organizmalar genellikle deri florası üyeleri olan difteroidler, neisseria ve stafilokoklardır. Asemptomatik kişilerde birden fazla etkenin izolasyonu kontaminasyon göstergesidir. Fakat semptomlara bağlı olarak %5 oranında mikros infeksiyon görülebilir[2], [15].

Akut başlangıçlı sık idrara çıkma, dizüri şikayetleri olan çoğu kadında idrarın ml'sinde  $10^5$  ya da daha fazla bakteri bulunur. Olguların yaklaşık yarısında ise  $10^5$ 'ten az sayıda bakteri vardır. Bu durum üretral sendrom olarak tanımlanır. Bu akut dizürik kadınların suprapubik mesane aspiratlarında ml'de  $10^2$  kadar az enterik bakteri bulunur ve enfeksiyon alt üriner sisteme sınırlıdır[2]. Üretral sendromlu kadınların diğer yarısı iki grupta toplanır. Birinci grupta piüri ile seyreden Klamidya trachomatis, Neisseria gonorrhoeae enfeksiyonları yer alır. İkinci grupta yer alan hastalarda piüri yoktur ve bütün kültürler negatiftir. Ureoplasma urealyticum veya nonenfeksiyöz etkenler (travmatik, fizyolojik, alerjik gibi) sebep olabilir[10].

Üriner sistem enfeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından hazırlanmış olan referans kitap dikkate alınarak yapılmaktadır[10], [57].

## 2.9. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA RADYOLOJİK TANI

Üriner enfeksiyon tanısı genellikle klinik semptom ve bulgular ile laboratuvar tetkiklerinin birlikte yorumlanmasıyla konulur. Radyolojik tanı yöntemlerine, tedaviye yanıtı iyi olmayan hastalarda, klinik durumun tedavi altında bozulduğu ve bir komplikasyonun eşlik ettiği düşünülen olgularda veya atipik klinik belirtiler ile başvuran olgularda ihtiyaç duyulur. Direkt grafi (DG)'ler ve ultrasonografi (US) genellikle ilk başvuru tetkik yöntemidir. Gerekli olgularda pelvikalisiyel sistemi incelemek ve böbreklerin süzme fonksiyonlarını değerlendirmek için intravenöz pyelografi (İVP) yapılabilir. Eğer altta yatan sebep olarak vezikoüreteral reflü hastalığı düşünülüyorsa voiding sistoüretrografi (VSÜG) istenebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme ileri inceleme yöntemi olup komplike olguların incelenmesinde kullanılır[58].

### 2.9.1 Direkt Grafiler

Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) üriner sistemin direkt grafi ile incelemesine denir. Normal bir DÜSG'de böbreklerin konturları net bir şekilde görülebilmeli ve her iki yanda psoas kasına ait kenar gölgeleri izlenebilmelidir. Retroperitoneal bölgeyi ilgilendiren enflamatuvar olaylarda yağ dokusunun dansitesi artar veya retroperitoneal kompartmanda sıvı birikir ve normalde izlenebilen konturlar silikleşir veya görülemez. DÜSG, üriner sistem trasesi üzerine süperpoze radyoopasite veya radyolüsensi varlığı açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu alanda izlenen anormal bir radyoopasite, dansite değerine bağlı olarak renal kaynaklı bir kitle lezyonuna, perirenal alandaki bir absese veya ürinoma ait olabileceği gibi, kalküllere de ait olabilir. Bu bölgeye süperpoze bir radyolüsensi retroperitoneal kompartmanda veya üriner sistem içinde gaz varlığının işareti olabilir. Radyolüsens alanları normal hastalarda da izlenebilen intestinal kaynaklı gazlardan ayırt edilmelidir[59].

### 2.9.2 İntravenöz Piyelografi (İVP)

İVP tetkiki böbreğin lokalizasyon, boyut, kontur özellikleri ve intravenöz yoldan verilen iyotlu kontrast maddenin süzülmesi değerlendirilerek böbrek fonksiyonları hakkında bilgi verir. Üriner enfeksiyon bulguları olan hastalarda

genellikle İVP' ye ihtiyaç duyulmaz. Eğer üriner obstrüksiyonun eşlik ettiği komplike bir tablo varsa elektif şartlarda tetkik yapılır.

### ***2.9.3 Voiding Sistoüretrografi (VSÜG)***

VSÜG tetkiki vezikoüretal reflü hastalığı düşünülen olgularda reflüyü ortaya koymak için floroskopi altında yapılan bir tetkiktir. Tekrarlayan üriner enfeksiyon tablosu olan hastalarda reflü hastalığı bu durumun sebebi olabilir. Genellikle çocukluk yaş grubu hastalarına uygulanan bir yöntemdir. Erişkin yaş grubunda nörojenik mesane ve bunun gibi mesane kontrolünün yapılamadığı nöroloji hastalarında sıklıkla uygulanır[60].

### ***2.9.4 Ultrasonografi (US)***

Üriner sistemi incelemede kullanılan en sık yöntemlerden biridir. Radyasyon içermemesi, kesitsel ve çok düzlemlili görüntülerin elde edilebilmesi ve gerçek zamanlı bir tetkik olması avantajlarını oluşturur. Böbrek lokalizasyon, boyut ve konturları hakkında eksiksiz bilgi veren bir yöntem olan US, parankim kalınlığı ve parankimin özelliklerini de çok iyi yansıtır. Sıvı varlığına çok duyarlı bir yöntem olduğu için pelvikalisiyel sistemin ve mesanenin optimum değerlendirilmesini sağlar. Barsak gazlarının varlığı ve üreterlerin uzun bir seyir göstermesi optimum değerlendirmeyi engeller. Retroperitoneal kompartmanda hava varlığı gibi durumlarda ultrasonografinin hassasiyeti ve özgüllüğü düşer[61].

### ***2.9.5 Bilgisayarlı Tomografi***

X-ışınları kullanılarak kesitsel görüntüler elde edilir. Kalsifikasyon, kalkül, hava gibi farklı dansiteleri mükemmel ayırtılma gücü, hızlı olması, kontrast madde uygulamalarıyla böbrek fonksiyonları hakkında da bilgi vermesi nedeniyle üriner sistemin komplike hastalıklarının değerlendirilmesinde en önemli tetkik BT'dir. Kontrast kullanılmadan yapılan taramada kalküller büyük bir hassasiyet ile belirlenebilir. İntravenöz iyotlu kontrast madde uygulamasının ardından böbrek damarları, böbrek parankimi ve pelvikalisiyel sistemine ait bilgiler elde edilmesine olanak verir. Üreterler ve mesane geç dönemde alınan görüntülerle incelenir. Retroperitoneal kompartmanın değerlendirilmesinde en çok başvurulan

yöntemdir[62].

### **2.9.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Üriner sistem enfeksiyonlarında çok sık başvuru olan bir görüntüleme değildir. İntravenöz iyotlu kontrast madde uygulaması kontrendike olduğu durumlarda ileri görüntüleme tekniği olarak kullanılabilir. Kalküllerin ve havanın tespitinde duyarlı bir yöntem olmaması kullanım alanını kısıtlamaktadır[63].



## 2.10 ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA TEDAVİ

İYE'nin farmakolojik tedavi ve önlenmesinde geçerli olan yaklaşımların esasını antimikrobiyal kemoterapi oluşturur. Hastaların takibinde, seçilecek antibiyotik, tedavi şekli ve süresine karar vermeden önce, enfeksiyonun komplike olup olmadığına karar vermek gerekir. Örneğin akut sistitli kadınlarda idrar kültürü yapılmadan kısa süreli antibiyotik tedavisi önerilir. Şikayetler geçmiş ve tekrarlamamışsa, tedavi sonrası hastanın kontrolüne gerek yoktur. Halbuki, menapoz öncesi dönemde seksüel aktif bir kadın, gebe veya yaşlı ise, antibiyotik kullanım öyküsü veya altta yatan başka bir hastalığı varsa, ürolojik girişim veya genitoüriner sisteminde işlevsel veya anatomik bozukluk ile sistitin komplike olduğunu düşündürtecek klinik şikayet ve bulgular var ise tedavi başlamadan önce idrar kültürünün yapılması ve parenteral tedavinin acilen başlaması gerekir. Aynı yaklaşım akut piyelonefrit tablosu için de geçerlidir. Komplike olsun olmasın tedavinin amacı enfeksiyonu eradike etmek ve relaps veya re-enfeksiyona bağlı yineleyen enfeksiyonların morbiditesini azaltmaktır. Komplike olmayan İYE'nin tedavisi için antibiyotik seçiminde antimikrobiyal spektrum, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler, lokal direnç prevalansları, yeterli idrar seviyelerinin devamlılığı, potansiyel yan etkiler ve tedavi rejiminin maliyeti düşünülmelidir. Bakteriyostatik ajanların bakterisidal olanlardan, etkinlik açısından bir farkı yoktur. Ancak tekrarlayan enfeksiyonlarda bakterisidal olanlar tercih edilmelidir[64].

İdrar yolu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek pek çok oral ve parenteral ajan vardır, ancak ciddi enfeksiyonlarda tedaviye parenteral bir ajanla başlamak hatta mümkün ise antipseudomonal etkinliği olan bir ajan ile başlamak en ideal yaklaşımdır. Ciddi enfeksiyonlar, bakteriyemi veya sepsis riski olan, sistemik toksisite bulguları varlığında gelişen, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği veya komplike kabul edilen durumları içermektedir. Başlanan dar spektrumlu antibiyotiğe yanıtızsızlık durumunda da, antipseudomonal etkinliği olan geniş spektrumlu bir antibiyotiğe geçilmelidir. Bu enfeksiyonların tedavisinde  $\beta$ -laktamlar ( $\beta$ -laktamaz inhibitörlü olanlar dahil), karbapenemler, geniş etkili sefalosporinler ve florokinolonlar en çok tercih edilen antibiyotik gruplarını oluşturmaktadır. İYE'de kullanılan antibiyotiklerin kan düzeyleri ile tedaviye yanıt arasında bir bağ yoktur,

örneğin akut piyelonefritte kullanılacak bir antimikrobiyalin böbrek parenkiminde yoğunlaşması beklenir. Bakteriürinin düzelmesi ile ilacın idrardaki yoğunluğu arasında doğrudan bir ilişki vardır. Aminoglikozidler ve kinolonlar serum konsantrasyonunun çok üzerinde idrarda ve böbrekte yoğunlaştığından, bu enfeksiyonların tedavisinde etkilidirler. Bakteriyemik hastalarda veya sık tekrarlayan enfeksiyonlarda ilacın kan yoğunluğu da önem kazanır. Her durumda etkenin üretilmesi ve duyarlılık durumunun belirlenmesinden sonra, antibiyotik tedavisinin tekrar değerlendirilmesi gerekebilir[64].

Akut basit sistitte üç günlük tedavi süresi, bu enfeksiyonlarda kullanılacak tüm antibiyotikler için, tek doz tedaviden daha etkili bulunmuştur. Aynı veri, yedi günlük tedavi rejimleri ile yapılan karşılaştırmalar için de benzer bulunmuştur. Üç günlük tedavi rejimleri, ayrıca daha az yan etki ve düşük maliyete sahiptir. Üç günlük tedavi rejiminde trimetoprim/sulfametoksazol, bu ajana tolere edebilen ve bu ajana karşı direncin düşük olduğu alanlarda basit sistitli hastaların tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Amoksisilin ve birinci kuşak sefalosporinler basit sistitin ampirik tedavisinde zayıf seçeneklerdir. Amoksisilin/klavulanat, amoksisiline dirençli *E. coli* suşlarının neden olduğu İYE’de etkilidir, ancak sıklıkla gastrointestinal yan etkilere yol açabilir. Üçüncü kuşak oral sefalosporin olan sefiksim de akut sistitte kısa süreli rejimlerde etkili görünmektedir, ancak stafilokok etkinliği zayıftır. Florokinolonlar üç günlük tedavi rejimlerinde, etkili ve iyi tolere edilebilen bir gruptur[65]. Bu grup ilaçlar trimetoprim direncinin yüksek olduğu bölgelerde, özellikle yineleyen enfeksiyonlarda, tedavi başarısızlığında ampirik tedavide ilk seçenek olmalıdırlar. Sistitli hastada komplike İYE’yi düşündüren faktörler varsa, kısa süreli tedavi uygulanmamalıdır. Sistitli kadının diyabeti varsa, semptomları yedi günden fazla sürmüştü, enfeksiyon tekrarlayan karakterde ise, diyafram kullanıyorsa, 65 yaşından büyük veya gebe ise tedavi yedi güne tamamlanmalıdır. Gebelerde tedavide trimetoprim/sulfametoksazol ve kinolonlar kullanılamayacağı için amoksisilin, oral sefalosporinler ve nitrofurantoin önerilmektedir[64].

Ağır seyirli akut piyelonefrit olguları hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Hafif ve orta şiddetteki enfeksiyonlar ayaktan takip edilebilir ancak özellikle bulantı ve kusması olan hastalarda oral rejimler tercih edilmemelidir. Bu olgularda tedaviye

olası etkenler, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar ve tam idrar tahlili ile idrar sedimentinin gram boyası göz önüne alınarak, ampirik olarak başlanmaktadır. Gram boyamada gram negatif bakteriler görülmüş ise florokinolonlar, betalaktamaz inhibitörlü penisilinler ve sefalosporinler tercih edilebilir. Gram pozitif kok görülmesi durumunda, enterokok olasılığı da gözönünde bulundurularak piperasilin veya seftriakson tercih edilebilir[66]. Karbapenemler,  $\beta$ -laktamların en etkin grubunu oluşturur ve genellikle yatırılarak izlenen en ciddi enfeksiyonların tedavisi için saklanır. Diğer  $\beta$ -laktamlara göre, anaeroplara da içeren, daha geniş gram-negatif ve gram-pozitif etkinliğe sahiptirler. Son yıllarda artan penisilin, sefalosporin, florokinolon ve aminoglikozid direnci, bu grup antibiyotiklerin kullanımının artmasına yol açmıştır. Karbapenemler halen bilinen en ciddi enfeksiyonların ampirik tedavisinde endikedir[64].

Basit sistitlerde tedavi süresi 3-5 gün iken, komplike İYE’de bu süre en az 14 gündür.

Bu enfeksiyonların ampirik tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve önerilen dozları aşağıda verilmiştir.

### **1-Toplumdan kazanılmış ve komplike olmayan olgularda**

#### **a. Hafif ve Orta Şiddetteki Enfeksiyonlarda**

##### **ORAL**

Siprofloksasin, 2 X 500-750 mg

Ofloksasin, 2 X 200-300 mg

Levofloksasin, 1-2 X 500 mg

TMP/SMX, 2 X 160-800 mg

Amoksisilin/klavulanat, 3 X 625-1000 mg

Sefalekssin, 4 X 250-500 mg

Sefuroksim aksetil, 2 X 250-500 mg

Trimetoprim sulfametoksazol 2X 260 mg, 2 X 800 mg

#### **b. Ciddi Enfeksiyonlarda**

##### **PARENTERAL**

Sefotaksim, 2-3 X 1-2 g

Seftriakson, 1 X 1-2 g

Siprofloksasin, 2 X 200-400 mg

Ofloksasin, 2 X 200-400 mg  
Gentamisin, 1 X 5-7 mg/kg/gün  
Amikasin, 1 X 15 mg/kg/gün  
TMP/SMX, 2 X 160-800 mg

## **2-Hastanede kazanılmış veya komplike olan olgularda**

### **PARENTERAL**

Ampisilin/sulbaktam, 4 X 3 g  
Sefoperazon/sulbaktam, 2 X 2 g  
Piperasilin/tazobaktam, 4 X 3 g  
Aztreonam, 3 X 1 g  
Seftriakson, 2 X 1 g ve diğer üçüncü kuşak sefalosporinler  
Florokinolonların parenteral formları Doripenem, 4 X 1 g  
Meropenem, 3 X 1 g ve diğer karbapenemler

Tedavi başladıktan sonra ateş, lökositoz, CRP ve sedimantasyon gibi enfeksiyon bulgularının gerilemesi ile oral ardışık tedaviye geçilmelidir. Kültür ve antibiyogram sonucu alındıktan sonra da, başlanan antibiyotiğe direnç görülüyor ise, etkili antibiyotik parenteral olarak başlanmalıdır. Bazen in vitro direnç saptanan bakteri enfeksiyonlarında klinik yanıt alınabilir, bu durumda önemli olan klinik başarıdır. Çünkü bu ilaçlar üriner sistemde minimum inhibisyon konsantrasyon değerlerinin çok üzerinde bulunmaktadır. Ancak 48 saat sonunda, beklenen bakteriyolojik ve klinik yanıt alınamamışsa antibiyotiğin değiştirilmesi gerekir. Ateş ve klinik belirtilerin gerilememesi ile kan idrar kültürlerinde üremenin devam etmesi durumunda obstrüksiyon, perinefritik, intrarenal apse ekarte edilmeli ve beklenmeyen etkenler akla getirilmelidir (mantar, tüberküloz)[64].

### **Çocuklarda İYE Tedavisi**

Üç aydan küçük ve/veya komplike İYE kriterlerini (septik görünüm, sürekli kusma, orta-ağır dehidratasyon, immünsupresyon) taşıyan çocuklar hastaneye yatırılarak parenteral antibiyotikler ile tedavi edilmelidirler. Üç aydan büyük çocuklarda komplike değil ise piyelonefrit tedavisi oral antibiyotikler ile yapılabilir.



Kullanılacak antibiyotik eğer var ise lokal antibiyotik duyarlılık verilerine göre seçilmelidir. Oral tedavide sefalosporinler, amoksisilin klavulonik asit ve trimetoprim/sülfametoksazol, parenteral tedavide 3. kuşak sefalosporinler genel olarak tercih edilebilirler (Tablo 1). Tedavi daha sonra üreyen mikroorganizmanın duyarlılık testlerine göre düzenlenir. Tedavi süresi 7-14 gün arasında değişebilir. Üç aydan büyük ve alt üriner sistem enfeksiyonu (sistit) düşünülen çocuklar oral antibiyotikler ile 3 gün süre ile tedavi edilebilirler. Bu amaçla trimetoprim, nitrofurantoin, sefalosporin veya amoksisilin tercih edilebilir[67].

İYE tanısı alan çocuklarda akut enfeksiyon tedavisi yanında İYE'ye neden olabilecek altta yatan bozuklukların belirlenmesi de çok önemlidir. Hasta değerlendirmesi iyi bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Spinal deformite varlığı, konstipasyon öyküsü, mesane disfonksiyonu semptomları disfonksiyonel işeme sendromunu düşündürür.[67]

Bir antimikrobiyal ajana karşı direnç oranı % 20'yi geçtiği takdirde, o antibiyotığın ampirik tedavide kullanılması uygun değildir. Bu nedenle ampirik tedavide kullanılacak antimikrobiyal ajanı seçerken oldukça dikkatli olunmalıdır. Her bölgenin hatta her hastanenin farklı direnç paternlerine sahip olması nedeniyle, antibiyotik seçiminde direnç oranları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır[68].

**Tablo 1.** Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler ve Dozları

<b>Parenteral tedavi</b>		<b>Oral tedavi</b>	
<b>Antibiyotik</b>	<b>Doz</b>	<b>Antibiyotik</b>	<b>Doz</b>
Seftriakson	75 mg/kg/g, tek doz	Amoksisilin-klavulonat	20-40 mg/kg/g,
Sefotaksim	150 mg/kg/g, 3- 4 doz	Trimetoprim- sülfometoksazol	6-12 mg/kg/g, 2 doz
Seftazidim	100-150 mg/kg/g, 3 doz	Sefiksım	8 mg/kg/g, tek doz
Gentamisin	7.5 mg/kg/g, 3 doz	Sefpodoksim	10 mg/kg/g, 2 doz
Tobramisin	5 mg/kg/g, 3 doz	Sefprozil	30 mg/kg/g, 2 doz
Piperasilin	300 mg/kg/g, 3-4 doz	Sefuroksım	20-30 mg/ kg/g, 2 doz
		Sefaleksın	50-100 mg/kg/g, 2 doz

## 2.11 DİRENÇ MEKANİZMALARI

Bakterilere karşı direnç gelişiminin biyokimyasal ve genetik mekanizmaları bulunmaktadır.

### 2.11.1 Antibiyotik direncinin biyokimyasal mekanizmaları

İlaçlara aşağıdaki biyokimyasal yöntemlerle direnç gelişebilmektedir.

- İlacın hedefinde değişiklik oluşturulması; reseptörün afinitesinde azalma olması veya ilaçtan etkilenmeyen farklı bir metabolik yol kullanılması,
- Sentezlenen enzimle ilacın inaktive edilmesi,
- Hücreye giren ilaç miktarının azaltılması; permeabilitenin azaltılması veya aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması.

Bir bakteri bu mekanizmalardan bir kaçını aynı anda kullanarak farklı etki mekanizmalarına sahip antibiyotiklere direnç kazanabilmektedir[69].

### 2.11.2 Antibiyotik Direncinin Genetik Mekanizmaları

Bir mikroorganizmanın yapısı nedeni ile antibiyotiklere karşı dirençli oluşu, intrinsik direnç olarak tanımlanmaktadır. Aminoglikozidlerin oksidatif fosforilasyonun olmadığı anaerob mikroorganizmalarda yeteri kadar hücreye alınmadığından dolayı etki göstermemeleri, intrinsik direnç olarak tanımlanmaktadır[69].

Kazanılan direnç ise ya DNA'daki mutasyonlar ya da yeni bir DNA edinilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Mutasyonlar genelde kromozomal DNA'da meydana gelmektedir. Örneğin; streptomisin, rifampisin ve kinolonlara karşı gelişen direnç kazanılmış dirençtir. Ancak mutasyonların plazmid veya transpozonlar üzerindeki genlerde de oluşabildiği artık bilinmektedir[69]. Pratikte daha çok kazanılmış direnç görülmektedir[70].

#### 2.11.2.1 Kromozomal Direnç

Bu tip direnç, kromozomda spontan bir mutasyon oluşması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bakteri hücresinin metabolik ara ürünleri ve bazı çevresel faktörlerle oluşabilen spontan mutasyonlar sonucunda, hücrelerin ilaca

geçirgenliği azalabilir ya da ilacın hedefinde değişiklik olabilir. Bir bakteri hücrelerinde tek bir genin kendiliğinden mutasyona uğrama oranı, her hücre bölünmesinde  $10^{-5}$  ile  $10^{-10}$  civarındadır ve bu nedenle klinikte bu tip direnç nadirdir. Buna karşın bazı antibiyotiklerde (rifampisin= $10^{-5}$ - $10^{-7}$ ) bu oran daha yüksektir. Bu antibiyotikler tedavide tek başına kullanıldıklarında dirençli mutantlar ortaya çıkmakta ve tedavi başarısız olmaktadır[69].

#### **2.11.2.2 Plazmidlere Bağlı Direnç**

Plazmidler kromozomdan bağımsız olarak replike olan kromozom dışı genetik elementlerdir. Klinikte görülen direnç daha çok plazmidlere bağlıdır. *R plazmidi* adı verilen direnç plazmidleri sayıları 10'a varabilen farklı antibiyotiğe karşı direnç genlerini taşımaktadır. R plazmidi içeren bakterilerin bu özelliklerini duyarlı bakterilere aktarıp, onların da dirençli hale gelmesine neden olduğu bildirilmiştir. Bulaşıcı tipteki bu direnç daha çok antibiyotiği inaktive eden veya hücrenin geçirgenliğini değiştiren enzimlerle olmaktadır[69].

#### **2.11.2.3. Transpozonlara bağlı direnç**

Transpozonlar bir DNA molekülünden diğerine geçebilen DNA dizileridir. Bunların plazmidlerden farkı bağımsız olarak replike olmamalarıdır. Bu nedenle kromozom veya plazmid içinde bulunmakta bunlar arasında yer değiştirebilmektedir. Son yıllarda bazı transpozon ve plazmidlerde "*integron*" adı verilen ve yeni genlerin kazanılmasını sağlayan genetik yapılar bulunduğu gösterilmiştir. Bir bakterinin çok kısa bir süre içinde birçok antibiyotiğe birden "*çoğul dirençli*" duruma gelişinde bu elementlerin rolü olduğu anlaşılmıştır[69].

### **2.11.3. $\beta$ -Laktam Antibiyotiklere Direnç Gelişim Mekanizması**

#### **2.11.3.1. Penisilin bağlayan proteinler (PBP)'de oluşan değişiklikler ile antibiyotiğin hedefine bağlanmasının engellenmesi**

Kromozomal mutasyonlara bağlı olarak PBP sayısında azalma olması, PBP'lerin  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı afinitesinin azalması ve  $\beta$ -laktamlara düşük afiniteli yeni PBP'lerin sentezlenmesi neticesinde direnç oluştuğu belirtilmiştir. Bazı gram (+) koklar, *Pseudomonas* spp., *N. gonorrhoeae*, *N.*

*menegitidis*, *H. influenza*, *Streptococcus pneumoniae*'e karşı penisilin direnci bu şekilde olmaktadır[69].

### **2.11.3.2 Dış membran proteinlerinde oluşan değişiklikler ile ilacın hücre içerisine girişinin engellenmesi**

Gram (-) bakterilerde,  $\beta$ -laktam molekülleri dış membranı *Outer Membrane Protein (OMP)* adı verilen, porin proteinlerden oluşan porlar yoluyla geçebilmektedir. Geçirgenliğin azalmasına bağlı olan direnç özellikle enzimatik direnç ile birlikte ise önemli düzeyde bir dirence yol açmaktadır. Klinikte nadir olmakla birlikte son yıllarda özellikle imipeneme dirençli olan *P. aeruginosa* suşlarında karbapenem antibiyotiklerin kullandığı *OprD* kanalının eksik olduğu saptanmıştır. *P. aeruginosa*'da  $\beta$ -laktam antibiyotiklere direnç oluşmasına yol açan bir "*aktif pompalama*" mekanizması tanımlanmıştır. Bu mekanizmada genetik olarak farklı her biri üç proteinden oluşan en az dört farklı sistem bulunmaktadı[69].

### **2.11.3.3 $\beta$ -laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi**

$\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı klinikte en sık gözlenen direnç, bakterilerin bu antibiyotikleri inaktive eden  $\beta$ -laktamaz enzimlerini sentezlemesi ile oluşmaktadır.  $\beta$ -laktamaz enzimleri kromozomal veya plazmid kontrolünde sentezlenebilmektedir. Plazmid kontrolünde sentezlenen  $\beta$ -laktamazlar bakteriyofajlar aracılığı ile duyarlı hücrelere geçebilmektedir[69].

Gram (+) bakteriler içinde  $\beta$ -laktamaz sentezleyen en önemli bakteri *Staphylococcus aureus*'tur. Gram (-) bakterilerde kromozom ya da plazmid kontrolünde sentezlenen  $\beta$ -laktamaz enzimleri periplazmik aralıkta bulunmaktadı.

Kromozom kontrollünde sentezlenen  $\beta$ -laktamazlar, hemen hemen tüm gram (-) bakterilerde bulunmaktadı. Bunlar arasında en önemli olan enzimler Bush sınıflandırmasında Tip I olarak tanımlanan enzimleridir. Bu enzimler sefalosporinleri penisilinlerden daha hızlı hidrolize etmekte, klavulanik asit ve sulbaktam gibi  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerinden etkilenmemektedir. *E. coli*, *P. mirabilis* ve *Shigella spp.*'lerde enzim sentezi yapısaldır ve genellikle düşük

seviyededir. *Serratia* spp., *Morganella morganii*'de ise Tip I enzimler indüklenebilmektedir. Ortama bir penisilin veya sefalosporin eklendiği zaman normalde düşük seviyede olan enzim sentezinde birkaç yüz kat artış olabilmektedir. Ortamdan uzaklaştırıldıklarında enzim sentezi normale dönmektedir. Tip I enzim sentezleyen bakteri toplumlarında  $10^{-5}$ - $10^{-7}$  sıklığında stabil olarak "dereprese" (mutasyona uğramış ve aynı zamanda indüklenebilir  $\beta$ -laktamazlar içeren bakteriler) mutantlar ortaya çıktığı ifade edilmektedir. Bunlarda  $\beta$ -laktamaz seviyeleri yüksek düzeyde olmaktadır.  $\beta$ -laktamaz sentezi dereprese mutantlar, indüklenebilen  $\beta$ -laktamaz sentezleyen bakteri toplumlarında geniş spektrumlu sefalosporinler ve karboksipenisilinler gibi bu enzimlere duyarlı olup zayıf indüksiyon yapan antibiyotiklerin kullanımı ile tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni, bu antibiyotiklerin indüklenebilen hücreleri öldürmesi, buna karşın dereprese mutantların seleksiyonuna yol açmasıdır[69].

Plazmid kontrolündeki  $\beta$ -laktamazlar, gram (-) bakterilerde gözlenen  $\beta$ -laktam antibiyotik direncinden büyük oranda sorumludurlar. Bu enzimlerin sayısı bugün 50'yi aşmaktadır. Bush sınıflandırmasında grup IIB'de yer alan geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar, plazmid kontrolündeki enzimlerin en büyük grubunu oluşturmaktadır. Bu grup içinde en sık saptanan enzimler TEM-1 ve SHV-1'dir. Bu enzimler ampisilin, karbenisilin, tikarsilin, sefalotin ve safamandole direnç oluştururken yeni sefalosporinler, monobaktamlar ve sefamisinlere etkisizdirler. Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır[69].

*Klebsiella* spp. ve *E. coli* suşlarında yaygın olup ilk kez 1980'de Fransa ve Almanyada tanımlanmış olan GSBL grubu enzimler grup IIB'de yer almaktadır[69]. Yapılan bir araştırmada *E. coli*'lerin %4'ü, *Klebsiella* spp.'ların %46'sında GSBL üreten mutantlar olduğu görülmüştür[71]. Bu enzimler sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonam gibi yeni kuşak  $\beta$ -laktamlara direnç oluşturmaktadır ve çoğunlukla TEM ve SHV'den köken almaktadır. GSBL'ler sefoksitin, sefotetan ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır[69], [72]. GSBL üreten izolatlara bağlı direnç sadece penisilinlere değil I., II., III., IV. kuşak sefalosporinlere ve monobaktam antibiyotiklere direnç sağlamaktadır[73].

SHV, TEM ve GSBL klavulanik asit tarafından inaktive edilebilmektedir. Son dönemlerde GSBL üreten *E. coli* yoğunluğunda artış olmaktadır. GSBL,  $\beta$ -laktam ve muhtemelen diğer birçok antibiyotiğe direnç gelişiminde rol oynamaktadır[72]. GSBL üreten izolatlarda aminoglikozidler önerilmektedir[70]. Daha sonra PER-1, OXA ve Amp-C enzimleri de tanımlanmıştır[69].

Gram (-) bakterilerde direnç her üç mekanizma ile oluşabilirken, gram (+) bakterilerde dış membran olmadığından direnç sadece enzimler ve PBP'lerdeki değişimlere bağlı olabilmektedir[69].

#### **2.11.4 Aminoglikozidlere direnç gelişim mekanizması**

Gram (+) ve gram (-) bakterilerde aminoglikozidlere karşı direnç ribozomal, permeabiliteye bağlı veya enzimatik yollarla meydana gelebilmektedir[69].

##### **2.11.4.1 Ribozomal direnç**

Klinikte pek karşılaşılmayan bu tip direnç, hedef hücrelerdeki ribozomlarda oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır[69].

##### **2.11.4.2 Permeabiliteye bağlı direnç**

Kromozomal mutasyon sonucu membrandaki permeabilitenin azalması ile oluşan direnç en sık *P. aeruginosa* suşlarında gözlenmektedir. Direnç düzeyi yüksek olmamasına karşın diğer aminoglikozidlerde de çapraz direnç oluşabilmektedir[69].

##### **2.11.4.3 Enzimatik direnç**

Aminoglikozidlere karşı dirençli bulunan gram (+) ve gram (-) bakterilerde en sık gözlenen mekanizma, plazmid tarafından kodlanan enzimlerle antibiyotiğin değiştirilmesidir. Bu enzimler kataliz ettikleri reaksiyona göre 3 sınıfta toplanmaktadırlar.

- Asetil transferazlar (AAC), aminoglikozid molekülündeki amino grubunu asetile etmektedir.
- Nükleotidil transferazlar (ANT), aminoglikozid molekülündeki hidroksil grubunu adenile etmektedir.

- Fosfotransferazlar (ADH), aminoglikozid molekülündeki hidroksil grubunu fosforile etmektedir.

Bir veya birçok enzimle modifiye edilmiş olan aminoglikozid molekülü ribozomlara bağlanamamakta ve etki gösterememektedir. Ülkemizde gentamisin ve tobramisine direnç amikasinle kıyasla daha fazladır. Buna karşın amikasin kullanımının artışına paralel olarak bu ilaca karşı dirençte de artış görülmektedir[69].

### **2.11.5 Ko-trimoksazole direnç gelişim mekanizması**

Sülfonamidlere karşı direnç kromozomlar veya plazmidler tarafından kodlanabilmektedir[69], [74]. Kromozomal mutasyon sonucu PABA'nın aşırı sentezi ile folat metabolizmasında sülfonamidlerin oluşturduğu inhibisyona engellenebilirse de klinik olarak bu mekanizma önemli değildir. En sık gözlenen mekanizma bakterinin sülfonamidlerin düşük afinite gösterdiği değişik bir DHPS enzimi sentezlemesidir. Bu enzim sıklıkla plazmid kontrolünde sentezlenmektedir[69]. Aşırı miktarda PABA sentezlemesi ile gelişen direnç daha çok *Gonokok* ve *Staphylococcus aureus*'da gözlenirken DPS enziminin yapısal değişikliğe uğraması ile oluşan direnç *E.coli*'de gözlenmektedir. Plazmide bağlı direnç gelişimi ise *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Haemophilus* spp.'lerde oldukça sık görülmektedir[74].

Trimetoprim karşı direnç gelişimi de kromozom veya plazmid kontrolünde olabilmektedir[69], [74]. DHFR'nin aşırı sentezine ya da permeabiliteye azalmaya yol açan kromozomal mutasyonlar oluşabilmesine karşın bunlar klinikte nadirdir. Dirençte en sık gözlenen mekanizma plazmid veya transpozonlarda bulunan genler tarafından yeni, trimetoprim dirençli bir DHFR enzimi sentezlenmesidir[69], [74].

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI-Clinical and Laboratory Standards Institute) ko-trimoksazol için direnç sınırlarını  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  olarak açıklamıştır.

### **2.11.6 Kinolonlara direnç gelişim mekanizması**

Kinolonlara karşı direnç gelişimi, hedef enzimde değişikliğe bağlı olarak



veya ilacın hücreye girişinin azaltılmasına bağlı olarak gelişebilmektedir.

Hedef enzimdeki mutasyon ile enzim-DNA kompleksinin ilaca afinitesi azalmaktadır. Gram (-) bakterilerde direnç daha çok GyrA'daki değişikliklere bağlı olmaktadır. Gram (+) bakterilerde ise esas hedef topoizomera IV'ün ParC alt birimidir[69], [73].

Kinolon grubu antibiyotiklerde bir diğer direnç gelişme mekanizması, ilacın hücreye girişinin azaltılması ile olabilmektedir. Kinolonlar gram (-) bakterilere dış membrandaki porinlerden girmektedirler. Kromozomal mutasyon ile dış membran porinlerinin azalması sonucu kinolonlara karşı direnç oluşabilmektedir[69], [73]. Buna karşın son yıllarda bu tip dirençte porinlerdeki azalma ile birlikte enerji gerektiren pompa sistemlerinin gerekli olduğu anlaşılmıştır. Bu sistemlerden en fazla incelenmiş olanları, *E. coli*'nin çoklu ilaç dirençli mutantları ve *P. aeruginosa*'daki pompa sistemleridir[69].

Gram (+)'lerden *Staphylococcus aureus* suşlarında bir transport proteini kodlayan *norA* geni tanımlanmıştır. NorA mutantlarının enoksasin, norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasin gibi hidrofilik kinolonlara ve kloramfenikole direnç oluşturduğu belirtilmiştir[69].

İlk kez bir *Klebsiella pneumoniae* izolatında plazmid kontrolünde kinolon direnci bildirilmiştir. Bu direncin mekanizması henüz bilinmemekle birlikte diğer *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli* suşlarına geçirilebildiği belirtilmektedir[69].

Yapılan bir diğer çalışmada *Qnr* bağlantılı plazmid kontrollü kinolon direncinden bahsedilmekte ve bu direncin  $\beta$ -laktam ve aminoglikozid antibiyotiklere transfer olabildiği belirtilmektedir. Ayrıca *protein F* bağlantılı kinolon direncinden de bahsedilmektedir[69].

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1.Hasta Grubu Seçimi**

Bu araştırmada; Ocak 2015 - Ocak 2016 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakóltesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi poliklinikleri ve servislerinde değerlendirilen hastalardan Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarına gönderilen 2067 idrar örneğinden 438 tanesinde üreme olmuştur, üreme olmayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

#### **3.2.İdrar Örneklerinin Alınması**

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakóltesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine tedavileri için başvuran veya kliniklerde tedavileri sürmekte olan üriner sistem şikayetleri bulunan hastaların uygun koşullarda alınan idrar örnekleri idrar yolu enfeksiyonu açısından incelenmek üzere bakteriyoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Örnekler; 2 yaş altı bebeklerden steril torba ile, daha büyük çocuklardan orta akım idrar örneği olarak alınmıştır. Hastalardan örnek alımı öncesi genital temizlik işlemi için steril gazlı bez kullanılarak steril serum fizyolojik veya lokal antiseptik solüsyon ile perine temizliği yapılmıştır. İdrar örnekleri; 50 ml hacimli, steril plastik kutularda toplanmıştır. Alınan idrar örnekleri bekletilmeden laboratuvara ulaştırılmıştır.

İdrar örneklerinin laboratuvara kabulü için; örnek kabının uygunluğu, etiket bilgilerinin tam olmasına özen gösterilmiştir.

#### **3.3. İdrar örneklerinin alınması ve üropatojenlerin izolasyonu**

Laboratuvara gönderilen örneklerde bakterilerin üretilmesi ve tanımlanması amacıyla standart yöntemler kullanıldı. İzole edilen bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak, GSBL varlığı ise ift Disk Sinerji Testi (DST) kullanılarak araştırıldı.

Ayrıca idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların tanımlanması, antimikrobiyal duyarlılıklarının saptanması ve GSBL varlığınının araştırılması

amacıyla konvansiyonel yöntemlere ek olarak otomatize sistem de [Phoneix 100 BD Microorganism Identification System (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument Systems, Sparks,USA)] kullanıldı.

### 3.4. İstatistiksel İncelemeler

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan değişkenlerin 2 den fazla grupta karşılaştırılması için Kruskal Wallis ve all subset çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Sözel değişkenler arasındaki ilişkiler ki kare analizi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 24.0 paket programı kullanılmış ve p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

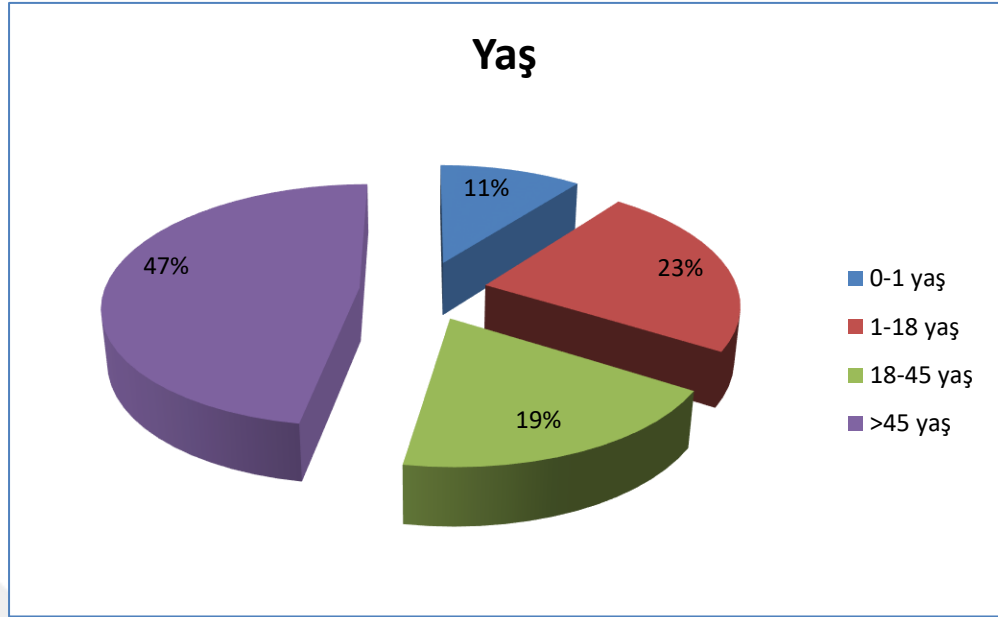
## 4. BULGULAR

Çalışma Ocak 2015 - Ocak 2016 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi poliklinikleri ve servislerindeki toplam 438 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların yaşları 1 ile 104 arasında değişmekte olup ortalama  $40,82 \pm 30,91$  yıldır.

**Tablo2.** Demografik özelliklerin dağılımı

		n	%
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	253	57,8
	Erkek	185	42,2
<b>Yaş</b>	0-1 yaş	46	10,5
	1-18 yaş	102	23,3
	18-45 yaş	83	18,9
	>45 yaş	207	47,3

Hastaların cinsiyetlerine bakıldığında %57,8'si kadın, % 42,2'si erkektir. Yaş gruplarına göre dağılımlara bakıldığında % 10,5'i 0-1 yaş arası, % 23,3'ü 1-18 yaş arası, %18,9'u 18-45 yaş arası, %47,3'ü ise > 45 yaşdır (Tablo 2, Şekil 4.1)



Şekil 1: Hastaların yaşa göre dağılımları

İYE'si olan hastalar değerlendirildiğinde %72,2'sinin poliklinik hastası olduğu, %15,5'inin klinik hastası ve % 12,3'ünün yoğun bakım hastası olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Başvurduğu Üniteler

	N	%
<b>Poliklinik</b>	316	72,2
<b>Klinik</b>	68	15,5
<b>Yoğun Bakım</b>	54	12,3

İYE hastalarında altta yatan hastalıklar;

Çalışmaya alınan İYE hastaları, altta yatan hastalıklar açısından incelendiğinde 184 (%42) hastada yandaş hastalığın eşlik ettiği saptandı. İYE hastalarında saptanan yandaş hastalıklar ve dağılım oranları, Tablo 4'te gösterildiği şekildedir. Hastaların %4,3'ünde gebelik tespit edilmiştir.

**Tablo 4.** İYE saptanan hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı

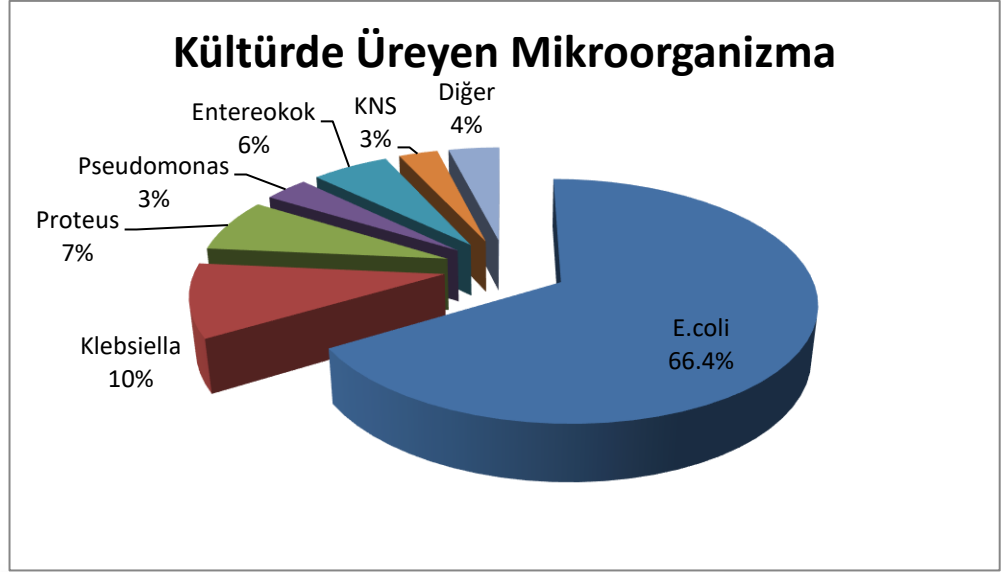
Hastalıklar	Hasta Sayısı n=438 (%)
<b>Hipertansiyon</b>	92( 21,0)
<b>Diabetes mellitus (DM)</b>	50(11,4)
<b>Nörolojik hastalık</b>	41( 9,4)
<b>Onkolojik Hastalık</b>	18 (4,3)
<b>Diğer Hastalıklar</b>	106(24,2)
<b>Gebelik</b>	19(4,3)

Hastaların son üç ayda antibiyotik kullanımına bakıldığında 143 hastanın (%32,6) son 3 ayda en az 24 saat antibiyotik kullanmış olduğu saptandı. Hastalardan 64'ünün (% 14,6) son 3 ayda hastaneye yatış yaptığı ve 46 (%10,5) hastanın ise son bir yılda cerrahi operasyon geçirdiği tespit edildi.

**Tablo 5.** Kültürde üreyen mikroorganizmaların genel dağılımı

Bakteri	n	%
<b>E.coli</b>	291	66.4
<b>Klebsiella</b>	44	10.0
<b>Proteus</b>	32	7.3
<b>Enterokok</b>	16	5.9
<b>Pseudomonas</b>	15	3.4
<b>KNS</b>	13	3
<b>Diğer</b>	17	3.9

Kültürde üreyen mikroorganizmalara göre dağılımlara bakıldığında ise patojenlerin % 66.4'ünün E.coli, % 10'unun Klebsiella spp, % 7,3'ünün Proteus spp., %5,9'unun Enterokok spp., % 3,4'ünün Pseudomonas spp., ve % 3'ünün ise Koagülaz Negative Stafilokok (KNS) olduğu saptanmıştır.



Şekil 2: Kültürde üreyen mikroorganizmaların genel dağılımı

İYE olan hastalarda 0-1 yaş aralığında ve 45 yaş üstünde enfeksiyonlar ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki gözlenmezken, 1-18 ( $p=0,006$ ) ve 18-45( $p=0,002$ ) yaş gruplarında ilişki anlamlı bulundu. Ayrıca kadınlarda (%57,8) İYE görülme oranı erkeklere( %42,2) göre daha fazla saptanmıştır.

**Tablo 6.** Yaş gruplarının cinsiyete göre dağılımı

		Cinsiyet		P değeri
		Erkek n %	Kadın n %	
Yaş Grubu	0-1 yaş	23	23	0,153
		12.4%	9.1%	
	1-18 yaş	31	71	<b>0,006</b>
		16.8%	28.1%	
	18-45 yaş	17	66	<b>0,002</b>
		9.2%	26.1%	
	>45 yaş	114	93	0,092
		61.6%	36.8%	

Yaş değişkeni bakımından enfeksiyon grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $P=0,015$ ). Proteus grubu genel olarak diğer gruplardan (KNS hariç) anlamlı düzeyde düşük yaş ortalamasına sahiptir. Diğer grubu da E.coli grubuna göre

anlamli yüksek yas ortalmasına sahip olarak saptanmıştır (P=0,028)

**Tablo 7.** Patojenlere göre hastaların yas ortalaması

	n	Ortalama	Std. Sapma
E.coli	291	40,25	30,93
Klebsiella	44	46,91	30,65
Proteus	32	26,25	30,95
Pseudomonas	15	43,73	29,38
Enterococcus	26	42,35	28,75
KNS	13	38,92	32,85
Diğer	17	58,71	25,08

Cinsiyet ile enfeksiyon tipleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (P=0,001). Kadın ve erkekler yüzdelere bakılarak karşılaştırıldığında Proteus ve KNS erkeklerde daha sıklıkla gözlenirken E.coli ise kadınlarda daha sık gözlenmiştir.

**Tablo 8.** Cinsiyetle ürüyen bakteri arasındaki ilişki

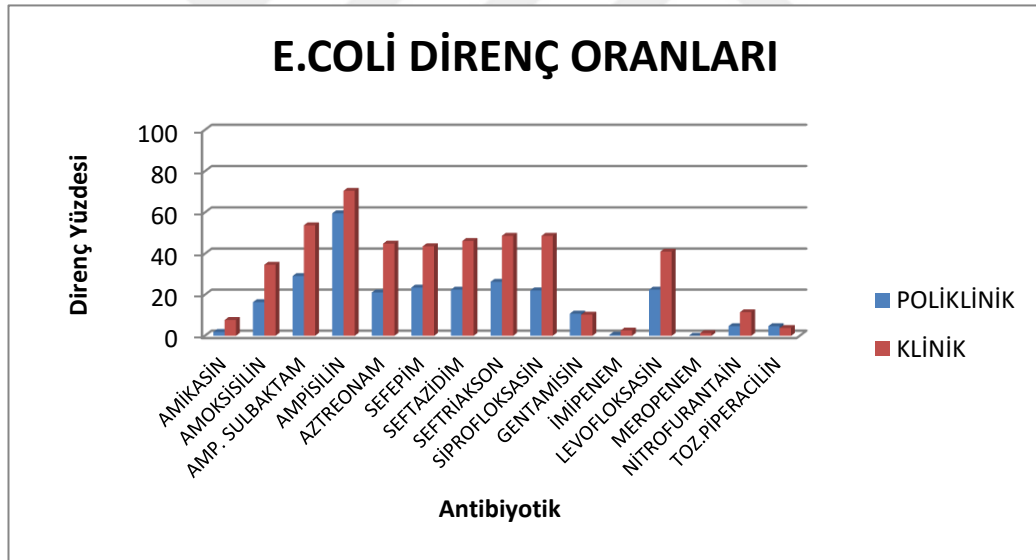
Bakteri	Cinsiyet	
	Erkek n(%)	Kadın n(%)
E.coli	98(33,7)	193(66,3)
Klepsiella	22(50,0)	22(50,0)
Proteus	21(65,6)	11(34,4)
Pseudomonas	10(66,7)	5(33,3)
Enterococcus	13(50,0)	13(50,0)
KNS	10(76,9)	3(23,1)
Diğer	11(64,7)	6(35,3)

Yoğun bakım, yatan ve poliklinik hastalarında üreyen bakteri açısından anlamlı ilişki vardır(P=0,004). Üreyen bakterilerin her türünün çoğunlukla poliklinikten geldiği gözlenmekte olup, ancak Pseudomonas klinikte %46,7 oranında daha fazla tespit edilmiştir.

**Tablo 9.** Yoğun bakım, yatan ve poliklinik hastalarında üreyen bakteri açısından ilişki

<b>Bakteri</b>	<b>Poliklinik n(%)</b>	<b>Servis n(%)</b>	<b>Yoğun Bakım n(%)</b>
<b>E.coli</b>	213(73,2)	44(15,1)	34(11,7)
<b>Klepsiella</b>	29(65,9)	7(15,9)	8(18,2)
<b>Proteus</b>	30(93,8)	1(3,1)	1(3,1)
<b>Pseudomonas</b>	5(33,3)	7(46,7)	3(20)
<b>Enterococcus</b>	20(76,9)	4(15,4)	2(7,7)
<b>KNS</b>	11(84,6)	1(7,7)	1(7,7)
<b>Diğer</b>	8(47,1)	4(23,5)	5(29,4)

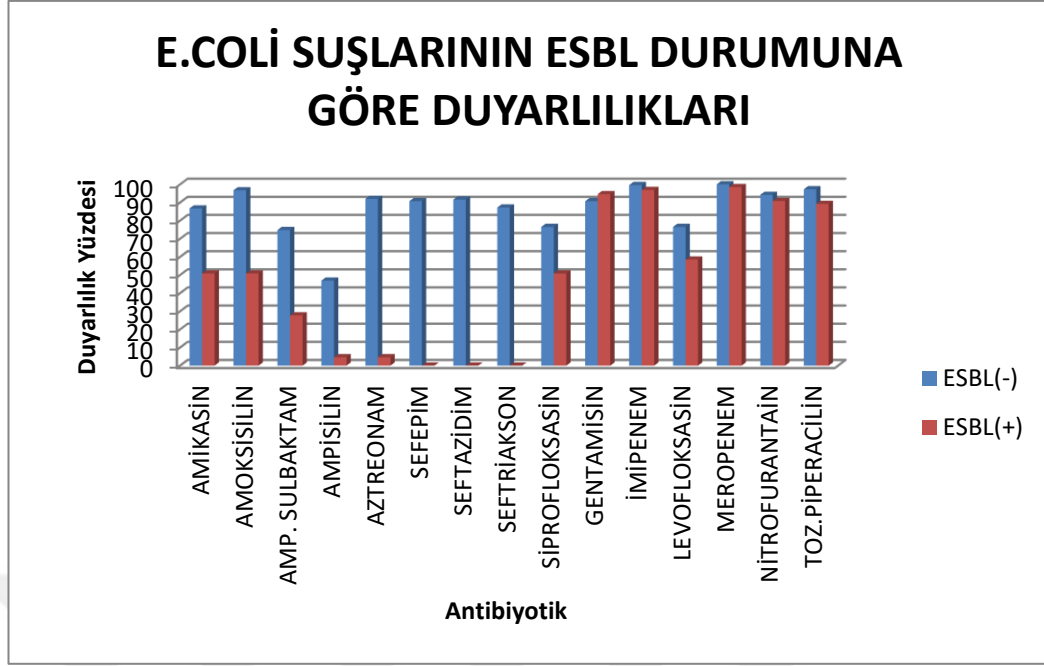
Kültürde üreyen mikroorganizmaların tek tek değerlendirildiğinde E.coli için ayaktan ve yatan hastalarda en yüksek direnç oranları; ampisiline (AMP) %59,6/ %70,5, ampisilin sulbaktama %29,1/%53,8, seftriaksona %26,3 / %48,7 olarak saptanmıştır. En düşük direnç oranları; meropenem'e (%0 / %1,3), imipenem'e (%0,5 / %2,6) ve amikasin'e (%2 / %7,7) karşı saptanmıştır.



**Şekil 3:** E.coli suşlarının antibiyotik direnç oranları

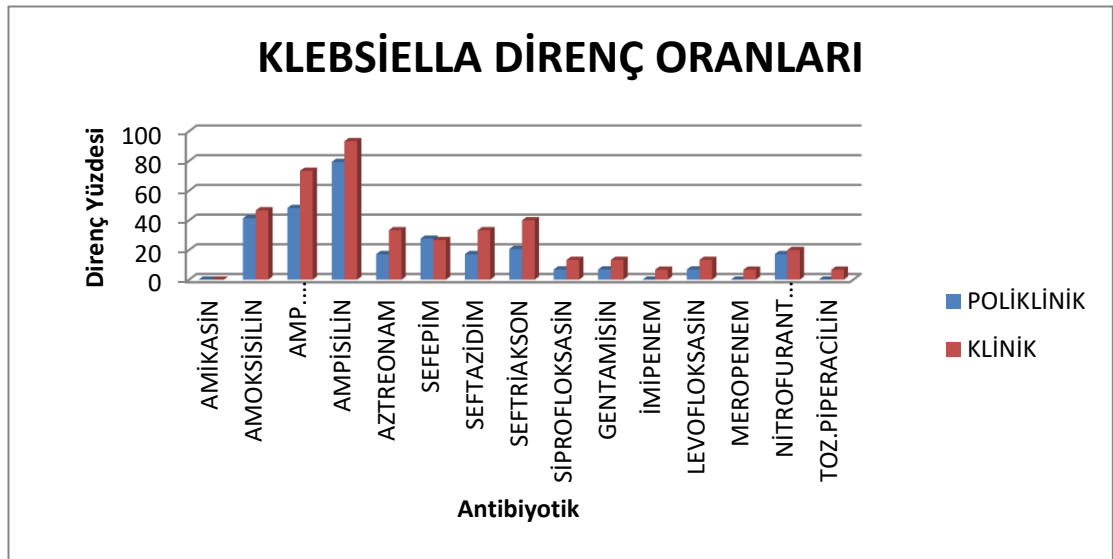
E.coli suşlarının GSBL (-) ve (+) duyarlılık oranları sırasıyla gentamisin (GN) için %90,7 ve %84,6, siprofloksasin(CİP) için %76,5 ve %50,8, levofloksasin (LEV) için (%76,5 ve %58,5), amoksisilin- klavulanik asit (AMC) için (86,7 ve 50,8) saptanmış olup, siprofloksasin, levofloksasin ve amoksisilin- klavulanik asit için istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır.





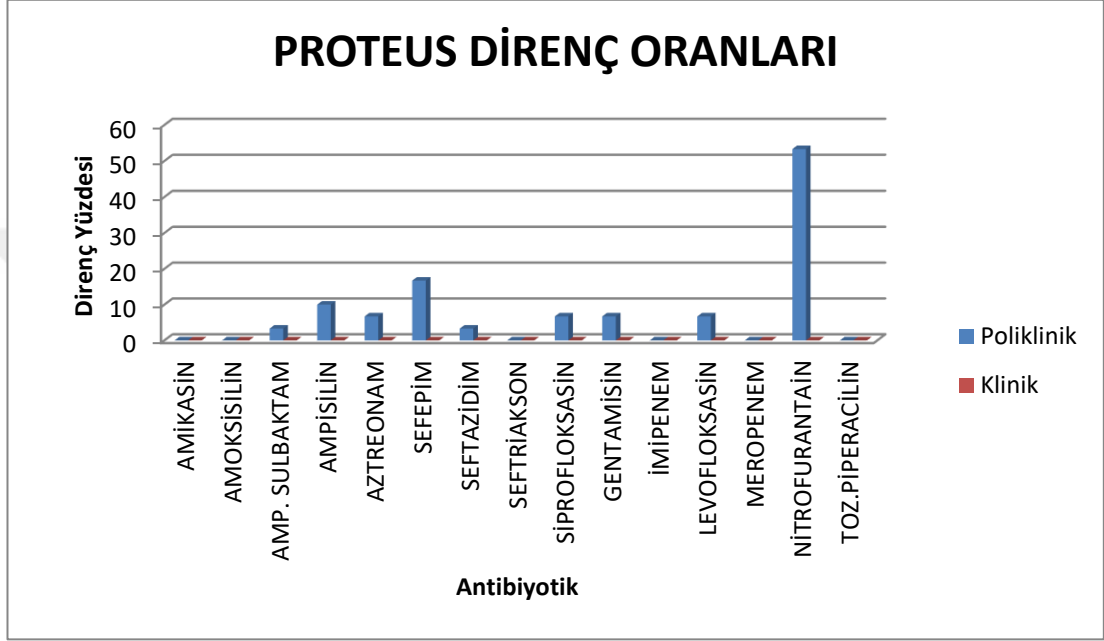
Şekil 4: E.coli suşlarının ESBL durumuna göre antibiyotik duyarlılık oranları

Klebsiella türlerinde ayakta ve yatan hastalarda, ampisilin (%79,3 / %93,3) ve ampisilin sulbaktam'a (%48,3 / %73,3) karşı yüksek oranda direnç geliştiği, amikasin (AK) (%0 / %0), meropenem (MEM) (%0 / %6,7), tazobaktam-piperasin (TZP) (%0 / %6,7), ve imipenem'in (IPM) (%0 / %6,7) en etkili antibiyotikler olduğu tespit edilmiştir.



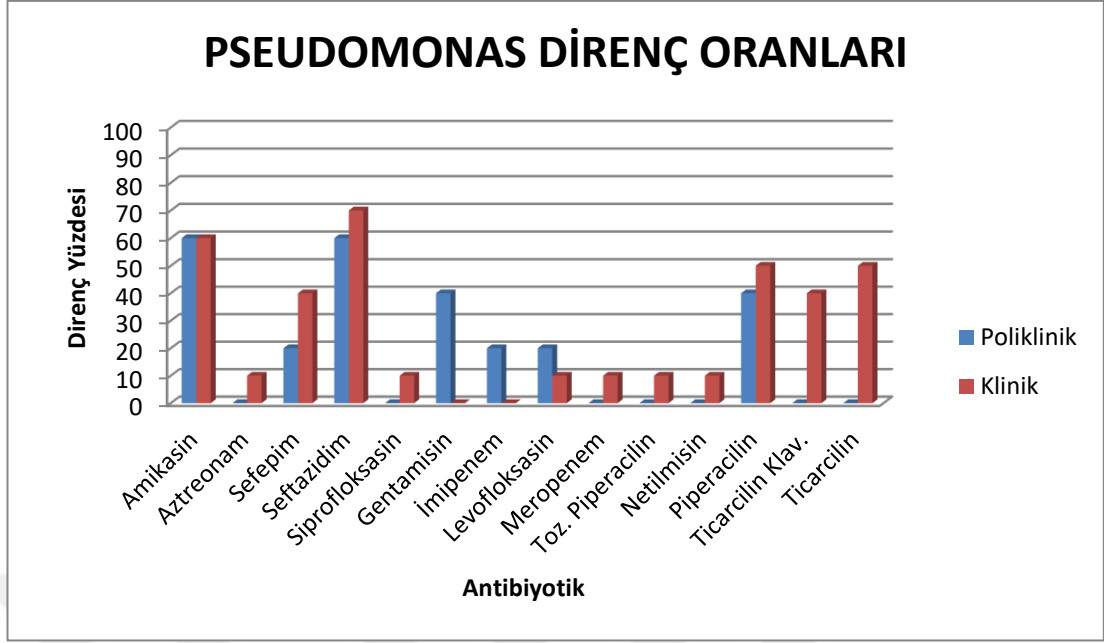
Şekil 5: Klebsiella suşlarının antibiyotik direnç oranları

Proteus suşları için yatan hastalarda direnç gözlenmezken, poliklinik hastalarında en yüksek direnç %53,3 oran ile nitrofurantain'e karşı gözlenmiştir. Amikasin, amoksisilin, tozabaktam piperacilin ve meropenem'e karşı direnç saptanmamıştır.



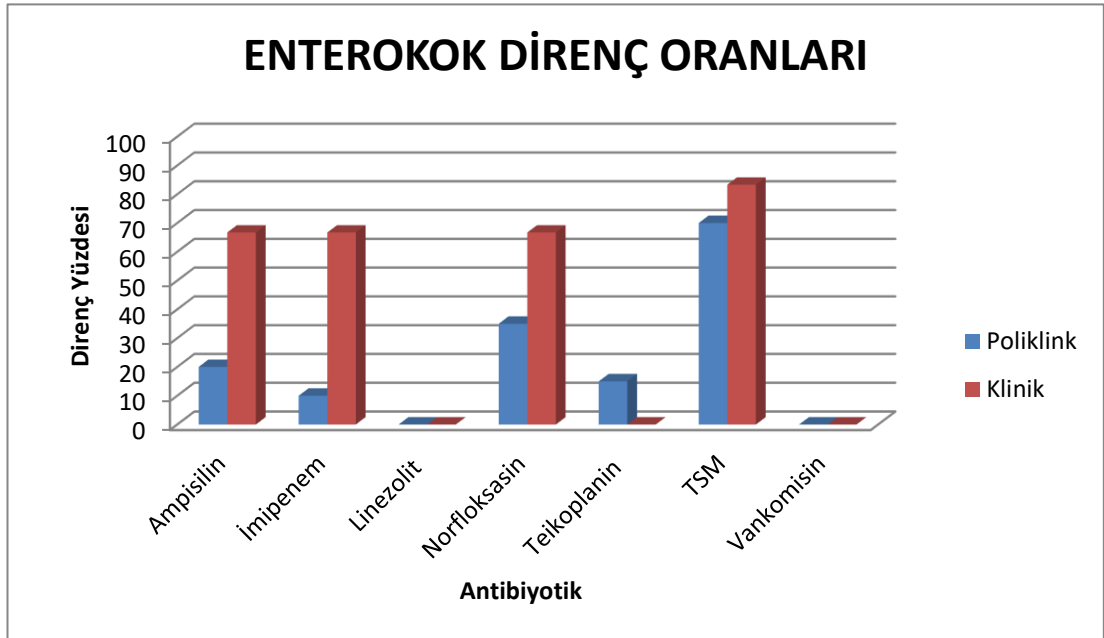
Şekil 6: Proteus suşlarının antibiyotik direnç oranları

Pseudomonas suşları için ayaktan ve yatan hastalarda en yüksek direnç oranları; amikasin'e %60 / %60, seftazidim'e %60 / %70 karşı saptanmıştır. En düşük direnç ayaktan ve yatan hastalarda aztreonam, siprofloksasin, meropenem, tozabaktam piperacilin ve netilmisin'e (%0 / %10) karşı saptanmıştır.



Şekil 7: Pseudomonas suşlarının antibiyotik direnç oranları

Enterokok suşları için direnç oranları ayaktan ve yatan hastalarda ampisilin için %20 ve %66,7, norfloksasin için %35 ve %66,7, teikoplanin için %15 ve %0, linezolid için %0 ve %0, vankomisin için %0 ve %0 olarak saptandı.



Şekil 8: Enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları

**Tablo 10.** Kültürde üreyen mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç durumunun değerlendirilmesi

	<b>E coli</b>	<b>Proteus</b>	<b>Klebsiella</b>	<b>Pseudomonas</b>	<b>Enterobacter</b>	<b>Enterokok</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Amikasin</b>	10(%3,4)	0(%0)	0 (%0)	1 (% 6,7)	3 (%75)	-	0,001
<b>Amok. Klavunat</b>	62(%21,3)	0 (% 0)	0 (% 0)	-	1 (%25)	-	0,001
<b>Amp. Sulbaktan</b>	104 (% 35,7)	1 (% 3,1)	25 (%56,8)	-	0 (%0)	-	0,001
<b>Ampisilin</b>	182 (% 62,5)	3 (%9,4)	37 (% 84,1)	-	3 ( %75)	8 (%30,8)	0,001
<b>Aztrenom</b>	80 (% 27,5)	2 (%6,2)	10 (% 22,7)	9 (% 60,0)	3 (%75)	-	0,001
<b>Sefepim</b>	84 (% 28,9)	5 (%15,6)	12 (% 27,3)	5 (%33,3)	2 (%50)	-	0,418
<b>Seftazidime</b>	84 (% 28,9)	1 (%3,1)	10 (%22,7)	10 (%66,7)	3 (%75)	-	0,001
<b>Seftriakson</b>	94 (% 32,3)	0 (%0)	12 (% 27,3)	-	3 (%75)	-	0,001
<b>Siprofloksasin</b>	85 (% 29,2)	2 (% 6,2)	4 (%9,1)	1 (%6,7)	1 (%25)	-	0,001
<b>Gentamisin</b>	31 (% 10,7)	2 (% 6,2)	4 (%9,1)	2 (%13,3)	2 (%50)	-	0,002
<b>İmipenem</b>	3 (% 1)	0 (%0)	1 (% 2,3)	1 (%6,7)	0 (%0)	6 (% 23,1)	0,001
<b>Levofloksasin</b>	80 (%27,5)	2 (% 6,2)	4 (%9,1)	2 (%13,3)	1 (%25)	-	0,001
<b>Meropenem</b>	1 (%0,3)	0 (%0)	1 (%2,3)	1 (%6,7)	2 (%50)	-	0,001
<b>Nitrofurantoin</b>	19 (% 6,5)	16 (%50)	8 (%18,2)	-	2 (%50)	-	0,001
<b>Taz. Piperacilin</b>	13 (%4,5)	0 (%0)	1 (%2,3)	-	1 (%25)	-	0,147

Tablo 11: Kültürde üreyen mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıklarının ayakta ve yatan hastalarda karşılaştırılması

	E.COLİ			KLEBSİELLA			PROTEUS			PSEUDOMONAS		
	POLİKLİNİK	KLİNİK	p	POLİKLİNİK	KLİNİK	p	POLİKLİNİK	KLİNİK	p	POLİKLİNİK	KLİNİK	p
	n ( % )	n ( % )		n ( % )	n ( % )		n ( % )	n ( % )		n ( % )	n ( % )	
<b>Amikasin</b>	209(%98)	72(%92,3)	0,025	29(%100)	15(%100)		30(%100)	2(%100)		2(%40)	4(%40)	1
<b>Amoksisilin</b>	178(%83,6)	51(%65,4)	0,001	17(%58,6)	8(%53,3)	0,737	30(%100)	2(%100)				
<b>Amp. Sulbaktam</b>	151(%70,9)	36(%46,2)	0,000	15(%51,7)	4(%26,7)	0,112	29(%96,7)	2(%100)	0,717			
<b>Ampisilin</b>	86(%40,4)	23(%29,5)	0,089	6(%20,7)	1(%6,7)	0,228	27(%90)	2(%100)	0,523			
<b>Aztreonam</b>	168(%78,9)	43(%55,1)	0,000	24(%82,8)	10(%66,7)	0,236	28(%93,3)	2(%100)	0,605	5(%100)	9(%90)	0,358
<b>Sefepim</b>	163(%76,5)	44(%56,4)	0,001	21(%72,4)	11(%73,3)	0,948	25(%83,3)	2(%100)	0,401	4(%80)	6(%60)	0,427
<b>Seftazidim</b>	165(%77,5)	42(%53,8)	0,000	24(%82,8)	10(%66,7)	0,236	29(%96,7)	2(%100)	0,717	2(%40)	3(%30)	0,700
<b>Seftriakson</b>	157(%73,7)	40(%51,3)	0,000	23(%79,3)	9(%60)	0,179	30(%100)	2(%100)				
<b>Siprofloksasin</b>	166(%77,9)	40(51,3)	0,000	27(%93,1)	13(%86,7)	0,492	28(%93,3)	2(%100)	0,605	5(%100)	9(%90)	0,358
<b>Gentamisin</b>	190(%89,2)	70(%89,7)	0,894	27(%93,1)	13(%86,7)	0,492	28(%93,3)	2(%100)	0,605	3(%60)	10(%100)	0,025
<b>İmipenem</b>	212(%99,5)	76(%97,4)	0,148	29(%100)	14(%93,3)	0,138	30(%100)	2(%100)		4(%80)	10(%100)	0,126
<b>Levofloksasin</b>	165(%77,5)	46(%59)	0,002	27(%93,1)	13(%86,7)	0,492	28(%93,3)	2(%100)	0,605	4(%80)	9(%90)	0,6
<b>Meropenem</b>	213(%100)	77(%98,7)	0,104	29(%100)	14(%93,3)	0,138	30(%100)	2(%100)	0,088	5(%100)	9(%90)	0,358
<b>Nitrofurantain</b>	203(%95,3)	69(88,5)	0,036	24(82,8)	12(%80)	0,823	14(46,7)	2(%100)				
<b>Toz. Piperacilin</b>	203(%95,3)	75(%96,2)	0,753	29(%100)	14(%93,3)	0,138	30(%100)	2(%100)		5(%100)	9(%90)	0,358
<b>Netilmisin</b>										5(%100)	9(%90)	0,358
<b>Piperacilin</b>										3(%60)	5(%50)	0,714
<b>Ticarcilin Klav.</b>										5(%100)	6(%60)	0,047
<b>Ticarcilin</b>										5(%100)	5(%50)	0,022

## 5.TARTIŞMA

İYE'ler günümüzde tüm yaş gruplarında gerek hastane ortamında gerekse hastane dışında en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlardır. Asemptomatik bakteriüriden sepsisle seyreden akut piyelonefrite kadar değişebilen çok farklı klinik durumlar içermektedir. Tüm dünyada İYE'nin tanı ve tedavi maliyetini azaltmak, tedavi uyumunu arttırmak için standart rehberler kullanılmaktadır. Ancak üropatojen *E.coli* suşlarında giderek artan direnç oranları nedeniyle tedavi seçenekleri azalmakta, daha önceki direnç verileri ile hazırlanmış olan rehberlerin geçerliliği kısıtlanmaktadır. Rehberlerin geçerliliğini arttırmak için bir diğer konu, bölgesel sürveyans verilerini ve direnç gelişimi için risk faktörlerini göz önüne alarak çözümler üretmesi zorunluluğudur[4], [75]–[77].

Bu çalışmada Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Ocak 2015 – Ocak 2016 tarihlerinde başvuran İYE'si olan hastaların epidemiyolojileri, idrar kültüründe izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç durumları irdelenmiştir.

Laboratuvarımıza Ocak 2015 – Ocak 2016 tarihileri arasında gelen 2067 idrar kültürünün %21,2'sinde İYE'yi gösteren anlamlı üreme olmuştur. Türkiyede yapılan diğer çalışmalarda %16,7 - %25,4 değişen üreme oranları bildirilmiştir[78], [79].

Çalışmamızda İYE tanısı almış 438 hasta, hastalarda bulunan ek hastalıklar, katater varlığı, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı, tekrarlayan İYE varlığı, son bir yılda hastaneye yatış durumu, izole edilen patojen ve antibiyotik duyarlılıkları irdelendi. Cinsiyet dağılımı bakıldığında 253 (%57,8) hastanın kadın, 185 (%42,2) hastanın erkek olduğu görüldü. Kadınların yaş ortalaması 35,49 ( $\pm 28,70$ ), erkeklerin yaş ortalaması 48,10 ( $\pm 32,38$ ) olarak tespit edildi. Kadın erkek oranı genel olarak 1,3:1, 0-1 yaş arasında 1:1, 1-18 yaş arasında 2,3:1, 18-45 yaş arasında 3,9:1 di. 45 yaş sonrası 1,36:1 oranından erkeklerin daha fazla olduğu gözlemlendi. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı ülkemizde ve dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalardan farklılık gözlemlendi. Magliano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın

erkek oranı 3,8:1 saptanırken[76], Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın erkek oranı 2:1 olarak tespit edilmiştir[77]. Çalışmamızda 1-18 yaş aralığındaki ve 18-45 yaş aralığındaki kadın erkek oranı bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda kadın erkek oranının düşük olmasının sebebi 45 yaş üzerindeki erkek sayısının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. 45 yaş üzerinde İYE'si olan erkek sayısında artışın sebebi ise benign prostat hiperplazisine bağlı tıkanıklık, prostat salgısının azalmasına bağlı bakterisidal aktivitede azalma, yaşlanmaya bağlı olarak sonda ve girişimsel işlemlerin daha fazla yapılmasıdır[2].

Gerek toplumdan kazanılmış, gerekse hastane kökenli İYE'lerde en sık rastlanan etken E.coli'dir. Türkiyede yapılan çalışmalarda idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar içinde etken olma sıklığı %35-%80,3 arasında bulunmuştur[80]. Çalışmamızda idrar kültüründe en sık izole edilen etken E.coli (%66,4) olup, bunu Klebsiella spp'nin(%10) takip ettiği görülmüştür.

İYE geçiren kadınların %20'sinde altı ay içerisinde yeniden İYE gelişmektedir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda kadınlarda RİYE sıklığı %24 ile %44 arasında değiştiği saptanmıştır[21]. Çalışmamızda 18-45 yaş aralığındaki cinsel aktif kadınların %28'sinde son 3 ay içerisinde RİYE saptanmış olup diğer yapılan çalışmalarda oranlar benzerdir.

Erkeklerde 15-50 yaş arasında İYE oldukça nadirdir ve bakteriüri prevalansı %0,1'den azdır. Norveçte yapılan bir çalışmada 21-50 yaş aralığındaki erkeklerde İYE sıklığı onbinde 6-8 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde İYE riskini arttıran nedenler arasında üriner sistem anomalilerinin olması, eşcinsellik, sünnetsiz olunması sayılabilir[15], [81]. Çalışmamızda İYE'si olan hastaların %3,8'ini 18-45 yaş arasındaki erkekler oluşturmakta olup, diğer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında en düşük orana sahip yaş gurubudur.

Yaşamın ilk 3 ayında erkek çocuklarında İYE sık görülürken ilerleyen yıllarda kızlarda daha fazla görülmektedir[48]. Çalışmamızda İYE olan çocuklarda 0-1 yaş arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmamış olup, 1-18 yaş

aralığında kızlarda İYE anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir.(p=0,006)

Kısa süreli katater takılan hastalarda E.coli dışında en sık izole edilen bakteri Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella spp., Proteus mirabilis, S.aureus ve Enterokok türleridir. Kataterle ilişkili İYE’de Candida albicans , Candida glabrata gibi maya türleride etken olarak izole edilmektedir. Uzun süre kataterizasyonda ne kadar iyi bakılırsa bakılsın mutlaka bakteriüri gelişir. İlk bakteriüride etken mikroorganizmalar kısa süreli kateterizasyonla aynıdır[2]. Çalışmamızda hastaların 126’sında (%28,8) kalıcı sondalı veya en az 1 haftadır kataterli olduğu tespit edilmiştir. Sondalı hastaların %54’ünde E.coli, %15,1’inde K.pneumonia ve %8,7’sinde Pseudomonas tespit edilmiştir. Genel dağılıma bakıldığında kataterli hastalarda etken mikroorganizma olarak Pseudomonas oranında artış gözlenmiştir.

Bazı hastalıklar ve komplike edici risk faktörleri İYE gelişme olasılığını artırmaktadır. İYE’si olan hastalar bir çok çalışmada yandaş hastalıklar ve İYE gelişimi için komplike edici risk faktörleri açısından irdelenmişlerdir[82]–[85]. Çalışmamızda hastalar yandaş hastalıklar açısından incelendiğinde %11,4’ünde DM, %9,4’ünde nörolojik hastalık, %4,3’ünde malignite olduğu görüldü. Ürolojik girişim veya cerrahi, üriner katater, taş, nörojen mesane, böbrek nakli ve özellikle kadınlarda geçirilmiş İYE için risk faktörleridir [10]. Çalışmamızda hastalar literatürde belirlenen olası riskler açısından irdelendiğinde %32,6’sında geçirilmiş İYE öyküsü, %17,4’ünde böbrek taşı olduğu, %12,1’inde BPH’ı olduğu, %10,5’inin son 1 yıl içerisinde cerrahi operasyon geçirdiği, %4,3’ünün gebe olduğu , %3,2’sinde ise nörojenik mesane olduğu belirlenmiştir.

Khawcharoenporn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada toplum kökenli İYE hastalarının %13’ünde yandaş hastalık olarak DM bulunmuş ve olası risk faktörlerinden transplantasyon oranı %3, geçirilmiş İYE oranı ise %34 olarak saptanmıştı[83]. Matsumoto ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ayaktan İYE hastalarında DM %22, herhangi bir maligniteye sahip olma %10,9, immüsupresyon %3,3 olarak belirtilmişti [84]. Martinez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise toplum kökenli İYE hastalarında DM %9,1,



immüsupresyon %5,7, tekrarlayan İYE %11,4, üriner kateterizasyon %5,6, ürolitiazis %9,6 ve gebelik ise %3 olarak raporlanmıştır[85]. Ülkemizden Kurtaran ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da İYE hastalarında DM görülme sıklığı %26, ürolitiazis %17,8, gebelik ise %6,8 olarak raporlanmıştır[82]. Çalışmamızda hastalarda DM , geçirilmiş İYE, ürolitiazis ve gebelik oranları diğer çalışmalara benzer olarak tespit edilmiştir.

İYE'lerin % 95'ten fazlası tek bakteri türü tarafından oluşturulmaktadır ve tüm dünyada en sık izole edilen bakteri E.coli'dir. Diğer etkenler ise sıklık sırası değişmekle birlikte Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas ve Acinetobacter türleri olmaktadır. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada en sık etken olarak E.coli ve Klebsiella türleri izole edilmiştir[86]. Bu çalışmada, toplam örnekler içinde % 66,4 oranında E.coli ve % 13 oranında Klebsiella türleri izole edilmiştir. Poliklinik hastalarında üçüncü sıklıkta P. aeruginosa saptanırken, klinik hastalarında üçüncü sırada Enterobacter türleri yer almaktadır. İzole edilen etkenler açısından bakıldığında poliklinik hastaları ile klinik hastaları arasında belirgin bir fark görülmemektedir. İYE tedavisi, kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle her geçen gün biraz daha problemlili hale gelmekte ve direnç oranları bölgeden bölgeye değişebilmektedir[87], [88].

İdrar yolu enfeksiyonlarında ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin klavulanik asit, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, levofloksasin en sıklıkla kullanılan oral ajanlardır. Bunlardan en fazla direnç ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol için bildirilmektedir. Ülkemizde değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda ise farklı direnç oranları bildirilmiştir. Gazi ve ark.[89] E.coli için direnç oranlarını ayaktan ve yatan hastalarda ampisilin için %57 ve %65,2; amoksisilin klavulanik asit için %11,1 ve %14,6; trimetoprim-sulfametoksazol için 37,8 ve %38,8 olarak tespit etmişlerdir. Pullukçu ve ark.[78] bu oranları ampisilin için %58,7 ve %76,1; amoksisilin klavulanik asit için %16 ve %21,6; trimetoprim-sulfametoksazol için %44,6 ve %58,4; siprofloksasin için %30,2 ve %47 olarak

bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise ayaktan ve yatan hastalarda direnç oranları; ampisiline %59,6/ %70,5, AMC'e %16,4 / %34,6; siprofloksasine %22,1 / %48,7, levofloksasine %22,5 / %41,0 olarak saptanmıştır. Yatan hastalarda yüksek kinolon direnci GSBL pozitiflik oranlarının yüksek (%33,3) olması ile izah edilebilir.

E.coli suşlarında ayaktan ve yatan hastalarda en düşük direnç oranları meropenem (%0 / %1,3), imipenem (%0,5 / %2,6) ve amikasin'e (%2 / %7,7) karşı saptanmıştır. Eroğlu ve ark.[90] amikasin direncini % 3,4, Çetin ve ark.[91] meropenem direncini % 1 olarak saptamışlardır. Akay ve ark. izole ettikleri üropatojen E.coli suşlarına en etkili antibiyotiklerin sefepim, meropenem ve amikasin olduğunu tespit etmişlerdir[79]. Amikasin direnci ülkemizde henüz önemli bir problem oluşturmamakta ancak artan direnç oranlarının takip edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, ayaktan ve yatan hastalarda E.coli için nitrofurantoin'e karşı düşük direnç oranları (%4,7 / %11,5) tespit edilmiştir. Nitrofurantoin direncini Eroğlu ve ark.[90] % 2, Kibar ve ark.[92] % 10 olarak tespit etmişlerdir. İYE'lerde nitrofurantoin'in ilk seçenek olarak düşünülmemesi ve son derece az kullanılması bu düşük dirençe neden olduğu sonucuna varılabilir. *E.coli*'de etkinliği yüksek olarak bildirilen nitrofurantoinin duyarlılığı çalışmamızda da yüksek bulunmuştur (%95,3 / %88,5). Ancak doku penetrasyonu az olduğundan, kullanımını komplike olmayan İYE ile sınırlanmalıdır. Çeşitli çalışmalarda nitrofurantoinin bakteri eradikasyon oranının düşük, yan etkilerinin fazla olduğu bildirilmekle beraber, trimetoprim-sulfametoksazolun kullanılmadığı durumlarda kinolonlara iyi bir alternatif olabilir[80].

Yapılan çeşitli çalışmalarda E.coli'nin kinolon direnciyle ilgili farklı oranlar bildirilmiştir. Bu oranlar % 8,2 ve % 47 arasında değişmektedir[78], [79]. Bu çalışmada siprofloksasin direncini poliklinik ve klinik hastalarında sırasıyla % 22,1 ve % 48,2 olarak saptadık. Yuluğkural ve ark.[93] siprofloksasin direncini poliklinik hastalarında % 19, klinik hastalarında % 46 olarak; Kibar ve ark.[92] ise poliklinik hastalarında % 25, klinik hastalarında % 35 olarak

bulmuştur. Bu grup antibiyotikler geniş spektrumlu olduklarından birçok infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu durumda zamanla direnç oranlarını artırmaktadır.

Ülkemizde üriner *E. coli* kökenlerinde seftriakson direnci poliklinik hastalarında %0,9-%11,8, yatan hastalarda %3,9-%19,5 arasında bildirilmektedir[86]. Arslan ve arkadaşları[94] tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada ülkemizdeki toplum kökenli komplike ve komplike olmayan İYE'lerden izole edilen *E. coli* kökenlerinde seftriakson direnci %17 ve %6 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise seftriakson direnci poliklinik hastalarında %26,3, yatan hastalarda ise %48,7 olarak saptadık. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda hem poliklinik hemde yatan hastalarda seftriakson direncinin fazla olduğu, ve bu grup antibiyotiklerin daha dikkatli kullanılması gerektiğini göstermektedir.

Toplumdan kazanılmış ve hastanede yatan hastalarda gelişen üriner sistem infeksiyonlarında etken olan bakterilerin türleri ile antibiyotiklere olan duyarlılıkları farklılık gösterebilmektedir[86]. Klinik ve poliklinik hastalarından izole edilen bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları karşılaştırıldığında, klinik hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarının genel olarak test edilen antibiyotiklere karşı daha dirençli olduğu saptanmıştır. Yılmaz ve ark.[95] ve Gündüz ve ark.[96] yaptıkları çalışmalarda tüm etkenlerin klinik kökenli olanlarında direnç oranlarını, poliklinik kökenli olanlara göre yüksek bulmuşlardır.

Bu çalışmada izole edilen *Klebsiella* türlerinde ayaktan ve yatan hastalarda, ampisilin (%79,3 / %93,3) ve ampisilin sulbaktam'a (%48,3 / %73,3) karşı yüksek oranda direnç geliştiği, amikasin'in (%0 / %0), meropenem (%0 / %6,7), tazobaktam-piperasin (%0 / %6,7), ve imipenem'in (%0 / %6,7) en etkili antibiyotikler olduğu tespit edilmiştir. Eroğlu ve ark.[90], Demirtürk ve ark.[97], Pullukçu ve ark.[78], Altoparlak ve ark.[98] ampisilin direncini %100 olarak tespit etmişlerdir. *Klebsiella* türlerinin beta laktamaz salgılaması ve geçmişte yaygın ampisilin kullanımını yüksek ampisilin direncinin nedeni olarak

gösterilmektedir[97].Yapılan değişik çalışmalarda en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu tespit edilmiştir[78], [86], [97], [98].

‘Üriner antiseptik’ olarak kullanılan nitrofurontain, çalışmamızda E.coli suşları için direnç düzeyi en düşük olan antibiyotiklerden biri iken (ayaktan/yatan oranı %4,7 /11,5); Klebsiella suşlarında nitrofurontain direnç oranları (%17,2 / %20) daha yüksek tespit edildi.

Ülkemizde toplum ya da hastane kaynaklı İYE etkenlerinde GSBL oranları, özellikle rasyonel olmayan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olarak giderek artmaktadır. İYE’lerinde GSBL oranları ve pozitif suşların in vitro duyarlı oldukları antibiyotiklerin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar, önemine binaen, geçmişte olduğu gibi halen devam etmektedir. Güdücüoğlu ve ark.[99] E.coli ve Klebsiella spp suşlarında GSBL oranlarını %29 ve %49 ; Albayrak ve ark.[100] bu oranı %17,9 ve 23,7; Aydemir ve ark.[101] %27 ve %73,6 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise bu oran E.coli için % 22,3, Klebsiella spp için %18,2 olarak bulundu. GSBL (+) suşlarda antibiyotik direnç oranlarının araştırıldığı bir çok çalışmada aminoglikozid, kinolon grubu, trimetoprim-sulfametoksazol gibi beta laktam olmayan antibiyotiklerin duyarlılık oranlarında anlamlı düşüşler olduğu bildirilmiştir[78], [99]–[101]. GSBL varlığında in vitro duyarlılık düzeyleri etkilenmeyecek alternatif tedavi seçeneği araştırılan bir çok çalışmada ‘fosfomisin’ öne çıkan antibiyotik olmuştur [102], [103]. Uyanık ve ark. [103] GSBL (-) ve (+) E.coli suşlarında amikasine %0, %3; gentamisine %10, %53; siprofloksasine %15, %69; trimetoprim-sulfametoksazole %41, %72 oranında direnç saptamış, fosfomisine karşı GSBL (-) ve (+) suşlarda direnç saptamamışlardır. Prakash ve ark.[104] CTX-M GSBL oluşturan toplum kaynaklı İYE etkeni E.coli suşunda duyarlılık oranlarını; nitrofrontain %73,9, siprofloksasin için %4,3, amoksisilin klavulanik asit için %10,9, fosfomisin için ise %91,3 olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda GSBL (-) ve (+) suşların duyarlılık oranları sırasıyla gentamisin için %90,7 ve %84,6, siprofloksasin için %76,5 ve %50,8, levofloksasin için %76,5 ve %58,5, AMC için %86,7 ve %50,8 saptanmış olup, siprofloksasin, levofloksasin ve AMC için istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır.

*Pseudomonas aeruginosa*, uzun süreli kalıcı mesane kateteri bulunan hastalarda gerek biyofilm oluşturma yeteneği ile gerekse kateterin üretra ya da mesane mukozasında oluşturduğu hasarlı yüzeye yerleşme ve kolonize olma özelliği sayesinde, relaps ve re-enfeksiyonlarla seyreden, çoğu zaman çoklu ilaca dirençli hastane kaynaklı İYE'lere neden olur. Hastane kaynaklı kateter ilişkili İYE'lerde üçüncü en sık patojendir [105]. Elaldı ve ark.[106] nazokomiyal İYE'lerinde 3. sıklıkta izole ettikleri *P.aeruginosa* suşlarında direnç oranlarını AK ve gentamisine %36,3 ve 59,1; seftazidim ve sefepime %36,4 ve %13,6; imipenem ve meropeneme %9,1 ve %9,1 olarak, Pullukçu ve ark.[78] da yatan hastalarda izole ettikleri *P.aeruginosa* suşlarını amikasin %21,1, seftazidin %29,2, sefepim %20,5, imipenem %21,9, sefaperazon sulbaktam %28,5, trimetoprim-sulfametoksazol %26, siprofloksasin %32,6 direnç oranları ile, Gülcan A ve ark[102] da yatan hastalarda izole ettikleri *P.aeruginosa* suşlarını amikasin %38,5; gentamisin %15,4, seftazidim %41,7; sefepim %15,4; trimetoprim-sulfametoksazol %38,5; sefaperazon sulbaktam 14,3; imipenem %30,8, levofloksasin %61,5 direnç oranlarıyla bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da yatan hastalarda 3.en sık patojen olarak izole edilen *Pseudomonas spp*'nin direnç oranları, amikasin için %60, seftazidim için %70, gentamisin için %0, sefepim için %40, imipenem için %0, trimetoprim-sulfametoksazol için %10, siprofloksasin için %10 idi. Görüldüğü üzere her merkezde direnç oranları birbirinden çok farklı olup, çalışmamızda imipenem, gentamisin, sefaperazon- sulbaktam ve siprofloksasin en uygun seçenek gibi görünmektedir.

İdrar yolu enfeksiyonları enterokok enfeksiyonlarının en sık rastlanan şeklidir. Enterokoklar tahminen tüm İYE'lerin %10'undan, hastane kaynaklı İYE'lerin ise %16'sından sorumlu tutulmaktadır. Çoğunlukla üriner kateterizasyon, yapısal bozukluk ve tekrarlayan İYE'ler ile ilişkilidir[102]. Kalaycı Ö. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Enterokoklar için direnç oranları ampisilin %35,2, siprofloksasin %53,1, levofloksasin %28,6, teikoplanin %0, vankomisin %0, linezolid %0 olarak tespit etmişlerdir[107]. Bizim çalışmamızda ise direnç oranları ayaktan ve yatan hastalarda ampisilin için %20 ve %66,7, norfloksasin için %35 ve

%66,7 teikoplanin için %15 ve %0, linezolid için %0 ve %0, vankomisin için %0 ve %0 olarak saptandı. Son yıllarda Türkiye, Avrupa ve Amerika Birleşik devletlerinde %2-10 arasında değişen oranlarda vankomisin dirençli enterokok izolasyonu bildirilmektedir[108]. Bizim çalışmamızda vankomisine dirençli enterokok izole edilmemiştir.



## 6. SONUÇ

Bu araştırmada ; Ocak 2015 - Ocak 2016 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp fakóltesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi poliklinikleri ve servislerinde idrar kólteründe üreme saptanan 438 hasta değerlendirilmeye alınmıştır.

Bu hastaların yaşları 1 ile 104 arasında değişmekte olup ortalaması  $40,82 \pm 30,91$  yıldı. Hastaların cinsiyetlerine bakıldığında % 57,8'si kadın, %42,2'si erkekti ( Tablo 2 ) . Yaş gruplarına göre dağılımlara bakıldığında % 10,5'ı 0-1 yaş arası, % 23,3'ü 1-18 yaş arası, %18,9'u 18-45 yaş arası, %47,3'ü ise 45 yaşın üzerindeydi. Kólteründe üreme olan hastalar değerlendirildiğinde %72,2'nin poliklinik, %15,5'nin klinik ve % 12,3 'nün yoğun bakım hastası olduğu tespit edildi.

Hastalar altta yatan hastalıklar açısından incelendiğinde 184(% 42) hastada yandaş hastalığın eşlik ettiği saptandı ve en sık eşlik eden hastalık DM ( %11,4 ) olarak bulundu. Hastalar literatürde belirtilen olası riskler açısından irdelendiğinde %32,6'sında geçirilmiş İYE öyküsü, %17,4'ünde böbrek taşı olduğu, %12,1'inde BPH'ı olduğu, %10,5'inin son 1 yıl içerisinde cerrahi operasyon geçirdiği, %4,3'ünün gebe olduğu, %3,2'sinde ise nörojenik mesanesinin olduğu belirlendi.

Hastaların son üç ayda antibiyotik kullanımına bakıldığında 143 hastanın (%32,6) son 3 ayda en az 24 saat antibiyotik kullanmış olduğu saptandı. Hastalardan 64'ü (%14,6) son 3 ayda hastaneye yatış yaptığı ve 46 (%10,5) hastanın ise son bir yılda cerrahi operasyon geçirdiği tespit edildi.

Kólterde üreyen mikroorganizmalara göre dağılımlara bakıldığında ise patojenlerin % 66,4'ünün E.coli, % 10'nun Klebsiella spp, % 7,3'ünün Proteus spp., %5,9'unun Enterokok spp. , % 3,4'ünün Pseudomonas spp. , ve % 3'ünün ise KNS olduğu saptandı.

Çalışmamızda İYE etkenlerinden *E.coli*'de ayakta ve yatan hastalar için sırasıyla direnç oranları; ampisilin'e %59,6/ %70,5, amoksisilin klavulanik asite % 16,4 / %34,6; siprofloksasine %22,1 / %48,7, levofloksasine %22,5 / %41,0 olarak saptanmıştır. En düşük direnç oranları meropenem (%0 / %1,3), imipenem (%0,5 / %2,6 ) ve amikasin'e (%2 / %7,7) karşı saptandı.

Klebsiella türlerinde ayakta ve yatan hastalarda, ampisilin (%79,3 / %93,3 ) ve ampisilin sulbaktam'a (%48,3 / %73,3) karşı yüksek oranda direnç

geliştiği, amikasin (%0 / %0), meropenem (%0 / %6,7), tazobaktam-piperasin (%0 / %6,7), ve imipenem'in (%0 / %6,7) en etkili antibiyotikler olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda İYE etkenlerinden E.coli suşunda % 22,3, Klebsiella suşunda ise %18,2 GSBL pozitifliğ saptandı.

İYE'ye neden olan Pseudomonas spp. direnç oranları, amikasin için %60, seftazidim için %70, gentamisin için %0, sefepim için %40, imipenem için %0, trimetoprim-sulfametoksazol için %10, siprofloksasin için %10 idi.

Enterokok türlerinde ayaktan ve yatan hastalarda ampisilin için %20 ve %66,7, norfloksasin için %35 ve %66,7 teikoplanin için %15 ve %0, linezolid için %0 ve %0, vankomisin için %0 ve %0 oranında direnç saptandı.

## **7. ÖNERİLER**

Klinik olarak kesin endikasyon olmadığı sürece antibiyotik tedavisi başlanmamalı, özellikle endikasyon yoksa asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmemesi gerekmektedir.

Güncelleřtirilmiř idrar kùltür protokolleri uygulanarak izole edilen etkenlerin direnç yüzdeleri çıkarılmalıdır. Hekim nerede çalışıyorsa o hastanenin, o bölgenin, ya da o ülkenin genel direnç oranlarını göz önüne alarak tedavi planlamalıdır.

Direnç paternleri dikkate alınarak ampirik tedavide %20'nin altında direnç oranları olan antimikrobiyal ajanlar kullanılabilir.

Uyumlu ve güvenilir sonuçlar için laboratuvarların kùltür antibiyogram sistemlerinin standardize edilmesi gereklidir.

Sadece bir grup antibiyotik için değil genel olarak antibiyotik kullanımı kısıtlanmalıdır.



## 8. KAYNAKLAR

- [1] H. Leblebicioğlu, “Nozokomiyal Üriner Sistem Enfeksiyonları,” *Turkiye Klin. J. Intern. Med. Sci.*, vol. 3, no. 11, pp. 26–33, 2007.
- [2] F. Kolayli, “Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Etken Patogenez ve Mikrobiyolojik Tanı,” vol. 3, no. 3, 2010.
- [3] W. E. Stamm and S. R. Norrby, “Urinary Tract Infections: Disease Panorama and Challenges,” *J. Infect. Dis.*, vol. 183, no. s1, pp. S1–S4, Mar. 2001.
- [4] P. H. A. Bours, R. Polak, A. I. M. Hoepelman, E. Delgado, A. Jarquin, and A. J. Matute, “Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines,” *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 14, no. 9, pp. e770–e774, Sep. 2010.
- [5] M. E. Falagas, M. Polemis, V. G. Alexiou, A. Marini-Mastrogiannaki, J. Kremastinou, and A. C. Vatopoulos, “Antimicrobial resistance of *Esherichia coli* urinary isolates from primary care patients in Greece.,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 14, no. 2, p. CR75-79, Feb. 2008.
- [6] K. Gupta *et al.*, “International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases.,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 52, no. 5, pp. e103-20, Mar. 2011.
- [7] B. Foxman, “Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs.,” *Am. J. Med.*, p. 5S–13S, Jul. 2002.
- [8] A. J. Wein, L. R. Kavoussi, A. W. Partin, and C. A. Peters, *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. .
- [9] T. İpekçi *et al.*, “Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Güncel Yaklaşım,” 2013.
- [10] L. Mamıkoğlu and D. İnan, “İdrar yolu enfeksiyonları,” in *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji*, 2. Baskı., A. Topçu, G. Söyletir, and M. Doğanay, Eds. Nobel Tıp Kitapevleri, 2008, pp. 1487–1506.
- [11] A. Kanadalı, “Üriner sistem enfeksiyonları,” *Eurasian J. Med.*, vol. 38, pp.

- 119–23, 2006.
- [12] S. Dason, J. T. Dason, and A. Kapoor, “Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women.,” *Can. Urol. Assoc. J.*, vol. 5, no. 5, pp. 316–22, Oct. 2011.
- [13] B. Bora Başara, C. Güler, and G. K. Yentur, Eds., *Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014*. 2014.
- [14] M. Grabe *et al.*, “The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections.”
- [15] R. Mandell, GL.; Bennett, JE. and Dolin, *Principles and practice of infections disease*, 6th ed., no. 4. USA. Philadelphia: Elsevier Inc., 2005.
- [16] K. G. Naber, G. Schito, H. Botto, J. Palou, and T. Mazzei, “Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy,” *Eur. Urol.*, vol. 54, no. 5, pp. 1164–1178, Nov. 2008.
- [17] V. A. Heffner and M. H. Gorelick, “Pediatric Urinary Tract Infection,” *Clin. Pediatr. Emerg. Med.*, vol. 9, no. 4, pp. 233–237, 2008.
- [18] A. R. Watson, “Pediatric Urinary Tract Infection,” *EAU Updat. Ser.*, vol. 2, no. 3, pp. 94–100, Sep. 2004.
- [19] S. Özdemir Özkan, “Gebelerde Üriner Sistem Enfeksiyonları,” *Türkiye Klin. J Urol. Top.*, vol. 3, no. 3, pp. 56–61, 2010.
- [20] M. Ramzan, S. Bakhsh, A. Salam, G. M. Khan, and G. Mustafa, “Risk Factors in Urinary Tract Infection,” *Gomal J. Med. Sci.*, vol. 2, no. 2, 2004.
- [21] Ç. Çağlayan, “Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi,” *Türkiye Klin. Üroloji Özel Derg.*, vol. 3, no. 3, pp. 1–7, 2010.
- [22] D. Scholes, T. M. Hooton, P. L. Roberts, A. E. Stapleton, K. Gupta, and W. E. Stamm, “Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women.”
- [23] A. Epp *et al.*, “SOGC Clinical Practice Guideline: Recurrent Urinary Tract Infection.,” *JOGC*.
- [24] M. A. A. Caljouw, W. P. J. den Elzen, H. J. M. Cools, and J. Gussekloo,

- “Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. A population-based prospective follow-up study.,” *BMC Med.*, vol. 9, p. 57, May 2011.
- [25] E. J. Boyko, S. D. Fihn, D. Scholes, L. Abraham, and B. Monsey, “Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women.,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 161, no. 6, pp. 557–64, Mar. 2005.
- [26] E. Calbo *et al.*, “Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum  $\beta$ -lactamases,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 57, no. 4, pp. 780–783, Apr. 2006.
- [27] J.-I. Alós, M.-G. Serrano, J.-L. Gómez-Garcés, and J. Perianes, “Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 11, no. 3, pp. 199–203, Mar. 2005.
- [28] A. Ronald *et al.*, “The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens.,” *Dis. Mon.*, vol. 49, no. 2, pp. 71–82, Feb. 2003.
- [29] G. Durmuş, “Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde Üst Üriner Sistem Enfeksiyonu Tanısıyla İzlenen Hastalarda Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretimine Neden Olan Risk Faktörlerinin Araştırılması.,” *Trak. Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hast. Anabilim Dalı Uzm. Tezi*, 2009.
- [30] J. F. Fisher, “*Candida* urinary tract infections--epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment: executive summary.,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 52 Suppl 6, no. suppl 6, pp. S429-32, May 2011.
- [31] D. İnan, *Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003.
- [32] İ. D. and M. L., “İdrar yolu enfeksiyonları,” in *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*, 2. Baskı., T. AW, S. G, and D. M, Eds. Nobel Tıp Kitapevleri, 2008, pp. 1487–1506.
- [33] E. G. SA and S. LH, “Asymptomatic bacteriuria in school children in a rural area, Egypt.,” *J Egypt Public Heal. Assoc.*, pp. 66–113, 1991.
- [34] M. Blanco, J. E. Blanco, M. P. Alonso, and J. Blanco, “Virulence factors and

- O groups of *Escherichia coli* isolates from patients with acute pyelonephritis, cystitis and asymptomatic bacteriuria.," *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 12, no. 2, pp. 191–8, 1996.
- [35] H. Mobley, "Virulence of the two primary uropathogenic: *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* exhibit distinct mechanisms of pathogenesis when causing urinary tract infections.," *ASM News*, vol. 66, pp. 1–3, 2000.
- [36] D. Kaye and J. Sobel, "Urinary Tract Infection In," in *Principles and Practice of Infectious Diseases.*, 1995, pp. 662–90.
- [37] T. F. Nicholson, K. M. Watts, and D. A. Hunstad, "OmpA of uropathogenic *Escherichia coli* promotes postinvasion pathogenesis of cystitis," *Infect. Immun.*, vol. 77, no. 12, pp. 5245–5251, 2009.
- [38] M.-C. Wang, C.-C. Tseng, C.-Y. Chen, J.-J. Wu, and J.-J. Huang, "The role of bacterial virulence and host factors in patients with *Escherichia coli* bacteremia who have acute cholangitis or upper urinary tract infection," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 35, pp. 1161–1166, 2002.
- [39] C. Mims, H. Dockrell, R. Goering, I. Roitt, and M. Wakellin Zuckerman, "Urinary tract infections," in *Medical Microbiology*, 2004, pp. 241–5.
- [40] J. Ruiz *et al.*, "Differences in virulence factors among clinical isolates of *Escherichia coli* causing cystitis and pyelonephritis in women and prostatitis in men," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 40, no. 12, pp. 4445–4449, 2002.
- [41] R. H. Mak and H.-J. Kuo, "Pathogenesis of urinary tract infection: an update.," *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 18, no. 2, pp. 148–52, 2006.
- [42] M. Zaffanello *et al.*, "Genetic risk for recurrent urinary tract infections in humans: a systematic review.," *J. Biomed. Biotechnol.*, vol. 2010, p. 321082, 2010.
- [43] D. Zhang *et al.*, "A Toll-like Receptor That Prevents Infection by Uropathogenic Bacteria," *Science (80-. )*, vol. 303, no. March, pp. 1522–1527, 2004.
- [44] S. Öztürk and H. Kurt, "Alt Üriner Sistem Enfeksiyonları," *Turkiye Klin. J Int Med Sci*, vol. 3, no. 1, pp. 7–17, 2007.
- [45] J. B. L. Lee and G. H. Neild, "Urinary tract infection," *Medicine*

- (*Baltimore*)., vol. 35, no. 8, pp. 423–428, 2007.
- [46] H. Tokgöz, “Akut Piyelonefrit, Kronik Piyelonefrit, Renal Abse ve Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonları,” *Turkiye Klin. J Int Med Sci*, vol. 3, no. 11, pp. 18–25, 2007.
- [47] B. Kalender, “Üst Üriner Sistem Enfeksiyonları,” *Turkiye Klin. J Urol. Top.*, vol. 3, no. 3, pp. 34–40, 2010.
- [48] B. Foxman and P. Brown, “Epidemiology of urinary tract infections,” *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 17, no. 2, pp. 227–241, 2003.
- [49] E. Azak, “Asemptomatik Bakteriüri,” vol. 3, no. 3, pp. 27–33, 2010.
- [50] A. Epp *et al.*, “Recurrent Urinary Tract Infection,” *J. Obstet. Gynaecol. Canada*, vol. 32, no. 11, pp. 1082–1090, 2010.
- [51] M. S. Najar, C. L. Saldanha, and K. a Bandy, “Approach to urinary tract infections,” *Indian journal of nephrology*, vol. 19, no. 4. pp. 129–39, 2009.
- [52] M. L. Wilson and L. Gaido, “Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients.,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 38, no. 8, pp. 1150–8, 2004.
- [53] E. W. Koneman, S. D. Allen, and P. C. Janda, W.M. Schreckenberger, *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 1997.
- [54] J. O. Eigbefoh, P. Isabu, E. Okpere, and J. Abebe, “The diagnostic accuracy of the rapid dipstick test to predict asymptomatic urinary tract infection of pregnancy,” *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore)*., vol. 28, no. 5, pp. 490–5, 2008.
- [55] P. . T. Little S.; Rumsby, K.; Warner, G.; Moore, M.; Lowes, J. A.; Smith, H.; Hawke, C.; Turner, D.; Leydon, G. M.; Arscott, A.; Mullee, M., “Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study,” *Heal. Technol Assess*, vol. 13, no. 19, p. iii–iv, ix–xi, 1–73, 2009.
- [56] Scottish Intercollegiate Guidelines Network, “Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults,” (*SIGN Publ. no. 88*), no. July, pp. 1–52, 2012.
- [57] M. Widerström, J. Wiström, S. Ferry, C. Karlsson, and T. Monsen, “Molecular epidemiology of *Staphylococcus saprophyticus* isolated from

- women with uncomplicated community-acquired urinary tract infection,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 45, no. 5, pp. 1561–1564, 2007.
- [58] H. T. Sarisoy, R. Ad, and R. Ad, “Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Radyolojik Tanı,” vol. 3, no. 3, pp. 19–26, 2010.
- [59] S. J. Kennish, P. Bhatnagar, T. M. Wah, S. Bush, and H. C. Irving, “Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era?,” *Clin. Radiol.*, vol. 63, no. 10, pp. 1131–1135, 2008.
- [60] R. Dyer, M. Chen, and R. Zagoria, “Intravenous Urography: Technique and Interpretation1,” *Radiographics*, pp. 799–821, 2001.
- [61] S. Vourganti, P. K. Agarwal, D. R. Bodner, and V. S. Dogra, “Ultrasonographic Evaluation of Renal Infections,” *Radiologic Clinics of North America*, vol. 44, no. 6, pp. 763–775, 2006.
- [62] a Kawashima, C. M. Sandler, S. M. Goldman, B. K. Raval, and E. K. Fishman, “CT of renal inflammatory disease.,” *Radiographics*, vol. 17, pp. 851-866-868, 1997.
- [63] S. G. Silverman, J. R. Leyendecker, and E. S. Amis, “What is the current role of CT urography and MR urography in the evaluation of the urinary tract?,” *Radiology*, vol. 250, no. 2, pp. 309–323, 2009.
- [64] S. G. Gündeş, “Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Tedavi ve Direnç Sorunu,” vol. 3, no. 3, pp. 69–74, 2010.
- [65] C. Carson and K. G. Naber, “Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Serious Bacterial Urinary Tract Infections,” *Drugs*, vol. 64, no. 12, pp. 1359–1373, 2004.
- [66] M. D. Melekos and K. G. Naber, “Complicated urinary tract infections.,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 15, no. 4, pp. 247–56, Aug. 2000.
- [67] E. Hasanoğlu *et al.*, “Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları,” no. 13, 2014.
- [68] M. Işıkgöz Taşbakan, “İDRAR YOLU İNFEKSİYONLARI VE AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI,” *ANKEM*, vol. 28, no. 2, pp. 178–181, 2014.
- [69] D. Gür, “Bakterilerde Antibiyotiklere Karşı Direnç,” in *Enfeksiyon*

- Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.*, 3rd ed., A. W. Topçu, G. Söyletir, and M. Doğanay, Eds. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008.
- [70] L. E. Nicolle, “Urinary tract infection: Traditional pharmacologic therapies,” *Disease-a-Month*, vol. 49, no. 2, pp. 111–128, 2003.
- [71] T. Y. Ti *et al.*, “What is True Community-Acquired Urinary Tract Infection? Comparison of Pathogens Identified in Urine from Routine Outpatient Specimens and from Community Clinics in a Prospective Study,” *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 22, no. 4, pp. 242–245.
- [72] P. R. S. Lagace-Wiens *et al.*, “Treatment of lower urinary tract infection caused by multidrug-resistant extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* with amoxicillin/clavulanate: case report and characterization of the isolate,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 57, no. 6, pp. 1262–1263, Apr. 2006.
- [73] T. Muratani and T. Matsumoto, “Urinary tract infection caused by fluoroquinolone- and cephem-resistant Enterobacteriaceae,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 28, pp. 10–13, 2006.
- [74] A. W. Topçu, *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002.
- [75] H. Arslan, O. K. Azap, O. Ergönül, F. Timurkaynak, and on behalf of the U. T. I. S. Urinary Tract Infection Study Group, “Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 56, no. 5, pp. 914–8, Nov. 2005.
- [76] E. Magliano *et al.*, “Gender and Age-Dependent Etiology of Community-Acquired Urinary Tract Infections,” *Sci. World J.*, vol. 2012, pp. 1–6, 2012.
- [77] M. Yildirim *et al.*, “Üropatojen *Escherichia Coli* Suşlarında Bazı Oral Antibiyotiklere Direnç Ve Dirençle İlişkili Risk Faktörleri.”
- [78] H. Pullukçu, M. Işıkgöz-Taşbakan, and Ş. Aydemir, “İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi,” *Ankem Derg.*, vol. 20, no. 1, pp. 26–30, 2006.
- [79] H. Akay, M. Duranay, and A. Akay, “Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole

- Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı ve Escherichia Coli Suşlarında Antibiyotik duyarlılığı,” *istanbul Tıp Fakültesi Derg.*, vol. 69, pp. 1–4, 2006.
- [80] D. Dünder, A. Willke, and G. Sönmez-Tamer, “İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkenleri ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları,” pp. 7–11, 2008.
- [81] K. G. Naber *et al.*, “EAU Guidelines EAU Guidelines for the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections 1 European Urology,” *Eur Urol*, vol. 40, pp. 576–588, 2001.
- [82] N. Yılmaz *et al.*, “Prevalence and antimicrobial susceptibility of Escherichia coli in outpatient urinary isolates in Izmir, Turkey.,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 15, no. 11, p. PI61-5, Nov. 2009.
- [83] T. Khawcharoenporn, S. Vasoo, E. Ward, and K. Singh, “High rates of quinolone resistance among urinary tract infections in the ED.,” *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 30, no. 1, pp. 68–74, Jan. 2012.
- [84] T. Matsumoto *et al.*, “Nationwide survey of antibacterial activity against clinical isolates from urinary tract infections in Japan (2008).,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 37, no. 3, pp. 210–8, Mar. 2011.
- [85] M. A. Martínez, L. Inglada, C. Ochoa, J. R. Villagrasa, and Spanish Study Group On Antibiotic Treatments, “Assessment of antibiotic prescription in acute urinary tract infections in adults,” *J. Infect.*, vol. 54, no. 3, pp. 235–244, Mar. 2007.
- [86] H. Temiz, H. Akkoç, and K. Gül, “Laboratuvarımızda İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotiklere Direnç,” pp. 234–239, 2008.
- [87] A.-P. Magiorakos *et al.*, “Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 18, no. 3, pp. 268–281, Mar. 2012.
- [88] J. Rodríguez-Baño *et al.*, “Community Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Escherichia coli,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 168, no. 17, p. 1897, Sep. 2008.
- [89] H. Gazi, S. Sürücüoğlu, and S. Kurutepe, “İdrar kültürlerinden İzole Edilen



- Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotiklere Direnç.,” *Klimik Dergi*, vol. 21, pp. 19–22, 2007.
- [90] M. Eroğlu, E. Koçooğlu, O. Karabay, and A. Semerciöz, “İdrar Örenklerinden İzole Edilen Enterobaktericea Türlerinin Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları : Geriye Dönük Çalışma,” *Türk Üroloji Derg.*, vol. 33, no. 1, pp. 100–103, 2007.
- [91] M. Çetin, S. Ocak, S. Görür, and G. Avunduk, “Semptomatik Üriner Sistem İnfeksiyonlarında Üropatojenler Ve İzole Edilen Escherichia Coli Suşlarının Antibiyotik Duyarlılığı,” *Ankem Derg.*, vol. 20, no. 3, pp. 169–172, 2006.
- [92] F. Kibar, A. Yaman, and İ. H. Dünder, “İdrar Örenklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları,” *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, vol. 34, pp. 162–170, 2004.
- [93] Z. Yuluğkural and B. Mutlu, “İdrar Kùltürlerinden İzole Edilen Escherichia Coli Suşlarının Sık Kullanılan Antibakteriyellere Karşı Duyarlılıkları,” *Trak. Üniversitesi Tıp Fakùltesi Derg.*, vol. 24, pp. 6–11, 2007.
- [94] H. Arslan, O. K. Azap, O. Ergönül, F. Timurkaynak, and Urinary Tract Infection Study Group, “Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 56, no. 5, pp. 914–918, Sep. 2005.
- [95] E. Yılmaz, C. Özakın, M. Sınıtaş, and S. Gedikođlu, “Uludađ Üniversitesi Tıp Fakùltesi Bakteriyoloji Laboratuvarı’nda 1999-2002 Yılları Arasında İdrar Örenklerinden İzole Edilen Mikro-Organizmalar Ve Antibiyotik Duyarlılıkları,” *Cilt*, vol. 19, no. 1, pp. 91–96, 2005.
- [96] T. Gündüz and I. Mumcuoğlu, “İdrar Örenklerinden İzole Edilen Escherichia Coli Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları,” *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, vol. 34, pp. 157–161, 2004.
- [97] N. Demirtürk, T. Demirdal, H. Eldemir, R. İnce, and M. Altındış, “İdrar Örenklerinden İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotiklere Duyarlılıkları,” *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, vol. 35, pp. 103–106, 2005.
- [98] Ü. Altoparlak, A. Özbek, and F. Aktaş, “Üriner Sistem İnfeksiyonlarından

- İzole Edilen Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları,” *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, vol. 32, pp. 167–173, 2002.
- [99] H. Güdücüoğlu, S. Baykal, H. İzci, and M. Berktaş, “Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci,” *ANKEM Derg.*, vol. 21, no. 3, pp. 155–160, 2007.
- [100] N. Albayrak and Ş. Kaya, “Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia Coli* Ve *Klebsiella Pneumoniae* Suşlarının Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üretimleri Ve Antibiyotik Direnç Oranları,” *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, vol. 39, no. 1–2, pp. 16–21, 2009.
- [101] H. Aydemir, A. Yalçı, N. Pişkin, Y. Gürbüz, and R. Türkyılmaz, “*Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Genişlemiş Spektrumlu  $\beta$  - Laktamaz Üretme ve Antibiyotik Direnç Oranları,” *Klinik Derg.*, vol. 19, no. 2, pp. 63–68, 2006.
- [102] A. Gülcan, A. Aslantürk, and E. Gülcan, “İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve İn Vitro Antibiyotik Duyarlılık Durumları,” *Abant Med. J. Orijinal Makal.*, vol. 1, no. 3, pp. 129–135, 2012.
- [103] M. H. Uyanık, H. Hancı, and H. Yazgi, “Üriner Sistem İnfeksiyonlarından Soyutlanan Toplum Kökenli *Escherichia Coli* Suşlarına Fosfomisin Trometamolün Ve Bazı Antibiyotiklerin İn-Vitro Etkinliği,” *ANKEM Derg.*, vol. 23, no. 4, pp. 172–176, 2009.
- [104] V. Prakash, J. S. Lewis, M. L. Herrera, B. L. Wickes, J. H. Jorgensen, and J. H. Jorgensen, “Oral and parenteral therapeutic options for outpatient urinary infections caused by enterobacteriaceae producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 53, no. 3, pp. 1278–80, Mar. 2009.
- [105] R. Mittal, S. Aggarwal, S. Sharma, S. Chhibber, and K. Harjai, “Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: A minireview,” *J. Infect. Public Health*, vol. 2, no. 3, pp. 101–111, 2009.
- [106] N. Elaldi *et al.*, “Bir Üniversite Hastanesinde Nozokomiyal Üriner Sistem İnfeksiyonları: Etken Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Direnç,” *C. Ü.*

*Tıp Fakültesi Derg.* , vol. 25, no. 2, pp. 63–68, 2003.

- [107] O. Kalayci, S. Gul Yurtsever, S. Gungor, B. Uzun, and N. Kurultay, “Evaluation of In Vitro Antibiotic Sensitivity of Enterococci Isolated from Urine Samples,” *Klimik Dergisi/Klimik J.*, vol. 24, no. 2, pp. 105–107, 2011.
- [108] S. Gül-Yurtsever, N. Baran, A. Ş. Gamze, N. Çeken, and N. Kurultay, “İdrar Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları,” *Klimik Derg.*, vol. 19, no. 2, pp. 60–62, 2006.

