

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOMPLİKE OLMAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA
AMPİRİK TEDAVİ ÖNCESİ KÜLTÜR YAPILAN VE
YAPILMAYAN HASTALARDA MALİYET ANALİZİ**

Dr. Evrim YANMAZ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fügen YÖRÜK**


**ANKARA
2011**


T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan “Komplike Olmayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Ampirik Tedavi Öncesi Kültür Yapılan ve Yapılmayan Hastalarda Maliyet Analizi” başlıklı Dr.Evrım YANMAZ’a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06/12/2011


Prof.Dr. İsmail BALIK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Başkanı
Juri Başkanı


Prof.Dr. Erişen YÖRÜK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Tez Danışmanı


Yrd.Doç.Dr. Serhat BİRENGEL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İsmail BALIK başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Eğitimime ve tezime olan katkılarından dolayı değerli tez danışmanım Prof. Dr. Fügen Yörük'e,

Uzmanlıkla birlikte hayata da hazırlanmamda büyük katkıları olduğunu düşündüğüm çalışma arkadaşlarıma, eğitimim süresince benden desteklerini esirgemeyen uzmanlarımıza, bitmek bilmeyen nöbet saatlerini keyifli anlara çeviren hemşire ve personel arkadaşlarıma tek tek teşekkür ederim.

Tezimin veri toplama aşamasındaki katkılarından ötürü; Dr. Akın Şavklı başta olmak üzere, birinci basamak sağlık hizmetinde çalışan tüm hekimlerimize teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca tıbbi ve gayritıbbi tüm sorunlarımı paylaştığım, birlikte çalışmaktan ve onları tanımaktan büyük keyif aldığım sevgili dostlarım Dr. Güle Çınar Aydın ve Dr. Zeynep Köken Bayındır'a, hastanede ve evde tüm güzel ve unutulmaz anılarımın içinde yer alan ve bana çok şey kattığına inandığım biricik dostum, mesai ve ev arkadaşım Dr. Nesil Bayraktar'a 5 yıl için yüzlerce teşekkür ederim.

Tüm hayatımda olduğu gibi eğitimimin ve tezimin de tüm aşamalarında maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, ellerini her zaman üzerimde hissettiğim biricik aileme bana verdikleri güven ve sevgi için binlerce kez teşekkür ederim.

Dr. Evrim YANMAZ

Ankara, 2011

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
GRAFİK VE TABLO DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIMLAR.....	4
2.2. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ.....	7
2.3. ETYOLOJİ.....	8
2.3.1. Etken Mikroorganizmalar.....	8
2.3.2. Çocuklarda İYE	10
2.3.3. Erişkinlerde Bakteriüri.....	11
2.3.4. Yaşlı Erişkinlerde Bakteriüri	12
2.3.5. Gebelerde Bakteriüri ve İYE	12
2.3.6. Diğer Hasta Gruplarında Bakteriüri.....	13
2.4. PATOGENEZ	13
2.4.1. Bakterilerin üriner sisteme ulaşma yolları	14
2.4.1.1. Asendan yol.....	14
2.4.1.2. Hematojen Yol	15
2.4.1.3. Lenfatik Yol	15
2.4.2.1. Etken	15
2.4.2.2. Konak	19
2.5. TANI	22
2.5.1. Anamnez	22
2.5.2. Fizik Muayene	22
2.5.3. İdrar Örneğinin Alınması.....	23
2.5.4. İdrar Mikroskopisi	23
2.5.5. İdrar Kültürü	24
2.6. TEDAVİ	26
2.6.1. Nonspesifik Tedavi	29

2.6.1.1. Hidrasyon	29
2.6.2. Üriner Analjezikler	29
2.6.3. Üriner Antiseptikler	29
2.6.3.1. Nitrofuranlar.....	29
2.6.3.2. Metenamin.....	30
2.6.3.3. Fosfomisin trometamin	31
2.6.3.4. Yaban Mersini Suyu.....	33
2.6.4. Antimikrobiyal Tedavi.....	33
2.6.4.1. Akut Komplike Olmayan sistit (Kadınlarda).....	34
2.6.4.2. Akut Komplike Olmayan Piyelonefrit (Kadınlarda).....	35
2.6.4.3. Kadınlarda Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Erkeklerde İYE ...	37
2.6.4.4. Asemptomatik Bakteriüri	38
2.6.4.5. Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonları	39
2.6.4.6. Özel Hasta Gruplarında İYE	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. TEDAVİ MALİYETLERİNİN HESAPLANMASI	43
3.1.1. Tedavi Maliyetlerinin Hesaplanmasında Kullanılan Parametreler	44
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	66
ÖZET.....	67
SUMMARY	69
7. KAYNAKLAR	71

GRAFİK VE TABLO DİZİNİ

Grafik 1.	Kültür sonuçlarına göre tedavi maliyetlerinin karşılaştırılması	51
Grafik 2.	Hasta gruplarına göre tedavi maliyetlerinin karşılaştırılması.....	55
Grafik 3.	Hasta gruplarına göre tedavi maliyetlerinin karşılaştırılması.....	55
Grafik 4.	Gruplar arası maliyet ve kültür, bakteri tanımlanması ve ADT maliyetlerinin karşılaştırılması	56
Tablo 1.	İdrar yolu enfeksiyonlarında komplike edici faktörler	5
Tablo 2.	Üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörleri	6
Tablo 3.	Üriner sistem enfeksiyonlarının en sık etkenleri	10
Tablo 4.	Üriner sistemin antibakteriyel konak savunma mekanizmaları	19
Tablo 5.	İdrar yolu enfeksiyonlarını kolaylaştıran faktörler	21
Tablo 6.	İYE etkenlerinde antibakteriyel direnç oranları (Türkiye verileri)	28
Tablo 7.	Komplike İYE’de ampirik antibiyotik tedavisi	38
Tablo 8.	İYE düşünülerek ampirik tedavi başlanan hastaların doktora başvurma nedenleri.....	47
Tablo 9.	Üreyen mikroorganizmalar.....	48
Tablo 10.	Üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları	49
Tablo 11.	Kültür sonuçlarında izole edilen <i>E.coli</i> suşlarının antibiyotik duyarlılıkları	49
Tablo 12.	Kültür sonuçlarında izole edilen <i>Klebsiella spp.</i> suşlarının antibiyotik duyarlılıkları	50
Tablo 13.	Ampirik başlanan antibiyotikler	50

Tablo 15. Duyarlı mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış ve yapılmamış hastalarda maliyet karşılaştırması.....	53
Tablo 16. Dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış ve yapılmamış hastalarda maliyet karşılaştırması.....	54

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) her iki cinsten ve tüm yaş gruplarında görülebilen, tüm dünyada yaygın olarak rastlanan enfeksiyonlardır (1). ABD’de her yıl, 2 milyondan çoğu sistit olan 7 milyonun üzerinde hastanın doktora başvurma nedenidir. Kadınlarda çocukluk ve erişkinlik dönemi boyunca erkeklere oranla daha yaygın görülür (2). Tanısı semptomların varlığı ile birlikte pozitif idrar kültürüne dayansa da özellikle komplike olmayan İYE’de sıklıkla kültür sonuçları olmaksızın tanı ve tedavi yoluna gidilmektedir (1). İYE basit sistit, akut piyelonefrit, tekrarlayan İYE ve asemptomatik bakteriüri olarak sınıflandırılır. Uygun antibiyotik tedavisi hasta yaşına, cinsiyete, altta yatan hastalık varlığı gibi komplike edici faktörlerin varlığına, alt veya üst üriner sistem lokalizasyonuna ve etkene göre değişmektedir (3). İYE’nin tanı ve tedavi giderlerinin yanı sıra sebep olduğu iş gücü kaybı da büyük önem taşımaktadır (4).

Tıbbın sürekli gelişen ve değişime uğrayan alanlarından biri; enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotiklerin kullanılmasıdır. Her geçen gün yeni antibiyotikler çıkmakta olup, ülkemizde sağlığa ayrılan paranın büyük kısmı ilaçlara ve bunlar arasında da en çok antibiyotiklere harcanmaktadır. Kültür yapılmadan antibiyotik kullanılması çok yaygındır. Hasta seçiminin iyi yapılamaması ve komplike edici faktörlerin iyi belirlenememesi nedeniyle gereksiz ve uzun süreli yanlış antibiyotik kullanımı ülkemizin ekonomik yükünü artırmakla birlikte antibiyotik direncinin artmasına da yol açmaktadır. Ülkemizde uygun olmayan antibiyotik kullanımı nedeni ile antibiyotiklere direnç gelişimi giderek önem kazanan bir sağlık sorunu olmuştur. İdrar yolu enfeksiyonlarında sık olarak karşılaştığımız etkenlere karşı antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi özellikle poliklinik koşullarında tedavi edici hekimlik, komplikasyonların önlenmesi ve maliyet açısından yararlı sonuçlar verecektir.

Özellikle hastane kökenli enfeksiyonlara neden olan suşlarda giderek artan oranlarda direnç gözlenmekle birlikte, toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda da azımsanmayacak düzeyde direnç sorunuyla karşılaşmaktadır. Ülkemizde birinci basamak sağlık hizmeti verilen kurumlarda idrar kültürü yapılma olanağı bulunmamakta ve bu merkezlere başvuran hastalarda idrar yolu enfeksiyonlarına yönelik tedaviler kültür yapılmaksızın ampirik başlanmaktadır. Ampirik tedaviye yanıt alınamayan hastalar ileri tetkik ve tedavi amacıyla 2. ve 3. basamak sağlık hizmeti veren kurumlara yönlendirilmekte ve dirençli patojenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde gecikme yaşanmaktadır.

Çalışmamızda 1. basamak sağlık hizmeti verilen kurumlara İYE bulgularıyla başvuran hastalarda kültür alınmaksızın başlanan ampirik antibiyotik tedavisinin ne sıklıkta başarısız olduğunun belirlenmesi ve bu durumun getirdiği ilave maliyetin (tekrar sağlık kuruluşuna başvurmak, antibiyotik değişikliği yapmak, tedavide gecikme ve hastaneye yatış gibi), kültür alınarak ampirik tedavi başlanması ile kıyaslanarak maliyet etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Buradan hareketle, toplum kökenli İYE’de bir davranış değişikliğine ihtiyaç olup olmadığının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) terimi asemptomatik bakteriüriden sepsisle seyreden akut piyelonefrite kadar değişebilen çok farklı klinik durumları içermektedir. İdrar yolu enfeksiyonları, günümüzde tüm yaş gruplarında gerek hastanede yatan hastalarda, gerekse ayaktan polikliniğe başvuran hastalarda hekimlerin en sık karşılaştıkları bakteriyel enfeksiyonların başında gelir. ABD’de yapılan çalışmalarda her yıl 7 milyonun üzerinde hastanın doktora başvurma nedeninin idrar yolu enfeksiyonları olduğu bildirilmiştir. ABD’de yıllık 1 milyar dolardan fazla maliyete neden olmaktadır ve insidansı kişi başına yılda 0.5 - 7 olarak bildirilmiştir (5,6). Kadınların %40- %50’si yaşamı boyunca en az bir kez idrar yolu enfeksiyonu geçirmekte ve bunların %20’sinde takip eden altı ay içinde idrar yolu enfeksiyonu tekrar etmektedir (1,7,8).

Yeni doğan döneminde %1- 2 oranında görülen enfeksiyon erkek çocukların sünnet olmaması nedeni ile bu dönemde erkeklerde daha sık görülürken yaşamın ilk bir yılından sonraki tüm yaşlarda kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülür. İdrar yolu enfeksiyonlarında en sık insidans 20-40 yaşları arasında cinsel aktif kadınlarda saptanmıştır (1,3). Ülkemizde resmi veriler tam olarak bilinmemekle birlikte, 1.5 milyon/yıl komplike olmayan İYE atağı olduğu tahmin edilmektedir. Birinci basamağa başvuran hastaların %17.8’i idrar yolu enfeksiyonu tanısı ve bunların % 60’ı sistit tanısı almaktadır (9).

İdrar yolu enfeksiyonları bulunduğu anatomik bölgeye göre kabaca üst üriner (akut, kronik ve subakut piyelonefrit) ve alt üriner sistem enfeksiyonları (sistit, üretrit, akut ve kronik prostatit) şeklinde ayrılabilir. Ancak Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) tarafından, hakim olan semptomlar göz önünde bulundurularak yapılan sınıflandırma daha çok kullanılmaktadır (10,11). Bu sınıflamaya göre:

1. Kadınlarda akut komplike olmayan sistit
2. Kadınlarda akut komplike olmayan piyelonefrit

3. Kadınlarda komplike idrar yolu enfeksiyonu
4. Erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu
5. Asemptomatik bakteriüri ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (12)

2.1. TANIMLAR

Bakteriüri; idarda bakteri bulunması anlamına gelir. Mesanede enfekte idrar bulunma olasılığı idrarda kantitatif kültür yöntemi ile bakteri sayımı yapılarak araştırılır. İdrarda anlamlı bakteriüri; mililitrede 10^5 bakteri bulunmasını ifade eder. Hastada idrar yolu enfeksiyonuna ait hiçbir semptom ve bulgu yok iken idrarda anlamlı bakteriüri saptanması asemptomatik bakteriüri olarak adlandırılır (13,14).

İdrar yolu enfeksiyonları yalnızca alt üriner sistemi tutabileceği gibi hem alt hem de üst üriner sistemi birlikte de bulunabilir. Ayrıca üst üriner sistem semptomları olmadan yalnızca alt üriner sistem semptomlarının varlığı, üst üriner sistem enfeksiyonunu ekarte ettirmez.

Sistit; dizüri, sık idrara çıkma, idrara sıkışma hissi, sıklıkla suprapubik hassasiyetin de eşlik ettiği sendrom olarak tanımlanır. Bu semptomlar bakteriyel enfeksiyonun eşlik etmediği alt üriner sistem inflamasyonlarında ve üretritlerde de karşımıza çıkar (13,14).

Akut Piyelonefrit; ateş, yan ağrısı ve/veya kostovertebral açığı hassasiyeti, dizüri, sık idrara çıkma ve idrara sıkışma hissinin birlikte görüldüğü klinik sendromdur. Bu semptomlar renal infarkt veya taş varlığı gibi enfeksiyöz olmayan durumlarda da görülebilir. Belirtilen sendroma anlamlı bakteriürinin ve akut enfeksiyonun olduğunun gösterilmesiyle akut pyelonefrit tanısı kesinleştirilir (13,14).

Komplike olmamış idrar yolu enfeksiyonu; yapısal ve nörolojik olarak hasarı olmayan üriner sisteme sahip bireylerde gelişen idrar yolu enfeksiyonlarını ifade eder.

Komplike idrar yolu enfeksiyonu ise, taş veya üriner kateterizasyon gibi, yapısal ve fonksiyonel anomaliye sebep olan durumlarda ortaya çıkan idrar yolu enfeksiyonlarına verilen isimdir. Genel olarak erkeklerde, gebe kadınlarda, çocuklarda, hastanede yatan veya evde bakım alan hastalarda ortaya çıkan idrar yolu enfeksiyonları komplike kabul edilir. Komplike idrar yolu enfeksiyonu etkenleri komplike olmayanlara sebep olan etkenlere kıyasla antimikrobiyallere daha dirençlidir. Bazı araştırmacılar üst idrar yolu enfeksiyonlarının hepsini komplike kabul etmeyi önermektedir (15,16).

Tablo 1. İdrar yolu enfeksiyonlarında komplike edici faktörler

1. Yapısal bozukluklar	2. Metabolik bozukluklar	3. İmmüsupresyon
Tıkanıklık (taş, tümör vs.)	Nefrokalsinoz	Böbrek nakli
Benign prostat hipertrofisi	Primer biliyer siroz	Nötropeni
Üreter darlıkları	Böbrek yetmezliği	Doğumsal veya edinilmiş
Böbrek kisti	Diyabetes mellitus	immün yetmezlik
Mesane divertikülü	Gebelik	
Sonda kullanımı		
Nefrostomi tüpü		
Nörojenik mesane		
Vezikoüreteral reflü		

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları; relaps veya reenfeksiyon şeklinde görülebilir. Relaps, tedaviye rağmen aynı mikroorganizmayla, tedaviden sonraki ilk iki haftada enfeksiyonun tekrar oluşması, reenfeksiyon ise farklı bir mikroorganizmayla tedaviden sonraki ilk altı ay içinde yeni bir enfeksiyon gelişme durumudur.

Ürosepsis İYE'e bağlı olarak sepsis sendromu gelişimini tanımlamaktadır. İYE'nin klinik bulguları eşliğinde aşağıdaki bulgulardan iki ya da daha fazlasının bulunması durumunda tanı koyulur (13,14):

- 1) Vücut sıcaklığının 38 °C'nin üstünde veya 36 °C'nin altında olması
- 2) Kalp hızının 96 atım/dakikanın üzerinde olması

- 3) Solunum sayısının 20/dakikadan fazla olması veya PaCO²'nin 32 mmHg'dan
- 4) Tam kan sayımında beyaz küre sayısının 12000/mm³'ten fazla veya 4000/mm³'ten az olması veya %10'dan fazla band formasyonunun olması.

Kronik İYE, tedaviden sonraki aylar veya yıllar boyunca aynı mikroorganizmanın persistansı anlamına gelir. Reenfeksiyon kronikleşme anlamına gelmemektedir.

Kronik piyelonefrit, böbrekte enfeksiyona sekonder patolojik değişikliklerin saptanması durumudur. Patolojik değişiklikler enfeksiyon dışında kronik obstrüksiyon, analjezik nefropatisi, vasküler hastalık, ürik asit nefropatisi, kronik glomerulonefrit gibi durumlarda da ortaya çıkmaktadır ve patolojik tanımlama enfeksiyon ile diğer durumları birbirinden ayırd ettirememektedir.

Tablo 2. Üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörleri

	Kadın	Erkek
Tüm yaşlar	Geçirilmiş üriner enfeksiyon Geçirilmiş ürolojik girişim Geçirilmiş cerrahi Üretral kateter Üriner sistem tıkanıklığı, taş Nörojenik mesane Böbrek nakli	Sünnetsizlik Geçirilmiş ürolojik girişim Geçirilmiş cerrahi Üretral kateter Üriner sistem tıkanıklığı, taş Nörojenik mesane Böbrek nakli
Erişkinler	Cinsel temas Postkoital miksiyon yapılmaması Spermisid jel kullanımı Diyafraam kullanımı Gebelik Düşük sosyoekonomik grup Diyabet Yüksek viral yüklü HIV enfeksiyonu	Rektal cinsel temas
Yaşlılar	Fonksiyonel veya mental bozukluk Östrojen eksikliği Mesane prolapsusu	Fonksiyonel veya mental bozukluk Prostat hipertrofisi Prezervatif sonda kullanımı

2.2. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde İYE'leri hekim muayenelerinde yılda 7 milyondan fazla başvuruya ve 1 milyondan fazla da hastane yatışına yol açan komplikasyona ya da zorunluluğa neden olmaktadır (2,4,17). Kadınlarda İYE'leri, yenidoğan dönemi hariç erkeklerden daha sıktır (2). Hastaneye başvuru nedenleri içinde kadınlarda %1,2'sini erkeklerde %0,6'sını idrar yolu enfeksiyonları teşkil eder (18).

Lineer olarak artmakla beraber, bakteriüri için hesaplanan tüm prevelans %3,5'dir (19). Bakteriüri için yapılan takip çalışmaları, okul dönemi kız çocuklarının (5-14 yaş) %1'inde bakteriüri olduğunu ve rakamın genç erişkinlik döneminde %4'lere ulaştığını ve daha sonra her on yılda %1-2 oranında arttığını ortaya koymuştur (20). Semptomatik bakteriüri, 20-40 yaş arası kadınların %30'unu etkilemektedir (21,22). Bu oran erkeklerin 30 katı kadardır (22). Hastaneye yatan eş zamanlı başka hastalığı olanlarda bakteriüri prevalansı artar (20,23). Özellikle kateterize edilen hastalarda bakteriüri insidansının %3-10 olduğu (24), açık kateteri bulunan hastaların hemen hepsinde 3-4 gün içinde enfeksiyon gelişebildiği belirtilmiştir (25). Hastane kaynaklı İYE'lerinin %80'den fazlası üretral kateter kullanımına bağlıdır (26). İYE'lerinin ABD'de tek başına finansal etkisi 1 milyar dolar civarındadır; hastane kaynaklı İYE'lerinin yıllık tutarının 424.000.000 ile 451.000.000 dolar arasında değiştiği hesaplanmıştır (27,28). Birçok araştırmacı İYE rekürrensi riskinin daha önce geçirilmiş enfeksiyon sayısı ile arttığını ve birinci ve ikinci enfeksiyon arasındaki süreyle doğru orantılı olarak azaldığını ortaya koymuşlardır (29). Bu tekrarlayan enfeksiyonların %71-73'ü aynı bakteriden ziyade başka bir bakteri ile reenfeksiyon şeklinde görülür (29,30). Reenfeksiyonların çoğu ilk enfeksiyondan 2 hafta sonra ve 5 ay içerisinde meydana gelmektedir ve yine çoğu bu aralığın erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (29, 31, 32).

Ülkemizde ÜSE için yılda yaklaşık 5 milyon reçete yazılmaktadır. Reçete yazılan bu hastaların 500.000'ne sistit ve 4.5 milyonuna İYE tanısı konulmaktadır. Bu enfeksiyonların reçete maliyeti oldukça yüksektir (2,33-35). Ayrıca, etken patojen belirlenmeden ve antibakteriyel duyarlılık testleri yapılmadan ampirik olarak ve birden fazla antibiyotiğin reçete edilmesi, uygunsuz ilaç kullanımına yol açmakta ve maliyeti daha da arttırmaktadır. Bununla birlikte bu enfeksiyonların büyük bir kısmından sorumlu olan *Escherichia coli* başta olmak üzere mikroorganizmalarda antibiyotik direncinin hızla gelişmesine neden olmaktadır.

Bu konu ile ilgili olarak son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmış ve üropatojenlerin artan antibiyotik direncine dikkat çekilmiştir. Tedavide ampirik yaklaşımdan ziyade üropatojenlerin dağılımının belirlenip, antibiyotik duyarlılık oranlarının göz önünde bulundurulmasının önemi üzerinde durulmuştur (2,33,34,35,36).

2.3. ETYOLOJİ

2.3.1. Etken Mikroorganizmalar

İdrar yolu enfeksiyonlarının %95'ten fazlası tek mikroorganizmadan kaynaklanır. İlk kez İYE geçiren hastalar ile sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar karşılaştırıldığında bakteriyel floraları arasında ciddi farklılıklar söz konusudur. Her iki grupta da akut idrar yolu enfeksiyonlarında en sık etken mikroorganizma *Escherichia coli* dir (37,38,39).

Tekrarlayan İYE'de, özellikle yapısal anomalilerin varlığında (obstrüktif üropati, doğumsal anomaliler, nörojenik mesane vb.) *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* ve *Enterobacter spp.* gibi gram negatif etkenler ile enterokoklar ve stafilokoklar gibi gram pozitif etkenlerin görülme sıklıkları artmaktadır. Ayrıca yapısal anomalilerin varlığı, idrarda birden fazla mikroorganizmanın bulunma olasılığını artırmaktadır. Bu hastalarda aynı zamanda üriner kateterizasyon uygulamaları ve tekrarlanan antibiyotik tedavileri de sık olduğundan antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların görülme sıklığı da daha yüksektir (13,14,38).

Hastane’de yatmış olmak ve uzun dönem evde veya hastanede bakım almış almiş olmak; idrar yolu enfeksiyonlarında bakteriyel floranın en önemli belirleyicileridir. *E. coli* sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda etken olarak gözlenirken, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* ve *Enterobacter spp.* ve enterokoklar ve stafilokoklar genellikle hastane kökenli enfeksiyonlarda izole edilmektedir (13,14,40,41). Hastane kaynaklı İYE’nin patogeneğinde; özellikle üriner kateter varlığında, çapraz enfeksiyon önem arz eder (42) *Corynebacterium urealyticum* (corynebacterium grup D2) önemli bir nazokomiyal patojen olarak bilinmektedir. Gram-pozitif, üreaz-pozitif ve yavaş üreyen bu basil, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, özellikle böbrek nakli alıcılarında İYE’de etken mikroorganizma olarak karşımıza çıkmaktadır (43,44). Bu mikroorganizma vankomisin ve teikoplanin duyarlı olmasının yanı sıra pek çok antibiyotiğe dirençli olarak saptanmaktadır. Yüksek idrar pH’ı, ürolojik problemler, geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu ve önceden antibiyotik kullanımı varlığı durumlarında akla gelmelidir (13,14).

Koagülaz negatif stafilokokların İYE’nin sık görülen etkenlerinden olduğu bildirilmektedir. *Staphylococcus saprophyticus* cinsel aktif genç kadınlarda İYE’ye neden olmaktadır ve akut sistit ataklarının %5-15’inden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Koagülaz pozitif stafilokoklar ise böbreğe sıklıkla hematojen yol ile ulaşarak intrarenal ve perirenal apselere neden olabilmektedir (13,14,45,46).

Anaerobik mikroorganizmalar üriner sistemde nadiren enfeksiyona neden olurlar. Fungal etkenler, özellikle candiada türleri antibiyotik tedavisi alan üriner kateteri bulunan hastalarda enfeksiyona yol açabilirler. (13,14)

Viral etkenlerden adenoviruslar (özellikle tip 11) çocuk hastalarda, genellikle erkek çocuklarda ve allojenik kemik iliği alıcılarında hemorajik sistit etkeni olarak karşımıza çıkar (47). *Gardnerella vaginalis* üriner sistem enfeksiyonu semptomları olan ya da olmayan kadın hastaların idrarından sıklıkla izole edilmesine rağmen üriner sistem enfeksiyonlarındaki patolojik rolü henüz tam aydınlatılamamıştır. *Ureaplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis* olası ancak henüz tam kanıtlanamamış üriner sistem enfeksiyonu etkenleridir (13,14).

Tablo 3. Üriner sistem enfeksiyonlarının en sık etkenleri (48)

Etkenler	Akut komplike olmayan sistit (%)	Akut komplike olmayan pyelonefrit (%)	Komplike ÜSE (%)	Sonda ilişkili ÜSE (%)
<i>E. coli</i>	79	89	32	24
<i>S. saprophyticus</i>	11	0	1	0
<i>Proteus spp.</i>	2	4	4	6
<i>Klebsiella spp.</i>	3	4	5	8
<i>Enterococcus spp.</i>	2	0	22	7
<i>Pseudomonas spp.</i>	0	0	22	7
<i>Polimikrobiyal</i>	3	5	10	11
<i>Mmantar</i>	0	0	1	28
<i>S. epidermidis</i>	0	0	15	8

Ülkemizde resmi veriler yeterli olmamakla birlikte, yıllık 1.5 milyon komplike olmayan üriner sistem atağı olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda birinci basamağa başvuran hastaların %17.8'inin İYE tanısı aldığı ve bunların %60'ının sistit olduğu bildirilmiştir (9). Toplum kökenli İYE'de en sık izole edilen mikroorganizmanın *E. coli* olduğu (%80-85), bunu daha az sıklıkla *S.saprophyticus*, *P.mirabilis*, *K.pneumoniae* (%10-15)'nin takip ettiği bildirilmiştir (9,14,25,41).

M. Rifaioğlunun 2005-2008 yılları arasında yatan ve ayaktan hastaların idrar örneklerinde üreyen gram-negatif mikroorganizmaların duyarlılık sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmada; her iki hasta grubunda da en sık üreyen ilk dört mikroorganizmanın sırasıyla *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumonia* ve *P. aeruginosa* olduğu bildirilmiştir (49)

2.3.2. Çocuklarda İYE

Bebeklerde İYE sıklığı %1-2'dir. İYE yaşamın ilk üç ayında erkek çocuklarında, daha sonraki süreçte kız çocuklarında daha sık görülür (13,14). Erkek yenidoğanlarda İYE sıklıkla bakteriyemiyle seyreder. Erkek bebek ve küçük erkek çocuklarda sünnet yapılmamış olması İYE'ye eğilim yaratmaktadır. Sünnetin altı aydan küçük çocuklarda belirgin olan koruyucu etkisi beş yaşa kadar giderek azalır,

beş yaştan sonra sünnetli ve sünnetsiz erkek çocuklarda üriner enfeksiyon riski benzer oranlardadır **(14,50)**

Okul öncesi dönemde İYE kız çocuklarda erkeklere göre daha sık görülür. Okul öncesi erkek çocuklarında ortaya çıkan İYE’de altta yatan doğumsal anomaliler akla gelmelidir **(13,14,50)**.

Okul çağında ve hayatın sonraki diğer tüm kısımlarında İYE kızlarda erkeklere göre daha sık rastlanır. Çocukluk döneminde vakalar genellikle asemptomatik ve sıklıkla tekrarlayıcıdır **(50)**.

2.3.3. Erişkinlerde Bakteriüri

Genç erişkin, sağlıklı kadınlarda bakteriüri prevalansı % 1-3’tür. Kadınların %40-50’si yaşamlarının herhangi bir döneminde semptomatik İYE geçirirler, ve ABD’de her yıl tüm kadınların %3’ü İYE nedeniyle doktora başvurmaktadır **(1,8,46)**. Sık cinsel temas, diyafram kullanımı; özellikle spermisidyle birlikte, cinsel temas sonrası miksiyon yapılmaması ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu gibi sebepler kadınlarda İYE riskini arttırmalar **(1,37,46)**.

Diyafram üriner tıkanıklığa sebep olmakla birlikte idrar yolu enfeksiyonlarındaki asıl etkisi spermisidyle birlikte kullanımına bağlı vajinal florada ortaya çıkardığı değişikliğe bağlıdır. Bir kez İYE geçiren kadınların %20’sinde takip eden altı ay içinde tekrarlayan İYE gelişir **(1,7,8)**. E. coli kaynaklı İYE cinsel partnerler arasında birbirlerine bulaşabilir, İYE olan kadınların cinsel partnerlerinde aynı suşlar üretilmiştir **(49)**.

Erişkin erkeklerde bakteriüri prevalansı oldukça düşüktür (%0.1). Yaşlı erkeklerde prostat hastalıklarına bağlı olarak bakteriüri prevalansı yükselir. Erkeklerde bakteriüri sıklıkla üriner sistemin anatomik anomalileri ile birlikte dir. Erkeklerde homoseksüel ilişki İYE için risk faktörüdür **(1,13)**.

2.3.4. Yaşlı Erişkinlerde Bakteriüri

Altmış beş yaşın üzerindeki kadınların en az %20'sinde, erkeklerin %10'unda asemptomatik bakteriüri saptanmaktadır. Genç yaşlarda bakteriüri riski kadınlarda erkeklere göre 30 kat fazlayken, 65 yaşından sonra bu oran dramatik olarak değişmekte, kadın/erkek oranı giderek azalmaktadır. Erkeklerde prostat hipertrofisine bağlı tıkanıklık, prostat salgısının azalmasına bağlı bakterisidal aktivite kaybı, kadınlarda prolapsus nedeniyle mesane boşalmasında yetersizlik, demansa bağlı fekal inkontinans nedeniyle perinede kirlenme, ayrıca her iki cinsten nöromusküler hastalıklar, üriner kateter ihtiyacında ve diğer sebeplerden kaynaklanan hastane başvurularında artış nedeniyle yaşlılarda İYE gençlere oranla daha sık gözlenir. Etken mikroorganizmalar açısından genç popülasyonla farklılık yoktur. Asemptomatik bakteriüri semptomatik İYE'ye kıyasla çok daha sık gözlenir (1,8,13,14).

2.3.5. Gebelerde Bakteriüri ve İYE

Gebelik döneminde idrar yolu enfeksiyonlarının tanısı ve tedavisi önemlidir. Düşük doğum ağırlıklı bebek ve erken doğuma yol açabilmektedir. Gebelerde hormonal etkiler dolayısı ile büyüyen uterusun mesaneye basısından dolayı İYE kolaylaşır. Üreterlerin peristaltizmi azalır, mesane kapasitesi değişir, bakteriyel kolonizasyon kolaylaşır. Asemptomatik enfeksiyonu olan gebelerin yaklaşık %25'inde semptomatik İYE ortaya çıkar. Doğum sayısının fazlalığı, diabet mellitus, ileri yaşta gebelik, önceki İYE, anatomik ve fonksiyonel bozukluklar İYE riskini artırır. Etken mikroorganizmalar normal konaktaki etkenlerle benzerdir, en sık etken *E. coli*'dir. Diğer gram-negatif bakteriler ve enterokoklar daha nadiren saptanır. Gebelerde önemli bir bakteri grubu B grubu streptokoklardır.

Gebelik döneminde asemptomatik bakteriürinin saptanması ve tedavisi önemlidir. İdrar kültürü gebelerde ilk başvuru sırasında mutlaka yapılmalı, daha sonraki takiplerinde ve üçüncü trimesterde tekrarlanmalıdır (51,52).

2.3.6. Diğer Hasta Gruplarında Bakteriüri

Hastanede yatan hastalarda üriner sisteme yönelik girişim riski fazla olduğundan bakteriüri prevalansı ayaktan hastalara kıyasla yüksektir. Ayaktan hastalarda tek bir kateterizasyon ile İYE riski %1'dir. Hastanede yatan hastaların %10'unda kateterizasyon sonrası enfeksiyon gelişir (13,24,25,26).

Diabetes mellitus İYE'de önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik kadınlarda asemptomatik bakteriüri prevalansı diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksektir (14,53). Diyabetik erkeklerde böyle bir farklılık saptanmamıştır. Orak hücre anemili gebelerde bakteriüri prevalansının daha yüksek olduğu saptanmış ancak son yayınlanan raporlarda bu ilişki desteklenmemektedir (54). HIV-pozitif ve CD4 sayısı 200'ün altında olan erkeklerde İYE sıklığının arttığı ve enfeksiyonun daha ağır seyrettiği, kadın ve çocuklarda böyle bir sıklık ve ciddiyet artışının olmadığı saptanmıştır (13).

Böbrek nakil alıcılarının en az %50'sinde nakil sonrası erken dönemde İYE gelişmekte ve bunların yaklaşık %40'ı bakteriyemi ile seyretmektedir (55,56). İYE'den korumak için nakil sonrası erken dönemde profilaksi önerilir. Bu grup hastalarda profilaksi verilmiş olsun ya da olmasın erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır (56,57).

2.4. PATOGENEZ

İYE'leri üropatojenler ve konak arasındaki etkileşimin sonucu ortaya çıkar. Artmış bakteriyel virülans güçlü konakçı direncini yenmek için gereklidir. Aksi halde, düşük virülansı olan bakteriler, önemli ölçüde immunitesi bozulmuş hastaları enfekte edebilirler.

2.4.1. Bakterilerin üriner sisteme ulaşma yolları

Bakterilerin üriner sisteme invazyonu ve yayılması asendan, hematogen ve lenfojen olmak üzere üç yolla mümkün olmaktadır.

2.4.1.1. Asendan yol

Enfeksiyonların %95'inden fazlası asendan yolla oluşur. Üretra genellikle bakterilerle kolonizedir. Kadınlarda cinsel aktivite sırasında oluşan üretral masaj, bakterilerin mesaneye ulaşmalarını kolaylaştırmaktadır. Kondom kullanımı travmatik etkiyi arttırır. Ayrıca mesaneye bir kez sonda uygulanması hastaların %1'inde İYE ile sonuçlanmakta ve açık drenaj sistemi olan hastalarda 3 veya 4. günlerde enfeksiyon ortaya çıkmaktadır. Kontraseptif jel içeren diyafram kullanan kadınlarda ve prezervatif sonda uygulanan erkeklerde enfeksiyona eğilim gözlenmektedir. Spermisidlerin vajinada üropatojenlerin kolonizasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen eksikliğinin tekrarlayan İYE için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Östrojen eksikliği vajinal flora değişikliğine, koruyucu özellik taşıyan laktobasillerin yerini diğer üropatojenlerin almasına neden olmaktadır (6).

İdrar yolu enfeksiyonlarının kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmesi asendan yolla yayılımın önemini ortaya çıkarmaktadır. Kadın üretrası anatomik yapısı gereği; kısa olması, vulvar ve perianal bölgelere yakın olması nedeniyle kontaminasyona açıktır. Kadınlarda İYE'ye neden olan mikroorganizmaların vajina ağzı ve periüretral alanda enfeksiyon öncesinde kolonize olduğu gösterilmiştir. Bakteri mesaneye girdikten sonra çoğalmakta, üreterleri geçerek, özellikle vezikoüretral reflü varlığında, böbrek pelvisi ve parankime ulaşmaktadır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda, ürovirulan *E. coli*'nin intestinal taşıyıcılığı ile İYE'ye yatkınlık arasındaki ilişki gösterilmiştir (13,14).

2.4.1.2. Hematojen Yol

İYE nadiren hematojen yolla oluşur. *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi veya endokarditi olan hastalarda böbrek sıklıkla etkilenmektedir. Çeşitli bakteri türleri ve *Candida* türlerinin intravenöz enjeksiyonu ile deneysel piyelonefritler oluşturulabilmiş ancak daha sık etken olan gram negatif enterik basillerin intravenöz olarak verildiği deneysel çalışmalarda kolayca piyelonefrit gelişmediği ve hematojen yolla enfeksiyon gelişimi için üretral obstrüksiyon gibi kolaylaştırıcı faktörlerin gerekliliği gösterilmiştir (13,58).

2.4.1.3. Lenfatik Yol

Piyelonefritin patogeneğinde böbrek lenfatiklerinin rolü açık değildir. Hayvanlarda üreter ve böbreklerin arasında lenfatik bağlantıların olduğu, mesanede artan basıncın böbreklere doğru lenfatik akıma neden olabileceği gösterilmiştir (13,14).

2.4.2. Konak-Etken İlişkisi

Enfeksiyon gelişmesinde, konak faktörleri ve bakteriyel virulans faktörleri arasındaki dengenin bozulması önemlidir.

2.4.2.1. Etken

İdrar yolu enfeksiyonlarına pek çok mikroorganizma neden olabilese de en sık etken *E. coli*'dir. *E. coli*'nin yalnızca birkaç serogrubu; O1, O2, O4, O6, O7, O8, O75 ve O150 İYE'nin büyük kısmından sorumludur. Üriner sisteme kolonize olma, invaze olma ve hastalık oluşturma yeteneğini sağlayan virulans faktörlerine sahip *E. coli*'nin belirli türleri fekal floradan seçilmektedir. Sistit ve piyelonefrit etkeni olan *E. coli* türleri genetik olarak O, K ve H antijenlerinde farklılık sergileyen izolatlardır. Yapılan çalışmalarda O, K, ve H serotiplerinin ürovirulansa ve multiple kromozomal

virulans faktörü belirleyicisine sahip olduğu gösterilmiştir. Tanımlanmış virulans faktörleri arasında vajinal ve üroepitelyal hücelere artmış adherens, serumun bakterisidal aktivitesine direnç, kapsülde yüksek miktarda K antijeni bulunması, aerobaktin varlığı, sitotoksik nekrotizan faktör tip 1 ve hemolizin üretimi bulunmaktadır. Son yıllarda tanımlanan proteolitik toksin Sat, sat geni tarafından kodlanmakta ve ekstrasellüler polisakkarid yapısında önemli bir virulans faktörü olarak düşünülmektedir (13,14,48).

2.4.2.1.1. Adezinler

E. coli'nin sahip olduğu adezyon özellikleri, kolonda kolonize olma, üriner sisteme ulaşma ve burada kolonize olma yeteneği olan türlerin seçilmesini sağlamaktadır. Vajinal ve periüretal hücelere aderensi artmış olan bakteri, üretra ağzına komşu olan bölgelere kolonize olmak üzere seçilecektir. İYE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının fekal izolatlara göre, piyelonefrite neden olan *E. coli* izolatlarının da sistite neden olan olanlara göre üroepitelyal hücelere daha iyi adere olduğu gösterilmiştir. Üropatojen *E. coli*'nin adezinleri *pili* veya *fimbria* olarak adlandırılan filamantöz yüzey organelleri ve dış membranda bulunan nonfilamantöz proteinlerdir (14).

2.4.2.1.1.1. P Fimbria

Fimbrialar, reseptörlere bağlanmalarının mannozla inhibe olup olmamalarına göre mannoz-dirençli (MR) ve mannoz-duyarlı (MS) olarak adlandırılmaktadır (14,59). Ayrıca insan eritrositlerinde ve üroepitelyal hücelere bulunan P kan grubu antijen kompleksinin bir bileşeni olan reseptörlere bağlanan fimbrialar *P fimbria* olarak isimlendirilmektedir.

P fimbrialar üropatojenlerde sıklıkla bulunmaktadır (59-61). *P fimbria* her zaman akut hastalığın ciddiyeti ile sıkı ilişki gösterir (%90 pozitifdir), ancak asemptomatik taşıyıcıların %20'sinden daha azında pozitif olduğu gösterilmiştir (62,63). *P fimbria*

içeren aşı üretimi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yapılmış, P fimbriya karşı oluşan antikörlerin *E. coli*'nin üroepitelyal hücrelere yapışmasını engellediği hayvan modellerinde gösterilmiş, aynı çalışmada P fimbriya kaynaklı aşı ile üst üriner sistem enfeksiyonunun engellenebildiği gösterilmiştir (13).

2.4.2.1.1.2. Tip 1 Fimbria

Mannozlanmış proteinlere bağlanan fimbrialar tip1 fimbriyalardır, pek çok üropatojenik suşta bulunurlar ve mannoz varlığında inhibe olurlar (MS). Sistite neden olan *E. coli* türlerinin hemen hemen hepsinde tip 1 fimbria bulunur. Ayrıca üriner katetere yapışma da tip 1 fimbria bağımlıdır (14).

2.4.2.1.1.3. Diğer Adezinler

Tip 1 ve P fimbria dışında tanımlanmış pek çok adezin vardır. Bunlar arasında S, tip 1c, G, Dr fimbrialar ve M ve X adezinleri bulunmaktadır (59). Rekürren İYE'lerin büyük çoğunluğu ilk enfeksiyonda izole edilen aynı bakteriyel tür tarafından oluşturulur. Bu duruma mesane epitelinde bulunan intrasellüler *E. coli*'nin tekrar ortaya çıkmasının neden olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla bakteriyel adezin varlığı ile kısa süreli antibiyotik tedavisinde mikroorganizmanın eradike edilmesindeki güçlük arasında bir ilişkinin olduğu tahmin edilmektedir. Rekürren İYE olan kadınlar ve çocuklarda vajinal, periüretal ve üroepitelyal hücrelere bakteriyel yapışma özelliğinin arttığı bulunmuştur (13,14).

Diğer üropatojen bakterilerle, örneğin *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella spp.* ile yapılan çalışmalarda İYE patogeneğinde bakteriyel yapışmanın önemi gösterilmiştir. *S. aureus* nadiren sistite ve asendan piyelonefrite neden olur. Buna karşın *S. saprophyticus* sıklıkla alt üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır. *S. saprophyticus* üroepitelyal hücrelere *S. aureus* ve *S. epidermidis*'e kıyasla çok daha iyi yapışmaktadır (13,38,48).

2.4.2.1.2. Virulans Faktörlerinin Ekspresyonu ve Seçimi

Altta yatan yapısal anomaliler varlığında (ciddi reflü gibi) tipik bakteriyel virulans faktörleri genellikle saptanmaz. İlk kez sistit geçirenlerle rekürren sistiti olan hastalardan izole edilen *E. coli* suşları arasında virulans özellikleri açısından fark saptanmamıştır. Bu durum rekürren enfeksiyon riskinde bakteriyel faktörlerden çok konak faktörlerinin belirleyici rolü olduğunu düşündürmektedir (13). Spermid ve diyafram kullanan kadınlardan izole edilen *E. coli*'nin kullanmayan hastalardan izole edilenlere kıyasla daha az virulan suşlar olduğu tesbit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada kinolon-dirençli üropatojenik *E. coli* suşu'nun invazyon kapasitesinin ve virulans özelliklerinin düşük olduğu gösterilmiş (64). Buna karşılık febril üriner sistem enfeksiyonu olan erkek hastadan izole edilen *E. coli* suşunda virulans genlerinin ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiş (65). Dirençli organizmalarda tip 1 fimbria ekspresyonunda ve proteolitik toksinlerin çeşitliliğinde dirençli olmayan suşlara kıyasla azalma mevcuttur (66).

2.4.2.1.3. Diğer Virulans Faktörleri

Bakterinin hareketli olmasının üreterde idrar akımına karşı koyarak asendan ilerlemesini sağladığı, gram-negatif basillerin endotoksinlerinin üreteral peristaltizmi azalttığı ve fagositik hücre aktivasyonu ile böbrek parankimal enflamatuvar yanıtına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. K kapsüler antijen varlığı bakteriyi fagositozdan korur. Çoğu üropatojen hemolizin yapar. Hemolizin doku invazyonunu kolaylaştırır, renal tübüler epitelyum ve parankimal hücre hasarına neden olur. Aerobaktin, demir bağlayan protein veya siderefor üropatojen *E. coli*'lerde sıklıkla bulunur (14). Proteus türlerinde bulunan üreaz aktivitesi piyelonefrit oluşturma kapasitesi ile korele bulunmuştur (13).

2.4.2.2. Konak

Üretral mukoza haricinde normal üriner sistem bakterilerin kolonizasyonuna dirençlidir. Patojen ve nonpatojen mikroorganizmalar etkin ve hızlı bir şekilde mesaneye ulaşmadan uzaklaştırılır.

Tablo 4. Üriner sistemin antibakteriyel konak savunma mekanizmaları (14)

İdrar	Osmolalite pH Organik asitler
İdrar akımı ve işeme	
Üriner sistem mukozası	Bakterisidal aktivite Sitokinler
Bakteriyel yapışmanın üriner inhibitörleri	Tamm-Horsfall proteini Mesane mukopolisakkaridi Düşük molekül ağırlıklı oligosakkaridler Sekretuar immunglobülin A Laktoferrin
İnflamatuvar cevap	Polimorfonükleer lökositler (PMNL) Sitokinler
İmmun sistem	Humoral bağışıklık Hücre sel bağışıklık
Diğer	Prostat salgıları

Bakterilerle üroepitelyal hücrelerin doğrudan teması bakteriyel üremenin baskılanmasıyla sonuçlanır. İdrar birçok bakteri için iyi bir besiyeri olarak düşünülmesine rağmen aslında iyi bir antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Anaerobik bakteriler ve diğer güç üreyen mikroorganizmalar genellikle idrarda çoğalamazlar. Yüksek osmolalite, yüksek üre konsantrasyonu ve düşük pH seviyesi bazı bakterilerin üremesini inhibe etmektedir. Bununla birlikte, gebelikte idrarın pH ve osmolalitesi bakteriyel üremeye daha uygun hale gelmektedir. İdrarda glukoz varlığı idrarı üropatojenler için iyi bir besiyeri haline getirir. Prostat salgıları bakteriyel üremeyi inhibe eder. Ayrıca, idrarın PMN'lerin hareket, yapışma, toplanma ve öldürme fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (14).

Tamm-Horsfall proteini (THP) idrarda böbrek kaynaklı en fazla bulunan proteindir, mannoz-duyarlı *E. coli* türlerine bağlanarak mikroorganizmaların epitelyal hücre reseptörlerine yapışmasını engeller, böylece üriner antibakteriyel savunma mekanizması görevini üstlenir. Yaşlı hastalarda İYE sırasında THP düzeyinde belirgin azalma gözlenir.

Mesanenin yıkama tarzı akıma neden olan mekanizması majör koruyucu etkiden sorumludur. Mesaneye bakteri ulaştığında spontan uzaklaştırılma eğilimi vardır. Hızlı akım tek başına bakterilerin tamamen uzaklaştırılması için yeterli değildir, ek koruyucu mekanizmalara ihtiyaç vardır. Değişik konak faktörleri örneğin mesaneye sonda uygulanması üropatojenlerin üroepitele yapışmasını kolaylaştırmaktadır.

Kadınlarda vajen girişinde ve periüretral bölgede Enterobacteriaceae'ların kolonizasyonu İYE'nin patogenezinde en önemli noktadır. Tekrarlayan İYE olan kadınlarda yapılan çalışmalarda üretra, periüretral bölge ve vajinal girişin koliform bakterilerle daha sıklıkla kolonize olmaya eğilimli olduğu gösterilmiştir (13,48). Düşük vajinal pH kolonizasyondan koruyucu bir faktördür. Ancak üropatojen *E. coli* serogruplarının düşük pH seviyelerine daha dirençli olduğu, *E. coli*'nin *P.mirabilis* ve *P.aeruginosa*'ya göre vajinal sıvının inhibitör etkisine daha az duyarlı olduğu bulunmuştur.

İdrar yolu enfeksiyonlarında humoral immunitenin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Akut piyelonefritte antikor cevabı oluşur, ancak oluşan antikorların koruyucu rolü açıklanamamıştır. Hücresel immunité İYE'ye karşı önemli bir konak savunma mekanizması değildir (13).

Üriner sistemin çeşitli anomalileri enfeksiyona doğal direnci bozmaktadır. Bunlar içinde idrar akımını kesintiye uğratan sebepler başta gelmektedir. Böbrek dışı tıkanıklık nedenleri içinde; üreter veya üretranın valv, stenoz, band gibi doğumsal anomalilerinden, taş, üretere dıştan bası yapan çeşitli nedenler ve benign prostat hipertrofisi sayılabilir. Böbrek içindeki tıkanıklığa böbrek taşları, ürik asit nefropatisi, analjezik nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı, hipokalemik nefropati ve orak hücre hastalığının renal tutulumu neden olabilir.

Tüm böbrek taşları tıkanıklığa sebep olmaz, taştan kaynaklanan lokal irritasyon da enfeksiyona zemin hazırlar. Bununla birlikte böbrek taşları enfeksiyona sekonder de oluşabilir. *Proteus spp.* başta olmak üzere üreaz aktivitesine sahip üropatojenler taş oluşumuna sebep olabilirler. Taş varlığı antibiyotiklerin bakteriyeye ulaşmasını zorlaştırarak tedavi yanıtınlığına da sebep olabilir (13,14).

Vezikoüreteral reflü (VUR) ile İYE arasında kanıtlanmış bir ilişki söz konusudur. Doğumsal anomaliye, mesanenin fazla dolmasına veya bilinmeyen sebeplere bağlı olabilen reflü, asendan yol ile bakterilerin böbreğe ulaşmasını kolaylaştırarak üst üriner sistem enfeksiyonlarına yatkınlık yaratmaktadır. Mekanik sebeplerle (mesane boynu tıkanıklığı, üretral valv, üretral darlık, prostat hipertrofisi) veya nörojenik sebeplerle (polio myelit, tabes dorsalis, diyabetik nöropati, kord yaralanmaları) mesane boşalmasında sorun olan hastalarda da VUR ile benzer mekanizmalardan ötürü İYE riski sağlıklı populasyona kıyasla daha yüksektir (13,50,67).

Tablo 5. İdrar yolu enfeksiyonlarını kolaylaştıran faktörler (13)

Diyabet	Bakteriüri insidansında 2-4 kat artış
Yaşlılık	>65 yaş kadınlarda %20, erkekelerde %10 bakteriüri Prostat büyümesine sekonder obstrüktif üropati, Prostatın bakterisidal sekresyonunun azalması THP sekresyonunun azalması Yetersiz mesane boşaltımı
Üriner sistem taşları	Obstrüksiyon ve/veya irritasyonla kolonizasyona sebep olma
Obstrüksiyon	Mekanik daralma, nörolojik dilatasyon vb. ile mesanenin tam boşalamaması
Veziko-üretral reflü	Enfekte idrarın böbreğe kaçışı

2.5. TANI

İYE tanısında anamnez, fizik muayene, idrar mikroskopisi ve idrar kültürü önemlidir.

2.5.1. Anamnez

İYE şikayetleriyle polikliniğe başvuran veya hastanede yatan hastalarda öncelikle dikkatli bir anamnez alınarak hastanın yaşı, daha önceki İYE atağı olup olmadığı, mevcut ise İYE üzerinden ne kadar zaman geçtiği, daha önceki atakta uygulanan antibiyotik tedavileri, altta yatan (İYE'ye yatkınlık yaratabilecek) hastalık varlığı gibi komplike edici faktörler sorgulanmalıdır. Kadın hastalarda ayrıca cinsel aktivite, menopoz durumu, genital akıntının olup olmadığı da mutlaka anamnezde sorgulanmalıdır.

Mesanenin boşalması enfeksiyonun oluşmasında ve önlenmesinde önemli bir rol oynadığından dikkatli bir işeme öyküsü almak altta yatan disfonksiyonu saptayabilmek için önemlidir.

Aile öyküsü de sorgulanmalıdır. Enfeksiyona eğilimi olan bir bireyde hereditenin önemli bir fonksiyonu olabilir. Yapılmış aile çalışmalarında kız kardeşlerde bakteriüri insidansının arttığı bildirilmiştir. Kardeşlerin birinde ya da ebeveynde reflü öyküsü olduğunda VUR için anlamlı bir risk oluşturduğu gösterilmiştir. İYE geçiren bir hastada VUR riski, kardeşlerde VUR varsa % 26,5- 33, anne ve baba da VUR varsa % 66'dır (**67,68**).

2.5.2. Fizik Muayene

İYE düşünülen bir hastada dikkatli bir fizik muayene (FM) mutlaka yapılmalı, komplike edici faktörler de FM sırasında dikkatlice incelenmeli. Hastada ateş varlığı, kan basıncı, nabız sayısı ölçülmeli, suprapubik ve kostovertebral açığı hassasiyeti kontrol edilmeli.

2.5.3. İdrar Örneğinin Alınması

İdrar yolu enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında bakteriüri ve piyürinin kantitatif değerlendirilmesi amacıyla kontaminasyonun önlenmesine dikkat edilerek idrar örneği alınması ilk basamağı oluşturmaktadır. Orta akım idrarı kadında vajen dudaklarının, erkekte glans penisin su ve sabunla temizlenip iyice kurutulmasını takiben idrarın ilk kısmının atılıp orta kısmının toplanmasıyla elde edilir. Kadınlarda temizlik yapılırken vajenin önden arkaya doğru temizlenmesi kontaminasyon riskini azaltır (69). İdrar bakterilerin üremesi için çok zengin bir ortam oluşturduğundan mikroorganizma sayısında artış olmasını engellemek amacıyla hemen (en geç ½ saat içinde) ekilmesi gerekmektedir.

2.5.4. İdrar Mikroskopisi

İdrar örneği, 2000 / devir / dk., 5 dakika santrifüj edilerek, sediment büyük büyütme (x40) ile incelendiğinde; her sahada 5-10'dan fazla lökosit görülmesi piyüri karşılığıdır. İdrarın hacmi, santrifüj hızı, süresi gibi etkenlerden ötürü bu yöntemin standardizasyonu oldukça güçtür. En iyi ve standart yöntem, taze santrifüj edilmemiş idrarda kamarada lökosit sayımıdır. Milimetreküpte 10 veya daha fazla lökosit piyüriyi gösterir. Benzer, fakat sayım yapılamayan bir yöntem, taze santrifüj edilmemiş idrarın lam- lamel arası incelenmesidir. Her sahada en az bir lökosit görülmesi piyüri karşılığıdır (13,14). Piyüri nonspesifik bir bulgudur, her zaman enfeksiyonu göstermez. Hatta enfeksiyon olmaksızın piyüri oldukça sık görülür.

İdrarda bakteri bulunması bakteriüri olarak adlandırılır. Santrifüj edilmemiş, orta akım idrarının gram boyamasıyla boyanmış preparatının X1000 büyütmede incelenmesinde tek bir bakteri görülmesi, idrarın mililitresinde 10^5 ve daha fazla bakteri varlığına işaret eder.

Piyüriyi saptamak amacıyla kullanılan hızlı bir tarama yöntemi de lökosit esteraz testidir. Lökosit esteraz dipstick testi nötrofiller içindeki esterazı saptayan histokimyasal bir yöntemdir. Literatürde bu metodun sensitivitesi % 52,9- 66,7 olarak

bildirilmiştir (70). Sensitivite ve spesifitesi idrarın mm³'ünde 10 ve daha fazla lökosit varlığında artmaktadır (1,4,13,14).

İdrarda bakteriüriyi saptamaya yönelik bir diğer yöntem nitrit varlığının gösterilmesidir. Bakterilerin normalde idrarda var olan nitratları nitritlere dönüştürebilmesi esasına dayanır, bunun için idrarın mesanede en az 4 saat beklemiş olması gereklidir. Bu nedenle test için en uygun örnek sabah alınan ilk idrardır. Literatürde tesadüfi idrarda testin sensitivitesi % 22,9- 44,9 olarak bildirilmiştir. Ancak test pozitif olduğunda spesifitesi % 98 dir. Nitrit testinin lökosit esteraz testi ile birlikte kullanılması durumunda sensitivite % 78- 92 ve spesifitesi % 60- 98 oranında bulunmuştur (13,71). Ancak yalancı negatiflik oranının yüksekliği ve tüm üropatojenlerin nitrit (+)'liğine sebep olmaması nedeniyle güvenilir bir yöntem değildir (13,14).

Mikroskopik veya bazen belirgin hematüri görülebilmektedir (hemorajik sistit). Genç kadınlarda akut sistitte %40-60 oranında mikroskopik hematüri olduğu belirtilmektedir (25). İdrarda eritrosit varlığında taş, tümör, vaskülit, glomerulonefrit ve renal tüberküloz gibi diğer hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Proteinüri İYE'lerde genellikle görülür, günlük proteinüri miktarı 2 gr'dan az olmalıdır, 3 gr'ın üzerinde proteinüri saptanması durumunda glomerüler hastalık düşünülmelidir (13,14).

2.5.5. İdrar Kültürü

İdrar yolu enfeksiyonlarının tanısında altın standart idrar kültüründe patojen olan bakterilerin üretilmesidir. Mesanede idrar sterilidir. Üretra distali ve periüretral alan ise sıklıkla kontamine dir. Temiz alınmış orta akım idrar örneğinin kantitatif ekiminin kontaminasyon ile enfeksiyonu ayırabildiği kabul edilmektedir. Pozitif bir idrar kültürü sonucu için; üreyen bakterinin koloni sayısının mililitrede 10⁵'in (100.000 kob/ml) altında olmaması gerekir. Aseptomatik hastalarda birbirini izleyen en az 3 kültürde üreme olmasının tanısal değeri vardır. Orta akım idrarında da 10⁵

kob/ml'den az koloni olması bulaşmayı gösterir. Yetersiz tedavi edilen hastalarda, çok sık idrara gitme nedeni ile mesanede mikroorganizmanın kuluçka süresi kısaldığı için 10^5 kob/ml'den az üreme olabilir. Suprapubik aspirasyon ile alınan idrar örneklerinde her koloni anlamlı kabul edilir (13).

Semptomatik sistiti olan genç kadınların yaklaşık üçte birinde 10^5 kob/ml'den az sayıda bakteri bulunmaktadır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği sistit tanısı için (septomatik hastada) ml'de 10^3 kob/ml (duyarlılık %80, özgüllük %90), piyelonefrit için 10^4 kob/ml (duyarlılık %90, özgüllük %95) sınırını önermektedir. Üriner kateter varlığında semptomların olduğu hastalarda 10^3 kob/ml üreme anlamlı kabul edilir (45).

Cinsel olarak aktif genç kadınlarda görülen akut üretral sendromda üreme sıklıkla 10^2 kob/ml civarında olmaktadır (69). Mililitrede 10^2 kob/ml'den daha az olan üremeler ise İYE'yi desteklememektedir (25).

İdrar kültürü sonucunun güvenilir olması için idrar örneği en kısa zamanda laboratuvara ulaştırılmalıdır. Çünkü idrara bulaşmış olan koliform bakteriler 20 dakikada çoğalmaya başlamaktadırlar.

İdrar örneği 0.01 ya da 0.001 ml'ye kalibre edilmiş özelerle ekilir. 37°C 'de bir gecelik inkübasyon sonrası kolonileri sayarak idrarın mililitresindeki bakteri miktarını bulmak mümkün olmaktadır. Enterik basiller için Mac Conkey ya da EMB (Eozin Metilen Mavis) gibi bir besiyerinin kullanılması İYE'den sorumlu gram negatif patojenlerin çoğunun üremesi için yeterli olacaktır (13,14,69). Gram pozitif etkenleri saptayabilmek için aynı anda kanlı besiyerine de ekim yapılır.

Kültürde yalancı pozitiflik: Kontaminasyona ya da usulüne uygun kültür yapılmamasına bağlıdır. İki farklı mikroorganizma üremesi olması durumunda idrar kültürünün tekrarı önerilir. Üç veya daha fazla üremenin olduğu durumlar kontaminasyonu göstermektedir.

Kültürde yalancı negatiflik: Daha önceden antibiyotik kullanılması ya da örnek alma hazırlığının sabun veya dezenfektanlarla yapılmasından kaynaklanabilir. İdrar

kültüründe hiçbir üreme olmamasına veya ml'de 1000 kob/ml'den az bakteri üremesine karşın, piyürinin olması durumu steril piyüri olarak adlandırılır. İYE semptomları olmaksızın steril piyüri, *Mycoplasma* ve uretritlerine, üriner tuberkuloza, vajinit ve diğer genital sistem enfeksiyonlarına, intersitisyel sistite ve diğer pek çok nedene bağlı olarak görülebilir.

Asemptomatik bakteriüri tanısı için iki idrar kültürü yapılması önerilmekte ve 10^5 kob/ml veya daha az sayıdaki üremelerin kontaminasyon olarak değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmektedir (25). Asemptomatik erkeklerde kontaminasyon ihtimali daha düşük olduğu için 10^3 kob/ml üreme olması yeterlidir (13).

2.6. TEDAVİ

İdrar yolu enfeksiyonlarının tanı ve tedavi maliyetleri oldukça yüksektir. Gelişigüzel, düzensiz ilaç kullanımı nedeniyle direnç oranları giderek artmakta, kronik ve rekürren enfeksiyonlara sıkça rastlanmaktadır. Bu durum en uygun antibiyotiğin, uygun zamanda ve dozda kullanılmasını gerekli kılmaktadır. Komplike İYE'de etkin antibiyotik tedavisinden önce altta yatan üriner anomali, taş, tümör, obstrüksiyon gibi nedenler ortadan kaldırılarak normal ürodinamik ve renal fonksiyonların sağlanması gerekmektedir.

İdrar yolu enfeksiyonlarında tedavi çoğu zaman ampirik başlanmak zorundadır. İdrar kültürü yapılan durumlarda kültür sonucuna göre tedavi modifikasyonuna gidilmekte, ancak ülkemizde birinci basamak sağlık hizmeti verilen kurumlarda idrar kültürü yapma olanağının bulunmaması nedeniyle çoğu hastada tedavi yanıt-yanıtsızlığına bakılarak yanıt-sızlık durumunda bir üst merkeze sevk edilerek tedavi düzenleme yoluna gidilmektedir. İdrar kültürünün yapılması maliyet açısından tartışmalı bir konudur. Bazı kesimler tarafından, maliyeti arttırabileceğinden dolayı kültür yapılması önerilmemekte, ampirik tedavi başlanması tavsiye edilmektedir (72-75). Amerika Birleşik Devletleri'nde, Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA-Infectious Diseases Society of America) ile Norveç ve diğer birçok Avrupa ülkesindeki yönergelere göre komplike olmayan İYE'de muhtemel etkenler tahmin

edilebilir olduğundan ampirik tedavi önerilmektedir (21,46). Ancak antibiyotiklere artan direnç nedeni ile bu durum tartışılmaya başlanmış (36), semptomların şiddetli olmadığı durumlarda antibiyotik tedavisi için kültür sonucunun beklenmesi gerektiği belirtilmiştir (76,77). Ancak bu durumda, direnç gelişimini önlemek için kültür öncesi ampirik tedavide, bölgesel direnç oranları gibi epidemiyolojik verilerin göz önünde bulundurularak geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması önerilmektedir (13,34,76). Oral kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumunun bilinmesi, rasyonel antibiyotik kullanımı açısından önemlidir (12). Ayrıca, ampirik tedavide yan etki, fiyat, kullanım yolu gibi faktörler de göz önünde bulundurulması gerekmektedir (72,73). Antibiyotik seçimi ile ilgili olarak değişik yaklaşımlar mevcuttur. Ancak ilk atakta kullanılacak antibiyotik, sonraki ataklarda dirençli populasyonlar seleksiyona uğradığı için önemli olmaktadır (2,12,34). Genel yaklaşım, anaerob flora üzerine çok az etkisi olan ancak aerob gram negatif basilleri eradike eden antibiyotikler komplike olmayan İYE’de muhtemelen en uygun antibiyotiklerdir. Bu antibiyotikler etken *E. coli* suşunu eradike ederek reenfeksiyon olasılığını hızla azaltmaktadır (2,78). Floraya yan etkileri olan antibiyotikler enterik gram negatif basilleri eradike etmekte etkili olamazlarsa reenfeksiyon olasılığını arttırabilirler (2).

Ampirik tedavinin doğru başlanabilmesi için hastada komplike edici faktörlerin öncelikle göz önüne alınması, bu doğrultuda İYE’ye neden olan etkenlerin ve bölgesel direnç oranlarının bilinmesi gerekmektedir. Son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda hastanede yatan ve ayaktan başvuran hastaların her ikisinde de en sık etken *E. coli* (%54.54-%63.7) olarak saptanmıştır. *E. coli*’den sonra en sık ilk üç etken yatan hastalarda *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.* ve *Klebsiella spp.*; ayaktan hastalarda *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.* olarak saptanmıştır (40,41,79).

Tablo 6. İYE etkenlerinde antibakteriyel direnç oranları (Türkiye verileri)

Çalışma	Bakteri	Direnç oranları (%)													
		AMC	CXM	CFM	CAZ	FEP	TPZ	CES	CİP	GN	F	FF	SXT	İMP	MEM
1 (2004)	E.coli	36	26	16	-	13	-		17		26		39	0	
	Klebsiella spp.	49	54	37	-	13	-		14		11		36	0	
	Enterobakter spp.	-	28	21	-	15	-		12		30		36	0	
	Proteus spp.	30	23	13	-	10	-		5		-		30	0	
	P.aeruginosa	-	-	-	25	19	31		50		-		31	13	
	A.baumannii	-	-	-	40	10	17		20		-		20	7	
2 (2005)	E.coli	64	32	37		16			23	26	24	1.3	53		
	Klebsiella spp.	75	53	42		21			23	21	61	19	56		
	Enterobakter spp.														
	Proteus spp.														
	P.aeruginosa														
	A.baumannii														
3 (2006)	E.coli						33		25	56		8	45	1.5	
	Klebsiella spp.						0		0	0		0	0	0	
	Enterobakter spp.						60		40	40			50	0	
	Proteus spp.								34						
	P.aeruginosa														
	A.baumannii														
4 (2007)	E.coli	48							13	13			44		
	Klebsiella spp.														
	Enterobakter spp.														
	Proteus spp.														
	P.aeruginosa														
	A.baumannii														
5 (2008)	E.coli	55.8			20.6		8.8	5.2	15.4				52.6	0.4	
	Klebsiella spp.	72			27.4		29	12.2	44				57	0	
	Enterobakter spp.														
	Proteus spp.	32			2		2.6	4	9.7				52	0.5	
	P.aeruginosa	89			36.9		16.5	21.7	39				78	11.6	
	A.baumannii														

1: Banu B, Nuran Ö, Songül B, Fesem B, Emin B.Yatan ve ayakta hastalardan izole edilen üriner sistem enfeksiyonu etkeni gram negatif çomaklarda antibiyotiklere direnç ANKEM derg 2004;18 (3):137-140.

2: Pınar K. İdrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığı.Uzmanlık tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği.

3: Duygu M. Nonkomplike Üriner Enfeksiyonlu Hastalarda Fosfomisin-trometamol ve Siprofloksasinin Klinik Etkinliğinin Karşılaştırılması Uzmanlık tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği.

4: Erdiñ S. Konya İlinde üriner Sistem Enfeksiyonlarında Kullanılan Antibiyotiklere Karşı Direnç Gelişiminin Araştırılması. Doktora tezi. T.C. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji-toksikoloji (vet) Anabilim Dalı.

5: Mehmet M R. İdrar Kültürlerinde İzole Edilen Gram-negatif Çomaklarda Yıllara Göre Bakteri Direncinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği.

2.6.1. Nonspesifik Tedavi

2.6.1.1. Hidrasyon

İYE tedavisinde hidrasyon önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Fazla miktarda su tüketilmesi gerekliliği uzun yıllardır savunulmaktadır. Teorik olarak hidrasyon bakteri yoğunluğunun azalmasına, mesanenin hızlı boşalmasına, rezidüel idrarın en aza inmesine neden olmaktadır. Bunun yanında artmış sıvı alımının VUR'a yol açması, idrar çıkışındaki artış nedeniyle idrardaki antimikrobiyal ilaç konsantrasyonunun azalmasına sebep olması gibi dezavantajları da vardır (13,14,21). Hidrasyonun uygun antimikrobiyal tedavinin sonuçlarına katkıda bulunduğu dair yeterli kanıt yoktur (14).

2.6.2. Üriner Analjezikler

Dizüri antibakteriyel tedaviye çok hızlı yanıt verir, lokal anestetik gerektirmez. Ancak eşlik eden renal kolik durumunda, yan ağrısı ve dizürinin şiddetli olması durumunda analjezik önerilebilir (13,14).

2.6.3. Üriner Antiseptikler

Bu grup ilaçlar genel bir kural olarak vücutta fazla inaktive edilmeyip değişmeksizin böbreklerden çabuk itrah edilen ve dolayısıyla renal klerensleri düşük olan ilaçlardır. Bu grupta, nitrofuranlar (nitrofurantoin, furazolidin, nitrofurazon), metenamin, nalidiksik asit v.b. (nalidiksik asit, oksolinik asit) yer almaktadır (80).

2.6.3.1. Nitrofuranlar

Nitrofuranlar üriner antiseptikler içerisinde en yaygın kullanılan ajandır. İlk kez II. Dünya Savaşı sırasında savaş yaralarının bakımında kullanılan nitrofuranların çok

sayıda bileşdiği sentez edilmesine karşın, sadece nitrofurazon ile nitrofurantoin klinikte kullanılmaktadır (81).

Nitrofuranlar DNA ve RNA sentezinde yer alan bakteriyel enzimleri, karbonhidrat metabolizması ile diğer metabolik enzim proteinlerini inhibe ederek etkili olmaktadır (82).

Nitrofurantoin en sık, komplike olmayan sistit tedavisinde kullanılmaktadır (82,83). Özellikle son yıllarda E.coli'nin trimetoprim-sülfametoksazole (TMP-SMZ) karşı direnç oranlarındaki artış nedeniyle, nitrofurantoin (7 günlük rejim) komplike olmayan sistit olgularında iyi bir alternatif oluşturmaktadır. Nitrofurantoin, Escherichia coli ve enterokokların bir çok suşuna karşı etkilidir (82,83,84). Tekrarlayan ataklarda profilaktik kullanımı da yaygındır (82). Klinik çalışmalar ile edinilen bilgiler ve günlük kullanım ile edinilen deneyimler nitrofurantoinin oldukça iyi tolere edilebilen bir ajan olduğunu ortaya koymuştur. Gebelikte asemptomatik bakteriüri tedavisinde de ilk seçeneklerden biridir. Tedavide nitrofuranların 3-7 gün süreyle günde 2 kez 100 mg dozajı yeterli olmaktadır (82). Gebe kadınlarda da β -laktam antibiyotikler gibi 5-7 gün kullanılabilir (81,82). İYE olan gebe kadının tedavisinde sık kullanılır. Plasentayı geçtiği için glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan fetusta hemolize neden olabilir (82). Gebeliği sırasında nitrofurantoin tedavisi alan hastaların, G6PD eksikliği olan bebeklerinin sağlıklı olarak dünyaya geldiği bildirilmiş (82). En sık görülen yan etkileri; bulantı (%8), baş ağrısı (%6), geğirme (%1.5)'dir. Diyare, halsizlik, kaşıntı, alopesi ve ateş ise sıklığı % 1'in altında görülen diğer yan etkilerdir (81,82). Nitrofurantoinin % 90'ı renal yolla atılır ve idrar konsantrasyonu çok yüksektir. Renal fonksiyonu bozuk hastalarda tercih edilmemelidir (80-82).

2.6.3.2. Metenamin

1895 yılından beri üriner antiseptik olarak kullanılan bir ajandır. Uygun pH düzeylerinde formaldehid ve amonyak oluşturmak amacıyla hidrolize olabilen

metenamin; ekonomik, kolaylıkla tolere edilebilen ve gastrointestinal flora üzerine minimal etkiye sahip bir ilaçtır.

Formaldehid aktif ajanı olup protein denatürasyonu yoluyla etkili olmakta, düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik, yüksek konsantrasyonlarda bakterisid etki göstermektedir. Formaldehide karşı tanımlanmış direnç yoktur. Metenamin mandelat ya da metanamin hippurat formları mevcuttur; günde 2 kez 1 g dozunda kullanılır, maksimum dozu günlük 4 g'dır. Piyelonefrit tedavisinde kullanılması önerilmez. Yan etkileri az olup, gastrik irritasyon, bulantı ve kusma en sık rastlanandır (82)

2.6.3.3. Fosfomisin trometamin

İlk kez 1969 yılında İspanya'da *Streptomyces* kültürlerinden elde edilen ve önceleri fosfonomisin olarak adlandırılan fosfomisin trometamol, uzun yıllardır başta İYE olmak üzere çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmasına rağmen dünyada *Escherichia coli* suşlarındaki direnç insidansının son derece düşük kaldığı (yaklaşık %1) nadir antibiyotiklerden biri olma özelliğini taşımaktadır (85).

Fosfomisin; sitoplazmik bir enzim olan ve peptidoglikan sentezinin ilk basamağını oluşturan pirüvil transferazı inhibe ederek etkisini gösterir. Oral alımını takiben hızlı bir biçimde absorbe olur ve idrarla değişmeden atılır. 24-48 saat süreyle bakterisid etki gösterebilmektedir (85).

Geçmişte İYE'de semptomları olanlara rutin olarak 7-10 günlük tedavi önerilmekteydi. Ancak son yıllarda, alt üriner sistem enfeksiyonu olan kadınların sadece yüzeysel mukozal enfeksiyonu olduğu ve tek doz antimikrobiyal ajan gibi daha kısa süreli tedavi süreçleri ile tedavi edilebileceği anlaşıldı. Bazı ajanlarla tek doz tedavi 12-24 saate kadar uzayabilen yüksek idrar konsantrasyonları sağlayabilir ve mesanede toplandığı zaman enfeksiyonu ortadan kaldırabilir (86). Son iki dekatta fosfomisin ile yapılan klinik çalışmalar, bu yeni yaklaşımın desteklenmesinde önemli rol oynamıştır. Duyarlı suşlarla gelişen kadınlardaki komplike olmayan İYE'nin tedavisinde tek doz (3 g) olarak kullanılmaktadır (86,87). Gebelikte alt İYE

tedavisinde önerilen FDA onaylı kategori B'de yer alan antimikrobiyaller penisilinler, oral sefalosporinler ve fosfomisin trometamol'dür. Gebe kadınlarda alt İYE için 3-5-7 günlük tedavilerin, tek-doza tedaviye üstünlüğü gösterilmemiştir (88).

İlerlemiş böbrek yetmezliğinin fosfomisinin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkilediği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada 3 g oral tek doz uygulamasından sonraki ortalama idrar fosfomisin konsantrasyonu ilk 24 saatte, normal böbrek fonksiyonları olan hastalarinkinden düşüktür ancak 48-60. saatlerde eşit bulunmuştur. Fosfomisin, kreatinin klerensi 10 ml/dakika'nın altında olan ciddi böbrek yetmezliği bulunan kişilerde ve aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır (85-87).

Tek doz tedavinin avantajları; maliyetinin daha düşük olması, hasta uyumunun artması, yan etkilerin azlığı ve muhtemelen bağırsak, uriner veya vajinal florada dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışındaki azalmadır (85). Çeşitli çalışmalarda, tek doz fosfomisin trometamin ile 3-5-7-10 günlük sürelerde kullanılan beta-laktamlar, florokinolonlar, nitrofurantoin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ) ve pipemidik asidin etkinliği karşılaştırılmış; tedavi sonucunda mikrobiyolojik etkinlik açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Ancak 3-6 hafta sonra tekrar edilen idrar kültürlerinde fosfomisin trometaminin diğer gruplara göre daha yüksek mikrobiyolojik kür sağladığı ortaya çıkmış ve bu ajanın komplike olmamış alt İYE'de oral yolla tek doz kullanılabileceği belirlenmiştir (85-88).

Fosfomisin kullanımına bağlı yan etkiler oldukça düşük oranda ve hafif olarak ortaya çıkmaktadır. Esas olarak gastrointestinal sistem, daha nadir olarak deri ve deri altı dokulara ait yan etkiler görülmüştür. En sık görülen yan etki, öncelikle ishal (%4) olmak üzere geçici bulantı (%2.2) ve epigastrik/abdominal ağrının (%1.3) eşlik ettiği hafif, kendini sınırlayan, iyi tolere edilebilen gastrointestinal rahatsızlıklardır. Diğer az izlenen yan etkiler, baş ağrısı, baş dönmesi, güçsüzlük, deride kızarıklık, cilt döküntüsü ve vajinittir (85). Hastaların transaminaz değerlerinde geçici bir artış olabilir. Yan etkiler, herhangi bir özgün tedaviyi gerektirmeden ilaç kesildikten 1-2 gün içinde geçmektedir (85,86). Fosfomisinin daha ciddi yan etkileri ise oldukça nadirdir. Bunlar arasında anjiyoödem, aplastik anemi, astım alevlenmesi, kolestatik

sarılık, hepatik nekroz ve toksik megakolon sayılabilir. Bir hastada gelişen tek taraflı optik nörit, fosfomisin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (80,85,86).

2.6.3.4. Yaban Mersini Suyu

Yaban mersini suyu özellikle İYE'nin profilaksisinde kullanılmaktadır. Üropatojenlerin üroepitelyal hücrelere adheransını azaltmak süretiyle etkili olmaktadır. Günlük 300ml yaban mersini suyu bakteriüri ve piyüriyi anlamlı bir biçimde azaltmaktadır. Yaban mersini suyu yanısıra tabletlerinin de İYE'nin profilaksisinde etkili olduğu ve daha az maliyet getirdiği bildirilmektedir (89).

2.6.4. Antimikrobiyal Tedavi

Uygun antimikrobiyal tedavi için hastanın durumunun (septomatik veya asemptomatik), üriner sistemin durumunun (komplike, komplike olmayan), enfeksiyon paterninin (izole, rekürren, çözümlenmemiş) ve enfeksiyon sahasının (sistit, piyelonefrit), daha önceki ÜSE atağının, daha önceden kullanılmış aolan antibiyotepi tipi ve süresinin, antimikrobiyal ajanın etki spektrumunun, direnç paterninin, yan etkilerin ve farmakokinetik özelliklerin bilinmesi gerekmektedir. İYE tedavisindeki ideal antimikrobiyal ajanlar primer olarak üriner yolla atılmalı ve üriner ilaç seviyeleri yüksek olmalıdır. Bunlara ilaveten bağırsak ve perine florasını bozmamalı, kadın hastalarda vajinal konsantrasyonları ile erkeklerde prostat doku konsantrasyonları yüksek olmalıdır (13,45).

Bütün bunların yanında ampirik tedavinin planlanmasında asıl basamağı; bölgesel direnç oranlarının bilinmesi oluşturmaktadır. Örneğin TMP-SMX kullanımı, ampirik tedavide önerilirken; ülkemiz gibi bu ajana direnç oranlarının >%20 olduğu ülkelerde ampirik tedavide kullanımı önerilmez (46).

2.6.4.1. Akut Komplike Olmayan sistit (Kadınlarda)

Akut sistitli kadınlarda idrar kültürü yapılmadan kısa süreli ampirik antibiyotik tedavisi önerilir.

TM-SMZ (160/800 mg 2x1) ile 3 günlük tedavi akut sistit olgularında standart tedavi olarak bildirilmiştir. Toplumda TMP-SMZ direncinin %20 üzerinde olduğu durumlarda bu antibiyotiğin ampirik tedavide seçilmemesi önerilir (46,51). Bazı ülkelerde Trimetoprim (2x100 mg/gün) ile 3 günlük tedavinin etkinliği TMP-SMX ile eşdeğer bulunduğundan ampirik tedavi seçeneklerinden biri olarak kullanılmaktadır (46).

Nitrofurantoin benzer etkiyi göstermekle birlikte eradikasyonda diğer antimikrobiyallere oranla düşük etkiye sahiptir. 3 günlük tedavide eradikasyonda etkisi TMP-SMZ den düşük bulunmuştur (51). Ampirik tedavide 2x100 mg dozunda 5 gün süreyle kullanılması önerilir (46).

İdrarda oldukça yüksek konsantrasyonlara ulaşır ancak yüksek serum konsantrasyonuna ulaşmadığından piyelonefrit tedavisinde önerilmez (46,51)

Fosfomisin trometamol akut komplike olmayan sistitin ampirik tedavisinde etkin bir ajan olarak önerilir (46). Ancak tek doz fosfomisinle yan etki oranı yüksek bulunmuştur (88). Ayrıca tek doz 3 g tedavi eradikasyonda diğer standart kısa süreli rejimlere kıyasla daha az etkin bulunmuştur (46,51).

Pivmesillinam (2x400 mg) ile 3-7 günlük tedavi onaylı olduğu ülkelerde (Avrupa'da onay almış ancak Kuzey Amerika'da onayı yok) kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda direnç ve yan etki oranlarının düşük olduğu gösterilmiş ancak diğer rejimlere kıyasla daha az etkin bulunmuştur (46).

Florokinolonlar (Ciprofloksasin, Ofloksasin, levofloksasin) ile 3 günlük tedavi komplike olmamış sistitte yüksek etkinliğe sahiptir ancak yan etki ve direnç potansiyellerinin diğer ajanlara kıyasla daha yüksek olması ve akut sistitten daha önemli kullanım alanlarının bulunması nedeniyle alternatif tedavi seçenekleri olarak değerlendirilirler (46).

Amoksisilin-klavulonat, Sefdinir, Sefaklor ve Sefpodoksim gibi betalaktam ajanlar diğer tedavi seçeneklerinin verilemediği hastalarda kullanılabilir (46). Ancak kısa süreli tedavide diğer ajanlara üstünlükleri gösterilememiş ve direnç oranları ve yan etki potansiyellerindeki artış nedeniyle seçilmiş vakalarda, dikkatli kullanılmaları önerilir (46,90).

Amoksisilin ve Ampisilin, yüksek direnç oranları ve düşük etkinlik nedeniyle akut sistitin ampirik tedavisinde kullanılmamalıdır (46).

2.6.4.2. Akut Komplike Olmayan Piyelonefrit (Kadınlarda)

Piyelonefrit olduğu düşünülen hastalarda tedavi başlanmadan idrar kültürü mutlaka çalışılmalı ve başlanan ampirik antimikrobiyal tedavi kültür sonuçlarına göre modifiye edilmelidir (9,53).

Genç, sağlıklı, gebe olmayan kadın hastada akut piyelonefrit tablosunda 14 gün antimikrobiyal tedavi uygundur. Hafif veya orta şiddetli olgularda güçlü antimikrobiyaller ile 7 güne kadar tedavi yeterli olabilir (46,51).

Hafif şiddetli olgularda, hastaneye yatış ihtiyacı yok ve bölgede florokinolon direnci %10'un altında ise, oral kinolonla tedavi uygulanabilir (46,51,90).

Ampirik tedavide; ilk gün iv uzun etkili üçüncü kuşak sefalosporin (örn. Seftriakson) veya aminoglikozid verilen hastalarda tedaviye oral tek doz florokinolonla (ciprofloksasin 1000 mg/gün-7 gün veya levofloksasin 750 mg/gün-5 gün) devam edilebilir (46).

Oral TMP-SMX (160/800 mg, 2x1) ile 14 günlük tedavi, üropatojenin duyarlı olduğu biliniyor ise kullanılabilir. Duyarlılık sonuçları bilinmeden kullanılacaksa başlangıç tedavisinin uzun etkili üçüncü kuşak sefalosporin (örn. Seftriakson) veya aminoglikozid ile iv olarak verilmesi önerilir (46).

Oral beta-laktam ajanlar, piyelonefrit tedavisinde diğ er ajanlara kıyasla daha az etkin bulunmuştur. Oral beta-laktam ile tedavi verilmesi planlanmış ise başlangıçta tek doz iv seftriakson veya aminoglikozid verilmesi önerilir (46).

Şiddetli enfeksiyonu olan vakalar hastaneye yatırılmalı ve şiddetli veya komplike piyelonefriti olanlarda parenteral tedavi başlanmalıdır (46,51,90). Hastanın semptomlarının düzelmesi, ateşin düşmesi durumunda 48- 72 saat sonra oral tedaviye geçilebilir (46,51).

Tedavi süresinin komplike olmayanlarda 10- 14 gün, komplike olanlarda en az 14 gün olması önerilir (45,46,90).

Tedavide parenteral kinolon veya aminoglikozid tek başına veya ampisilinle birlikte kullanılabilir. Hastaneye yatırılan ve iv tedavi planlanan hastalarda 3. tedavi seçeneği, üçüncü kuşak sefalosporindir. Ampirik piyelonefrit tedavisinde bu üç ajanın birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir, antimikrobiyal ajan seçimi lokal duyarlılık verilerine göre yapılmalıdır (46). Eğer ön planda gram pozitif koklar düşünülür ise ampisilin/sulbaktam tek başına ya da aminoglikozidle kombinasyonu önerilir (51,90).

İYE’de özellikle beta-laktam ve trimetoprim-sulfametaksazole karşı bilinen direncin yanısıra kinolonlara da giderek artan direnç gözlenmektedir. Kinolonlar tedavide ilk seçenek olmakla birlikte kinolon direnci yönünden hastalar yakından izlenmelidir.

İYE tedavisinde kullanılan kinolonlar en sık siprofloksasin, diğ erleri ofloksasin, norfloksasin (oral yolla ve komplike olmayan İYE tedavisinde), enoksasin ve levofloksasindir. Ayrıca ampisilinle karşılaştırmada ampisilin direnci daha yüksek ve nüks oranları ampisilinle daha fazladır (46).

2.6.4.3. Kadınlarda Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Erkeklerde İYE

Kadınlarda İYE tanısı kesinleştirilirken komplike edici faktörler mutlaka sorgulanmalı, Tablo 1 (sf.3)'de anlatılan komplike edici faktörlerin varlığında tedavi öncesi idrar kültürü istenmeli ve ampirik tedavi buna göre planlanmalıdır (91).

Erkeklerde ortaya çıkan tüm idrar yolu enfeksiyonları komplike kabul edilir.

Komplike enfeksiyonlarda; tedavide ilk prensip, enfeksiyona neden olan yapısal veya anatomik bozuklukların ortadan kaldırılmasıdır (91).

Komplike İYE'de etkenlerde direnç oranları genellikle yüksek olduğundan ampirik başlanacak antibiyotiklerin dirençli mikroorganizmalara etkili olması gerekmektedir (45,91).

Ampirik tedavinin 48-72. saatinde idrar kültürü ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre tedavi gözden geçirilmeli ve gerekiyorsa modifiye edilmelidir.

Komplike enfeksiyonlarda tedavi süresi 7-14 gündür, gerekli durumlarda 21 güne kadar uzatılabilir, ağır seyirli, ürosepsis riski olan hastalar hospitalize edilmeli ve ampirik tedavi, *P.aeruginosa* veya enterekokları kapsmalıdır (13,14,45,91). Özellikle nazokomiyal enfeksiyon söz konusu ise hastanenin duyarlılık paternine göre tedavi seçilmelidir. Tedavi sonlandırıldıktan sonra enfeksiyon yinleme riski yüksek olmasına rağmen tedavi sonunda asemptomatik olan olgularda, idrar kültürü ile bakteriyolojik kürün gösterilmesi maliyet etkinlik açısından önerilmez (13,91).

Antibimikrobiyal tedavide, ilk tercih geniş spektrumlu, hem idrara hem de ürogenital dokularda yüksek konsantrasyona ulaşan florokinolonlardır. Alternatif olarak, aminopenisilinlerin beta-laktamaz ile kombinasyonları, sefalosporinler, aminoglikozidlerin kullanımı önerilir (91).

TMP-SMX yüksek direnç oranları nedeniyle komplike İYE'nin ampirik tedavisinde uygun bir ajan değildir, kullanımı önerilmez (45,91).

İlk tedavi başarısızsa ya da klinik olarak ağır bir enfeksiyon ilk kez tedavi edilecekse; *Pseudomonas spp.*'ye de etkili daha geniş spektrumlu bir antibiyotik tercih edilmelidir. İlk terapi olarak kullanılmamışsa; florokinolon verilebilir. Florokinolon kullanılmış veya bölgesel florokinolon direncinin yüksek olduğu durumlarda, Piperasilin + beta laktamaz inh., üçüncü kuşak sefalosporinler, karbapenemler, aminoglikozid ile kombinasyonları önerilen tedavi seçenekleridir (91).

Tablo 7. Komplike İYE’de ampirik antibiyotik tedavisi

Başlangıç tedavisi	Başarısız başlangıç tedavisi sonrası/ ciddi olguda tedavi	Ampirik tedavide önerilmeyenler
Florokinolonlar	Florokinolonlar (başlangıç tdv. de kullanılmadıysa)	Aminopenisilinler, Amoksisislin, Ampisilin
Aminopenisilin+beta-laktamaz inh.	Piperasilin+beta-laktamaz inh.	TMP-SMX
Sefalosporinler 2.kuşak-Sefuroksim aksetil 3.kuşak-Sefotaksim, Seftriakson	Sefalosporinler 3.kuşak-Seftazidim	Fosfomisin
Aminoglikozid	Karbapenemler İmipenem, Meropenem, Ertapenem	
Kombinasyon tedavisi	Aminoglikozid+beta-laktamaz inh. Aminoglikozid+Florokinolon	

2.6.4.4. Aseptomatik Bakteriüri

Aseptomatik bakteriüri hastaların büyük çoğunluğunu, kadınlar (özellikle diyabetik) ve yaşlılar oluşturmaktadır.

Gebelikte aseptomatik bakteriürisi olan kadınlarda piyelonefrit gelişme riski, 20-30 kat artmıştır. Ayrıca bu kadınlarda erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinin de yüksek olması nedeniyle Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tüm gebelerin aseptomatik bakteriüri açısından taranmasını ve pozitif saptananlara eradikasyon tedavisinin verilmesini önermektedir.

Asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmesi gereken bir diğer grup hasta, ürolojik girişim planlanan hastalardır. Bu hastalarda tedavinin girişimden 12 saat gibi kısa bir süre önce başlanması ve girişim sırasında bakteriüri seviyesini azaltarak bakteriyemi insidansının azaltılması önemlidir.

Böbrek transplantasyonu planlanan veya nötropenik hastalar, obstrüktif üropatisi olan hastalar da asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmesi gereken hasta gruplarıdır.

Bu dört hasta grubu dışında; yan etki, artan tedavi maliyetleri, direnç oranlarında artışa sebep olacağı için asemptomatik bakteriürisi olan hastalara tedavi verilmesi önerilmez (11,13,14).

2.6.4.5. Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonları

2.6.4.5.1. Relaps

Relapslarda, uzun süreli tedaviye ihtiyaç vardır. 7- 10 günlük kısa süreli tedaviden sonra relaps görülen hastalarda tedavi süresi iki hafta olmalıdır. İki haftalık tedaviden sonra relaps görülen hastalarda radyolojik incelemeler sonucu cerrahi olarak düzeltebilecek bir lezyon bulunamazsa tedavi 6 hafta sürdürülmelidir (13). Erkeklerde öncelikle kronik prostatit ekarte edilmelidir (14).

Şikayetleri devam eden, ilerleyici renal hasar riski yüksek olan seçilmiş bazı hastalarda ve çocuklarda dört hafta veya daha uzun süreli tedaviler gerekebilir. Amoksisilin, sefalekssin, TMP-SMX, nitrofurantoin ve siprofloksasin bu durumda kullanılabilir ajanlardır. İlk hafta mutad dozda, sonraki haftalar yarı dozda kullanılmaları önerilir. Supresyon tedavisi kesildikten sonra yine relaps gözlenmesi durumunda; farklı bir ajanla daha uzun süreli tedavi planlanmalıdır (13,14).

2.6.4.5.2. Reenfeksiyon

Renfeksiyonlu hastalar iki gruba ayrılır. Birinci gruptaki hastalarda sık reenfeksiyon görülmez, yılda 2 veya 3 defa reenfeksiyon oluşur. İkinci grupta ise sık reenfeksiyon meydana gelir. Bu hastalarda kısa bir antimikrobiyal tedaviden sonra reenfeksiyon olmaktadır. Alt İYE olan semptomlu kadınlarda kısa süreli tedavi uygulanabilir. Semptomları olan bu hastalar kısa süreli, kendilerinin uyguladıkları tedavi ile profilaksi yapabilirler.

Sık reenfeksiyonu olan kadınların bazılarında reenfeksiyon cinsel temas ile ilişkilidir. Bu hastalarda koitus sonrası enfeksiyon gelişimini önlemek için tek doz profilaktik tedavi önerilmektedir. (örn: tek doz trimetoprim/sulfametoksazol tb, 100 mg nitrofurantoin veya 500 mg siprofloksasin gibi) (13,14).

Cinsel temasla ilişkisi olayan ve sık tekrarlayan reenfeksiyonlarda, uzun süreli profilaksi planlanmalıdır. Bu amaçla TMP-SMZ, trimetoprim, nitrofurantoin, norfloksasin kullanımı önerilmektedir. Günde tek doz 50-100mg nitrofurantoin veya TMP-SMZ 150-200mg yatmadan önce önerilebilir ve hasta aylık idrar kültürü ile takip edilir (14,51).

2.6.4.6. Özel Hasta Gruplarında İYE

2.4.4.6.1. Gebelerde İYE

Gebelik sırasında üriner sistemde üreterlerin dilatasyonu, üretral peristaltizmde ve mesane tonusunda azalma ve üriner staz nedeniyle İYE'nin görülme sıklığı artar. İYE'nin seyri asemptomatik bakteriüriden akut pyelonefrite kadar değişir.

Gebeler mutlaka birinci tremesterde bakteriüri açısından taranmalı ve gerekirse tedavi verilmelidir (51,92).

Gebelerde İYE'de etken mikroorganizmalar normal konakta enfeksiyonla benzerdir. En sık etken *E. coli*, diğer gram negatif bakteriler ve enterokoklar da diğer sık saptanan etkenlerdir. Gebelerde önemli bir bakteri grubu *B grubu streptokoklar*dır (14,51,92).

Gebelerde tedavide ilaç seçimi önemlidir. Amoksisilin, amoksisilin/klavulanik asid, sefalosporinler, fosfomisin güvenle kullanılabilir iken; aminoglikozidler işitme siniri üzerine etkisi, kinolonlar kıkırdak gelişimine etkileri nedenleri ile tüm gebelik süresince, TMP-SMZ ise nöral tüp gelişimini engelleyebileceği için ilk trimesterde ve kern ikterus riski nedenleri ile üçüncü trimesterde kullanılmamalıdır. Nitrofurantoin yeni doğanlarda G6PD eksikliğine bağlı hemoliz yapabilir (92).

Tedavi süresi sistitte ve asemptomatik bakteriüride 3-7 gün iken, akut piyelonefritte 10-14 gün kadardır. Bakteriyemi varlığında tedavi parenteral önerilir, hafif şiddetli enfeksiyonda oral tedavi verilebilir. Tedavi sonrası eradikasyonu göstermek için 1-2 hafta içerisinde idrar kültürü alınmalıdır (51).

2.6.4.6.2. Nötropenik Hastalarda İYE

Nötropenik hastalarda İYE insidansı kateter uygulaması gibi, uygulanan invazif girişimler nedeni ile artar. Üstelik bu hastalarda dizüri gibi tipik semptomlar ve piyüri görülmeyebilir. Nötropenik hastada asemptomatik ve semptomatik tüm İYE'ler tedavi edilmelidir (13,51).

2.6.4.6.3. Diyabetik Hastalarda İYE

Diyabetik kadınlarda asemptomatik bakteriüri sık (diyabetik erkeklerde değil). Yetersiz glisemik kontrolün bakteriüri riskini arttırdığı gösterilmemiştir. Diyabet, asendan yoldan kaynaklanan enterobacteriaceae grubunun neden olduğu enfeksiyonla ilişkili akut piyelonefrit riskini artırır. Diyabetik hastalarda özellikle *Klebsiella spp.*'ye bağlı İYE sık görülür. Bu hastalarda akut piyelonefrit ile ilişkili olarak papiller nekroz ve renal parankimal hasar sık ortaya çıkar (53,93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ankara'da birinci basamak sağlık hizmeti verilen üç ayrı merkeze Mayıs 2010- Mayıs 2011 tarihleri arasında idrar yolu enfeksiyonu (İYE) şikayetleri ile başvuran ve kültür alınmaksızın ampirik tedavi başlanan 120 hastaya ait idrar örnekleri değerlendirmeye alınmıştır.

İYE düşünülerek tedavi başlanan hastaların onamları alınarak demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, antibiyotik kullanım öyküleri, önceden geçirilmiş İYE atakları ve dirence sebep olabilecek diğer faktörler kayıt altına alınmış, İYE semptomları ile başvuran hastalarda; başlanan ampirik tedavilere müdahale edilmeksizin hastaların izni dahilinde alınan idrar örneklerinden kültür yapılmıştır.

İdrar örnekleri istenen hastalardan ön temizlik sonrası alınan orta akım idrarları, kanlı agar ve EMB besiyerlerine standart 0.01 mL'lik öze kullanılarak ekim yapıldı. Ayrıca piüri ve bakteriüriyi saptamak amacıyla idrar örneği 2000 devirde 5 dk. santrifüj edildikten sonra elde edilen sediment x40 büyütmede incelendi.

Ekim yapılan besiyerleri 37 °C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası üreme tespit edilen besiyerlerindeki koloni sayıları hesaplandı. Koloni morfolojileri incelenerek gerekli işlemler sonrası mikroorganizmalar tanımlandı. >2 farklı mikroorganizma üremesi olan ve < 10³ kob (koloni oluşturan birim)/ml üreme tesbit edilen idrar örnekleri kontaminasyon olarak değerlendirildi ve mikroorganizma tanımlanması işlemleri ve antibiyotik duyarlılık testleri çalışılmadı. Mikroorganizma tanımlaması için; gram-pozitif morfolojideki mikroorganizmalar için; katalaz ve koagülaz testleri yapıldı, Gram-negatif morfolojideki mikroorganizmalar için TSI (Triple Sugar Iron) ve Üre agar besiyerlerine ekim yapıldı. 24 saat sonunda laktoz-glukoz fermentasyonları, sitrat kullanımı, hareket, üre hidrolizi, indol reaksiyonları açısından inceleme yapılarak mikroorganizmalar isimlendirildi. Mantar morfolojisinde üreme tesbit edilen idrar örneklerinde direkt mikroskopi ve boyama sonrası germ-tüp çalışılarak Candida tiplendirmesi yapıldı.

İzole edilen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler dışında gerekli hallerde API ZONE (Bio Meriux) sistemleri ile tanımlandı.

Antibiyotik duyarlılık testleri (ADT) CLSI kurallarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı. 10^3 kob/ mL den fazla üreme olan idrar örneklerinden ADT çalışıldı, Amoksisilin-klavulanat, sefazolin, sefotaksim, sefoperazon/sulbaktam, seftazidim, amikasin, gentamisin, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, nitrofurantoin, fosfomisin, imipenem-cilastatin, meropenem ve piperasilin/tazobaktam için diskler kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık deneyleri için Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemine göre Mueller-Hinton besiyeri kullanıldı. Besiyeri 4 mm kalınlığında 120 mm'lik petrilerde hazırlandı. Besiyeri ekimden önce 20 dakika oda ısısında bekletildi. Bakteri süspansiyonu 0,5 Mc Farland bulanıklığında hazırlanarak, ısıtılmış steril eküvyon ile besiyeri üzerine homojen dağılım sağlayacak şekilde ekimi yapıldı. Antibiyotik diskleri aralarında en az 2 cm uzaklık olacak şekilde yerleştirildi. 37 °C'de 18- 24 saat inkübasyondan sonra, zon çapları ölçülerek duyarlılık belirlendi ve mm olarak kaydedildi.

3.1. TEDAVİ MALİYETLERİNİN HESAPLANMASI

Hastalara ampirik başlanan tedavilerin maliyetleri günlük ve haftalık olarak ayrı ayrı 2011 fiyatları üzerinden hesaplandı. İdrar kültür maliyetleri için SUT (Sağlık uygulama tebliği) rakamları baz alınarak hesaplama yapıldı. İdrar kültüründe üreme olanlarda ADT ve mikroorganizma tanımlanması maliyete dahil edildi.

Hastaların tedavi maliyetleri kültür yapıldığı ve yapılmadığı varsayılarak her iki durum için ayrı ayrı hesaplandı.

Kültür sonuçlarında üreyen mikroorganizmanın başlanan ampirik tedaviye dirençli olduğu durumda uygun tedaviye geçiş için geçen sürede semptomların süreceği ve/veya kötüleşeceği göz önüne alınarak hastanın hastaneye yatırılması gerekebileceği için yatış masrafları da hesaplamalara dahil edildi.

3.1.1. Tedavi Maliyetlerinin Hesaplanmasında Kullanılan Parametreler

1. Ampirik başlanan ilk tedavinin günlük maliyeti
2. Ampirik başlanan ilk tedavinin 2 günlük maliyeti
3. Ampirik başlanan ilk tedavinin 5 günlük maliyeti
4. Ampirik başlanan ilk tedavinin haftalık maliyeti
5. Tekrar hekime başvurunun ortalama maliyeti
6. Tekrar hekime başvuruda TİT maliyeti
7. İdrar kültür maliyeti
8. Bakteri tanımlama ve ADT maliyeti
9. Günlük yatış maliyeti
10. 5 günlük yatış maliyeti
11. İM enjeksiyon maliyeti
12. İV enjeksiyon maliyeti
13. Uygun tedaviye geçişte kullanılan oral ajanın ortalama maliyeti
14. Uygun tedaviye geçişte kullanılan iv ajanın ortalama maliyeti

M1: Beş günlük antibiyotik tedavi maliyeti; kültür yapılmamış olan hastalarda, etken mikroorganizmanın başlanan ampirik tedaviye duyarlı olduğu kabul edilerek hesaplanan maliyet.

M2a: Beş günlük tedavi maliyeti + idrar kültürü, bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testi (ADT) maliyeti; kültür yapılmış olan hastalarda, etken mikroorganizmanın başlanan ampirik tedaviye duyarlı olduğu durumda tedaviye aynı ajanla devam edildiği kabul edilerek hesaplanan maliyet.

M2b: Beş günlük tedavi maliyeti + idrar kültürü, bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testi (ADT) maliyeti; kültür yapılmış olan hastalarda, etken mikroorganizmanın başlanan ampirik tedaviye duyarlı olduğu durumda kültür sonucuna göre daha ucuz ve dar spektrumlu bir ajanla tedaviye devam edildiği kabul edilerek hesaplanan maliyet.

M3a: Yedi günlük tedavi maliyeti + 2. kez hekime başvuru + TİT + idrar kültürü, bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testi (ADT) + kültür sonucuna göre başlanan 2. tedavinin 5 günlük maliyeti; başlangıçta idrar kültürü yapılmamış olan hastada 5 günlük tedavi sonrası şikayetlerin geçmemesi nedeniyle tekrar hekime başvurulması, 2. başvuruda TİT, idrar kültürü yapıp sonuç çıkana kadar tedavinin uzatılarak kültür sonucuna göre oral tedavinin yeniden planlandığı kabul edilerek hesaplanan maliyet.

M3b: Yedi günlük tedavi maliyeti + 2. kez hekime başvuru + TİT + idrar kültürü, bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testi (ADT) + kültür sonucuna göre başlanan 2. tedavinin 5 günlük maliyeti + 5 günlük yatış ve iv infüzyon maliyetleri; başlangıçta idrar kültürü yapılmamış olan hastada 5 günlük tedavi sonrası şikayetlerin geçmemesi nedeniyle tekrar hekime başvurulması, 2. başvuruda TİT, idrar kültürü yapıp sonuç çıkana kadar tedavinin uzatılarak kültür sonucuna göre hastanın hastaneye yatırılarak tedavi edildiği kabul edilerek hesaplanan maliyet.

M4: İki günlük tedavi maliyeti + idrar kültürü, bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testi (ADT) maliyeti + kültür sonucuna göre başlanan tedavinin 5 günlük maliyeti; ampirik tedavi başlanmadan idrar kültürü alınan hastalarda, etken mikroorganizmanın başlanan ampirik tedaviye dirençli olduğu durumda tedavinin 48. saatinde kültür sonucuna göre modifiye edilen tedavinin toplam maliyeti.

M5: Beş günlük tedavi maliyeti; kültür yapılmış ve kültürde üreme olmamış hastalarda kültür yapılmadığı varsayılarak aldıkları 5 günlük tedavinin maliyeti.

Uygun tedavilere geçişte maliyetler hesaplanırken oral ajanlardan; kinolon grubundan siprofloksasin, üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefiksim ve üriner antiseptiklerden nitrofurantoin, intravenöz ajanlardan seftriakson, piperasilin-tazobaktam ve imipenem tedavilerinin günlük maliyetlerinin ortalamaları alındı.

İkinci kez hekime başvuru maliyeti için birinci basamakta idrar kültürü yapma olanağı bulunmayan merkezlerde hastanın sevk edilebileceği göz önüne alınarak her iki kurumun muayene ücretlerinin ortalaması alındı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 15.0 programında yapıldı. Gruplar arasında yüzde karşılaştırılırken kıkare testi kullanıldı ve sayı (%) şeklinde tanımlayıcı istatistikler verildi. Bağımlı gruplarda ortalama karşılaştırılırken dağılım normal olmadığı için wilcoxon testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler median (min-maks) şeklinde verildi.

4. BULGULAR

Ankara'da birinci basamak sağlık hizmeti verilen üç ayrı merkeze Mayıs 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında idrar yolu enfeksiyonu (İYE) şikayetleri ile başvuran 120 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların 7'si (%5.4) erkek ve 113'ü (%94.2) kadın, değerlendirmeye alınan hastaların ortalama yaşı 42.2 idi.

Hastalarda en sık başvuru sebebi dizüri ve pollaküri idi.

Tablo 8. İYE düşünülerek ampirik tedavi başlanan hastaların doktora başvurma nedenleri

Semptom	Var (%)	Yok (%)
Dizüri	85	15
Pollaküri	52.5	47.5
Yan ağrısı	48.3	51.7
Ateş	20.8	79.2
İdrara sıkışma hissi (urgency)	17.5	82.5
Hematüri	7.5	92.5

Semptomların ortalama başlama süresi 6.5 gün olarak hesaplandı.

Kadın hastaların % 68.3'ü evli, %4.2'si gebe ve % 33.3'ü postmenopozal dönemde idi.

Tüm hastaların %73'ünde daha önce geçirilmiş İYE öyküsü mevcut, bir önceki İYE atağı ile çalışma sırasında mevcut olan İYE arasında geçen ortalama zaman 39.5 hafta olarak hesaplandı.

Bir önceki İYE atağında antibiyoterapi alan hastalarda en sık kullanılan ilk üç antibiyotiğin sırasıyla; kinolonlar, 2. ve 3. kuşak sefalosporinler ve betalaktam-laktamaz inhibitörleri olduğu görüldü. Bir önceki İYE atağında ortalama antibiyotik kullanım süreleri 1 hafta idi.

Hastaların %29.2'sinde İYE dışında bir sebeple antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu, en sık sebep ÜSYE ve en sık kullanılan antibiyotikler Amoksisislin-klavulonat idi. İYE dışında bir sebeple antibiyotik kullanımı ile İYE arasında geçen ortalama zaman 6,7 hafta olarak hesaplandı. İYE dışında bir sebeple antibiyotik kullanım öyküsü ile incelenen antibiyotiklerden herhangi birine direnç gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

120 hastanın idrar kültür sonuçlarına bakıldığında; hastaların %35'inde idrar kültürlerinde üreme olmadı, %15.8'i kontaminasyonla uyumlu olduğundan ADT çalışılmadı, hastaların %49.2'sinde üreme tesbit edildi. Üreme tespit edilen tüm mikroorganizmaların %74.6'sı ampirik olarak başlanan antibiyotiğe duyarlı, %25.4'ü dirençli tesbit edildi.

Kültür sonucunda İYE etkeni olan en sık ilk üç mikroorganizma sırasıyla; *E. coli*, *Klebsiella spp.* ve *Staphylococcus spp.* olarak saptandı. İdrar kültürlerinin hiçbirinde *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* gibi dirençli mikroorganizma üremesi saptanmadı. Gram-pozitif üremelerin hiçbirinde metisilin direnci tesbit edilmedi.

Tablo 9. Üreyen mikroorganizmalar

Üreyen mikroorganizmalar	Sıklık (%)
<i>E. coli</i>	55.9
<i>Klebsiella spp.</i>	20.3
<i>Staphylococcus spp.</i>	11.9
<i>Candida spp.</i>	5.1
<i>Enterococcus spp.</i>	3.4
<i>Streptococcus spp.</i>	3.4
toplam	100

Üreme tesbit edilen kültür sonuçlarında üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları tablo 10'da, kültür sonuçlarında tesbit edilen *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları sırasıyla tablo 11 ve 12'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlı (%)	Dirençli (%)
AMC	52.6	47.4
2. kuşak SP	75.9	24.1
3. Kuşak SP	77.6	22.4
Kinolon	60.3	39.7
SXT	53.4	46.6
F	79.3	20.7
FF	89.7	10.3
TPZ	94.7	5.3
CES	91.2	8.8
Karbapenem	96.5	0
Aminoglikozid	91.2	8.8

AMC: Amoksisilin-klovulonat, SP: Sefalosporin, SXT: Trimetoprim-sulfometaksazol, F: Nitrofurantoin, FF: Fosfomisin, TPZ: Piperasilin-tazobaktam, CES: Sefoperazon-sulbaktam.

Tablo 11. Kültür sonuçlarında izole edilen *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlı (%)	Dirençli (%)
AMC	43.8	56.3
2. kuşak SP	81.8	18.2
3. Kuşak SP	84.8	15.2
Kinolon	57.6	42.4
SXT	51.5	48.5
F	87.9	12.1
FF	93.9	6.1
TPZ	100	0
CES	100	0
Karbapenem	100	0
Aminoglikozid	96.9	3.1

AMC: Amoksisilin-klovulonat, SP: Sefalosporin, SXT: Trimetoprim-sulfometaksazol, F: Nitrofurantoin, FF: Fosfomisin, TPZ: Piperasilin-tazobaktam, CES: Sefoperazon-sulbaktam.

Tablo 12. Kültür sonuçlarında izole edilen *Klebsiella spp.* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlı (%)	Dirençli (%)
AMC	41.7	58.3
2. kuşak SP	66.7	33.3
3. Kuşak SP	66.7	33.3
Kinolon	58.3	41.7
SXT	58.3	41.7
F	66.7	33.3
FF	100	0
TPZ	91.7	8.3
CES	91.7	8.3
Karbapenem	100	0
Aminoglikozid	83.3	16.7

AMC: Amoksisilin-klovulonat, **SP:** Sefalosporin, **SXT:** Trimetoprim-sulfometaksazol, **F:** Nitrofurantoin, **FF:** Fosfomisin, **TPZ:** Piperasilin-tazobaktam, **CES:** Sefoperazon-sulbaktam.

Çalışmaya dahil edilen 120 hastaya İYE'ye yönelik ampirik başlanan antibiyoterapilere bakıldığında en sık başlanan 3 antibiyotiğin sırasıyla; kinolon, 2. kuşak sefalosporin ve 3. kuşak sefalosporin olduğu görüldü. Başlanan antibiyotiklerin yüzde dağılımları tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Ampirik başlanan antibiyotikler

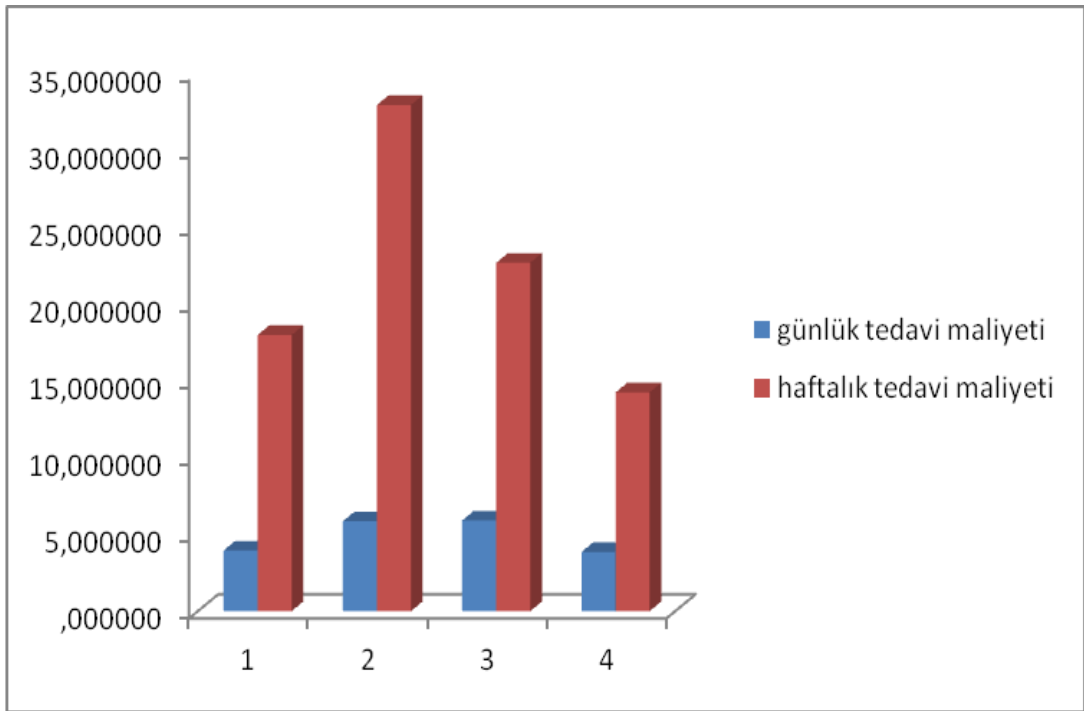
Antibiyotik grubu	Dağılım (%)
AMC	2.4
1.kuşak SP	0.8
2.kuşak SP	20.8
3.kuşak SP	19.1
Kinolon	24
SXT	5.8
F	8.3
FF	14.2
Aminoglikozid	2.5
Diğer	2.1

AMC: Amoksisilin-klovulonat, **SP:** Sefalosporin, **SXT:** Trimetoprim-sulfometaksazol, **F:** Nitrofurantoin, **FF:** Fosfomisin, **TPZ:** Piperasilin-tazobaktam, **CES:** Sefoperazon-sulbaktam.

Yüzyirmi hastanın 10 tanesinin başlangıç tedavisi 2'li antimikrobiyal tedavi olarak başlanmış (%8.3).

Kinolon direnci saptanan hastaların %56'sında daha önceki atakta kinolon kullanım öyküsü, sefalosporin direnci saptanan hastaların %14.3'ünde önceki atakta sefalosporin kullanım öyküsü mevcuttu, ancak direnç saptanan hastalarda önceki antibiyotik tedavileri ile direnç gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tedavi maliyetleri hastalara kültür yapıldığı ve yapılmadığı varsayılarak her iki durumda ayrı ayrı hesaplandı. Yapılan idrar kültür sonuçları; ampirik tedaviye duyarlı / dirençli, üreme yok veya kontaminasyon olarak gruplandırıldı. Her bir grupta hesaplanan toplam tedavi maliyetleri grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Kültür sonuçlarına göre tedavi maliyetlerinin karşılaştırılması

- 1: Kültür sonucu başlanan ampirik antibiyoterapiye duyarlı hastalar
- 2: Kültür sonucu başlanan ampirik antibiyoterapiye dirençli hastalar
- 3: Kültür sonucunda üreme tesbit edilmeyen hastalar
- 4: Kültür sonucu kontaminasyon tesbit edilen hastalar

Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmaların başlanan ampirik antibiyoterapiye duyarlı olduğu durumda kültür yapılmaması durumunda tedavinin ortalama maliyeti 10.15 TL (1.4-129.9) ve kültür yapılması durumunda ortalama maliyet 24.65 TL (15.9-144.4) olarak saptandı. Başlanan antibiyoterapiye duyarlı mikroorganizmalarla gelişen İYE'lerinde kültür yapılmasının maliyeti anlamlı oranda artırdığı görüldü. Başlanan antibiyoterapiye duyarlı mikroorganizmalarla gelişen İYE'lerinde kültür sonucuna göre daha ucuz bir ajanla tedaviye geçilmesi durumunda hesaplanan maliyetlerin ortalama değeri 22.12 TL (9.98-70.02) olarak hesaplandı. Tedavi modifikasyonu yapılan durumda da kültür yapılmasının maliyeti artırdığı görüldü. Duyarlı mikroorganizmalarla enfeksiyon durumunda kültür yapılan ve yapılmayan hastalarda maliyetlerin karşılaştırılması tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Duyarlı mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış ve yapılmamış hastalarda maliyet karşılaştırması

Hasta	Maliyet (TL)			p
	minimum	maksimum	median	
M1	1.4	129.9	10.15	< 0.05
M2a	15.9	144.4	24.65	
M2b	9.98	70.02	22.12	

M1: ampirik tedavi öncesi kültür yapılmamış hasta **M2a:** ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış olan hasta **M2b:** kültür yapılmış ve kültür sonucuna göre tedavi modifikasyonu yapılmış hasta.

Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmaların başlanan ampirik antibiyoterapiye dirençli olduğu durumda kültür yapılmaması durumunda tedavinin ortalama maliyeti 48.6 TL (47.4-222.03) ve ampirik tedavi öncesi kültür yapılması durumunda ortalama maliyet 24.1 TL (18.9-73.9) olarak hesaplandı. Maliyetler hesaplanırken her iki grupta tedaviye oral bir ajanla devam edildiği varsayıldı. Başlanan antibiyoterapiye dirençli mikroorganizmalarla gelişen İYE'lerinde kültür yapılmasının maliyeti anlamlı oranda azalttığı görüldü.

Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmaların başlanan ampirik antibiyoterapiye dirençli olduğu durumda kültür yapılmaması halinde hastanın şikayetlerinin

geçmemesi üzerine tekrar hekime başvurması, tedaviye yanıtız kabul edilen hastadan TİT ve idrar kültürü tetkiklerinin yapılması ve sonuca göre tedavi planlanması yolu izlendiğinde tedavide 5-7 günlük bir gecikme söz konusu olacak, bu durumda hastanın hastalığı persistan enfeksiyon şeklinde devam edecek veya pyelonefrite ilerleyebilecektir. Bu olasılıklar göz önüne alınarak hesaplanan tedavi maliyetlerine bakıldığında ampirik tedavi öncesi kültür yapılmaması durumunda tedavi maliyetlerinin ortalaması 689.52 TL (682.61-939.61) olarak hesaplandı. Ampirik tedavi öncesi idrar kültürü yapılan hastalarda tedavide gecikme yaşanmayacağından tedavi maliyeti oral tedavi seçenekleri ile hesaplandı. Dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon durumunda kültür yapılmasının maliyet azaltıcı etkisi karşılaştırmalı olarak tablo 16'da gösterilmiştir.

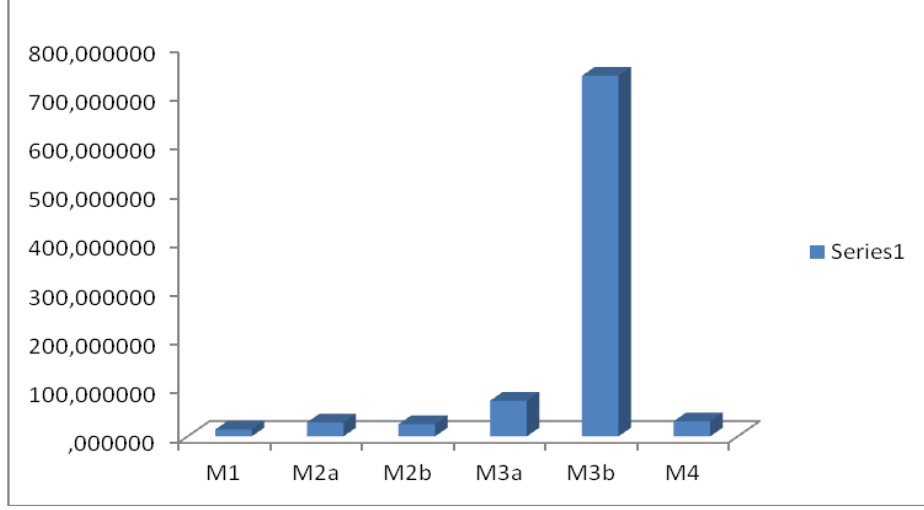
Tablo 16. Dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış ve yapılmamış hastalarda maliyet karşılaştırması

Hasta	Maliyet (TL)			p
	minimum	maksimum	median	
M3a	37.41	222.03	48.59	< 0.05
M3b	682.61	939.61	689.52	
M4	18.91	73.95	24.1	

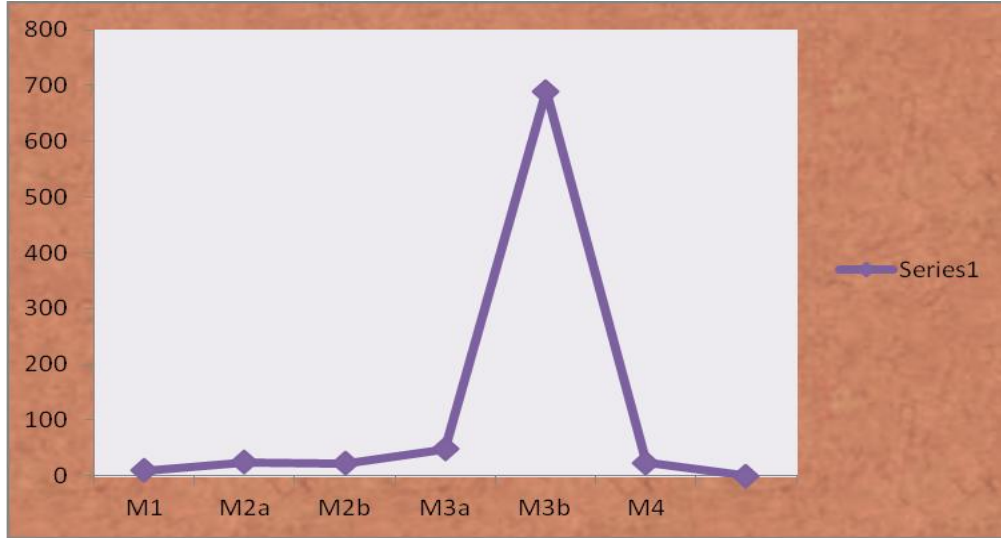
M3a: ampirik tedavi öncesi kültür yapılmamış ve tedavi modifikasyonu oral ajanla yapılmış hasta
M3b: ampirik tedavi öncesi kültür yapılmamış ve tedavi modifikasyonu için hastaneye yatırılmış hasta
M4: ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış olan hasta.

Ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış ve yapılmamış hasta gruplarının maliyetleri birbirleri ile karşılaştırıldığında tedavi maliyeti en yüksek grubun dirençli mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda, ampirik tedavi öncesi idrar kültürü yapılmaksızın tedavi başlanan grupta olduğu görülmüştür (M3a ve M3b). Bu grupta tedaviye yanıtızlık durumunda idrar kültürü yapılmasının ardından tedavi modifikasyonu oral ajanla yapılmış dahi olsa (M3a) ampirik tedavi öncesi kültür yapılan hastaların tedavi maliyetleriyle karşılaştırıldığında, maliyetin kültür yapılan gruba kıyasla (M4) kıyasla 2-3 kat gibi yüksek oranlara çıktığı görülmüştür. Tüm hasta gruplarında tedavi maliyetlerinin karşılaştırılması ve dirençli

mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda maliyetlerin artışı grafik 2 ve grafik 3'te gösterilmiştir.



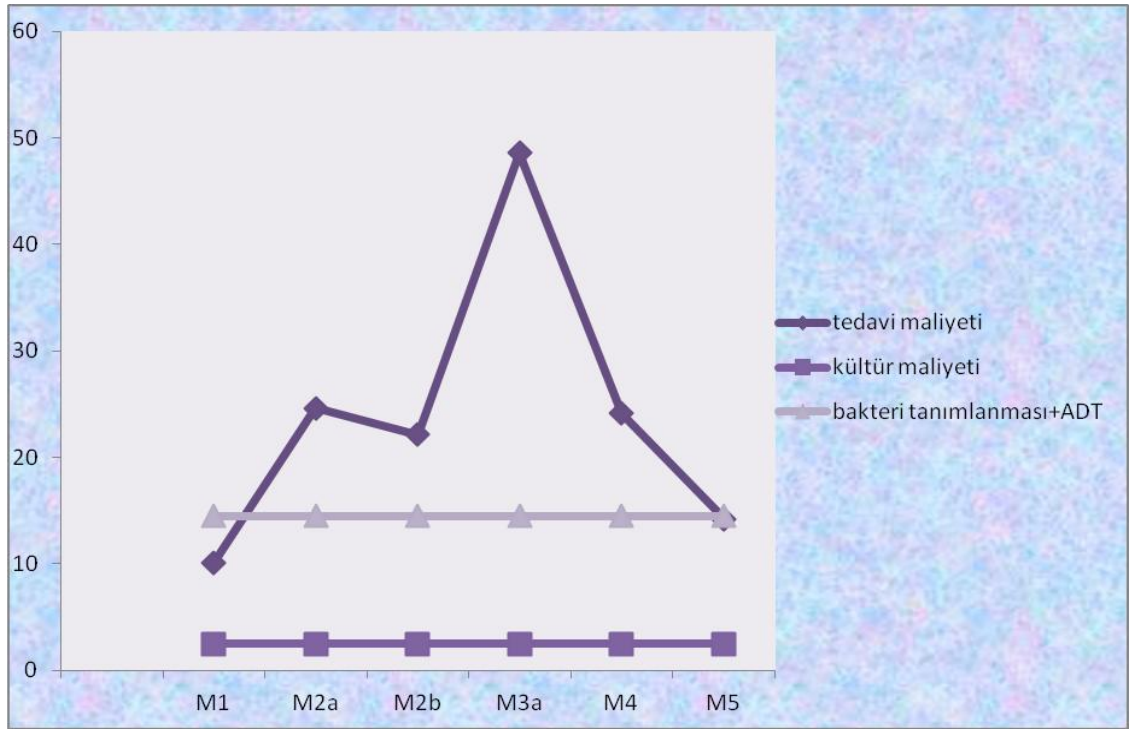
Grafik 2. Hasta gruplarına göre tedavi maliyetlerinin karşılaştırılması



Grafik 3. Hasta gruplarına göre tedavi maliyetlerinin karşılaştırılması

M1:Duyarlı mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmamış hasta, **M2a:** Duyarlı mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış olan hasta, **M2b:** Duyarlı mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış ve kültür sonucuna göre tedavi modifikasyonu yapılmış hasta, **M3a:**Dirençli mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmamış ve tedavi modifikasyonu oral ajanla yapılmış hasta, **M3b,** Dirençli mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmamış ve tedavi modifikasyonu için hastaneye yatırılmış hasta, **M4:** Dirençli mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış olan hasta.

İdrar kültürü, bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin maliyetleri de göz önüne alındığında aslında 2.5 ve 14.5 TL’lik maliyetlerden kaçınılırken dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon gelişmesi durumunda bu rakamları 10-20’lere katlayan oranlarda maliyetlerle karşılaşılacak zorunda kalındığı görülmüştür. Çalışmada hastaların %35’inde idrar kültürlerinde üreme olmadığı görülmüş ancak bu hastalara ampirik tedavi başlanmış ve 5 gün kullanılmış, bu maliyetin de idrar kültürü (2.5 TL) maliyetinin çok üstünde olduğu görülmüştür (M5). İdrar kültürü, bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin maliyetleri ile tüm hasta gruplarındaki toplam tedavi maliyetlerinin karşılaştırmalı analizleri grafik 4’te gösterilmiştir.



Grafik 4. Gruplar arası maliyet ve kültür, bakteri tanımlanması ve ADT maliyetlerinin karşılaştırılması

M1:Duyarlı mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmamış hasta, M2a: Duyarlı mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış olan hasta, M2b: Duyarlı mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış ve kültür sonucuna göre tedavi modifikasyonu yapılmış hasta, M3a:Dirençli mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmamış ve tedavi modifikasyonu oral ajanla yapılmış hasta, M4: Dirençli mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmış olan hasta. M5: kültür sonucunda üreme olmamış olan hasta.

5. TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülmesi ve önemli mortalite ve morbidite sebebi olması nedeniyle enfeksiyon hastalıkları içerisinde önemli bir yere sahiptir. Yıllar içinde yaygın kullanılmakta olan antibakteriyellere direnç gelişiminin artması yanında İYE etkenlerinin sıklığında belirgin değişiklik saptanmamıştır. Yurt dışında ve ülkemizde yapılan çalışmalarda hala en sık etkenlerin başında *Enterobacteriaceae* grubu gelmekte, bunlar içerisinde de en sık etken olarak *Escherichia coli* suşları saptanmaktadır (94-96).

Chlabics ve arkadaşlarının; 18-65 yaş arasında, komplike olmamış idrar yolu enfeksiyonu olan 119 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında en sık etken olarak %75.6 ile *E.coli* saptanırken diğer etkenler sırasıyla *Staphylococcus spp.* (%7.6), *Proteus mirabilis* (%3.4) ve *Klebsiella pneumoniae* (%2.5) olarak saptanmıştır (94).

İdrar yolu enfeksiyonlarında ampirik tedavi kararının doğru verilebilmesi için, bölgesel epidemiyolojik verilerin bilinmesi gerekmektedir.

Bayraktar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; *E.coli* %63.7 ile en sık etken olarak saptanmış, bunu *Klebsiella spp.* (%16.8), *Enterobacter spp.* (%8), ve *Proteus spp.* (%7.3) izlemiştir (41).

Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İYE etkenleri; *E.coli* % 52, *Enterococcus spp.* %16, *Enterobacter spp.* % 12, *Proteus spp.* % 6, *Klebsiella spp.* % 5, *P.aeruginosa* % 4 olarak bulunmuştur (97).

Arslan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada komplike olmamış idrar yolu enfeksiyonlarında en sık etken olarak *Enterobacteriaceae* grubu bakteriler saptanmış, bunlar içinde en sık üreyen ilk dört mikroorganizma *E. coli* (%90), *Klebsiella spp.* (%8) ve *Proteus spp.* (%1) ve *Enterobacter spp.* (%1) olarak bildirilmiştir (98).

Arık ve arkadaşlarının çalışmasında da en sık İYE etkeni %54.4 sıklıkla *E. coli* olarak bildirilmiş, çalışmada 2. en sık etken %19.69 ile *S. aureus* ve diğer etkenler

sıklık sırasına göre *Enterococcus spp.* (%19.63) ve *Klebsiella spp.* (%3) olarak saptanmıştır (40).

Rifaioğlu ve arkadaşları 2005-2008 yılları arasında İYE etkenlerinin antibiyotik duyarlılıklarındaki değişimleri inceledikleri çalışmada; poliklinik örneklerinden elde edilen kültür sonuçlarında en sık üreyen mikroorganizmaları, *E. coli* 1892 (% 67,2), *Proteus spp.* 212 (% 7,5), *K. pneumoniae* 109 (% 3,9) ve *P. aeruginosa* 90 (% 3,2) olarak bildirmişlerdir (49).

Yapılan çalışmalara bakıldığında etken sıklığında belirgin değişiklik olmadığı görülmektedir.

Bizim çalışmamızda da etken sıklığı, daha önce yapılmış olan çalışmalarla benzer saptanmıştır. Komplike olmamış İYE olan hastalardan alınan idrar örneklerinin %49.2'sinde üreme saptandı ve üreme saptanan hastalarda en sık üreyen ilk üç mikroorganizma *E. coli* (%55.9), *Klebsiella spp.* (%20.3), *Staphylococcus spp.* (%11.9) idi. Tüm gram-pozitif üremeler dikkate alındığında toplum kökenli-komplike olmamış İYE etkenleri içinde gram pozitif mikroorganizmaların oranı %18.7 gibi yüksek bir oranda saptandı. Gram-pozitif etkenlerin oranı daha önce yapılmış çalışmalara kıyasla daha yüksek bulundu. Bunun nedeni çalışmamıza dahil edilen hastaların %94.2'sini kadınların oluşturması ve çalışmanın 1. basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarla yapılmış olmasına bağlı olabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalar genellikle 2. ve 3. basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda yürütüldüğünden hastaların hastane florasıyla karşılaşma olasılıkları ve bununla birlikte etken dağılımının da hastane florasından etkilenme olasılığının yüksek olabileceği düşünüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların %35'inde idrar kültürlerinde üreme olmadı. Bu oran dikkat çekici düzeyde yüksektir ve gereksiz antibiyotik kullanımının yaygınlığını bir kez daha göz önüne sermektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %15.8'inde idrar kültürlerinde üç veya daha çok farklı mikroorganizma üremesi tesbit edildiğinden kontaminasyon olarak değerlendirilmiş ve ADT çalışılmamıştır. Kontaminasyon oranının yüksekliği idrar örneği alınırken hasta bilgilendirmesinin doğru yapılmasının önemini bize hatırlatmaktadır.

Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda etken sıklığında belirgin değişiklik olmaması nedeniyle komplike olmamış İYE'lerinde idrar kültürü alınmaksızın ampirik tedavi başlanması yaklaşımı benimsenmiş, ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda antibiyotiklere artan direnç oranları nedeniyle ampirik tedavi yaklaşımı sorgulanmaya başlanmıştır (36). Ampirik tedavide uygun tedavinin seçilmesinde; altta yatan hastalıklar, daha önceki İYE atakları, daha önceden kullanılmış olan antibiyoterapi tipi ve süresi gibi hasta ile ilgili faktörler, bölgesel epidemiyolojik verilerin yanında direnç oranlarının bilinmesi büyük bir öneme sahiptir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda çeşitli antimikrobiyallere karşı oldukça farklı direnç oranları göze çarpmaktadır. Bu farklılıklar, örneklerin hastanede yatan hastalardan veya poliklinik hastalarından alınmasına, yatan hastaların buldukları servislere, çalışmaların yapılış zamanlarına ve farklı coğrafi bölgelere bağlı olabileceği de, duyarlılık deneylerinde standardizasyonun gereğine de işaret etmektedir.

Dünyada toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarına bakıldığında yılda 150 milyon kişinin İYE nedeniyle hastanelere başvurduğu ve bu nedenle 6 milyar dolar harcandığı hesaplanmıştır (48). Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi, kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle her geçen gün biraz daha problemlile hale gelmektedir. Ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye üropatojenlerin antibiyotiklere direnç oranları değişebilmektedir. Örneğin İspanya'da yapılan çalışmada *E. coli*'lerde ampisilin'e %57, trimetoprim-sulfametoksazol'e %25 ve siprofloksasin'e %14 oranında direnç saptanmıştır (99). İngiltere'de yapılan başka bir çalışmada amoksisilin'e %49, trimetoprim-sulfametoksazol'e %37, siprofloksasin'e ise sadece %3 direnç oranı bildirilmiştir (39).

Direnç oranları çok değişken olduğu için İYE tanısıyla reçete yazan hekimlerin bölgelerindeki direnç oranlarını bilmeleri ve tedavi düzenlerken direnç oranlarını göz önünde bulundurmaları önemlidir.

Ülkemizde yapılan çalışmalar yıllara göre gözden geçirildiğinde yıllar içinde ampirik tedavide yaygın kullanılan antibiyotiklere direnç oranlarında ciddi bir artış olduğu görülmektedir. Rifaioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında; İYE etkenleri içinde ilk sırada yer alan *E. coli*'de, amoksisilin-klavulonat, 1.-2.-3. kuşak sefalosporinler,

kinolonlar gibi ampirik tedavide tercih edilen ajanlara direnç oranlarında dört yıllık süreçte anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (49). Çalışma sonuçlarında dikkat çekici olarak trimetoprim-sulfometaksazol direncinde ciddi bir azalma olduğu da gösterilmiştir. TMP-SMX direncindeki azalma ilacın ampirik tedavide kullanımından kaçınılmasına bağlanmıştır ancak bizim çalışmamızda da saptanan yüksek direnç oranları göz önüne alındığında görülmektedir ki TMP-SMX ülkemizde ampirik tedavide tercih edilmemesi gereken bir ilaçtır. Çalışmamızda da daha önce yapılmış olan çalışmalarla benzer şekilde; Amoksisilin-klavulonat, kinolon ve trimetoprim-sulfometaksazol direnç oranları her üç ajan için de % 40'ın üzerinde saptanmıştır. Ülkemiz gibi TMP-SMX direnç oranlarının yüksek olduğu ülkelerde kinolonlar komplike olmamış İYE'nin ampirik tedavisinde kullanılması önerilen ajanlardır (46). Ancak çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ampirik tedavide kinolon kullanımının tekrar gözden geçirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Yine ampirik tedavide kullanılabilen bir ajan olan AMC de yüksek direnç oranları nedeniyle kullanımından kaçınılması gereken ilaçlar içinde yer almaktadır.

Çalışmamızda *E.coli* suşlarında nitrofurantoin direnci diğer ajanlara kıyaslandığında %12 gibi düşük oranlarda saptanmış, *Klebsiella spp.*'de daha yüksek oranlar saptanmıştır ancak çalışmamızda maliyet etkinliklerin çalışılması hedeflenmiş olmasından ötürü hasta sayısı sınırlı tutulmuş ve kesin direnç oranlarını saptamak ve öngörmek açısından yetersiz kalmıştır. *Klebsiella spp.* üremesi olan hastalar tüm hastalar içinde yalnızca 24 hastayı temsil etmektedir. *E. coli* suşlarında saptanan düşük nitrofurantoin direnci nedeniyle bu ajan ampirik tedavide kinolonlara kıyasla hem maliyet etkinlik hem de mikrobiyolojik etkinlik açısından daha uygun bir ajan gibi görünmektedir.

Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmaların başlanan ampirik antibiyoterapiye duyarlı olduğu durumda kültür yapılmaması halinde tedavinin ortalama maliyeti 10.15 TL (1.4-129.9) ve kültür yapılması durumunda ortalama maliyet 24.65 TL (15.9-144.4) olarak saptandı. Başlanan antibiyoterapiye duyarlı mikroorganizmalarla gelişen İYE'lerinde kültür yapılmasının maliyeti anlamlı oranda artırdığı görüldü. Başlanan antibiyoterapiye duyarlı mikroorganizmalarla gelişen İYE'lerinde kültür sonucuna göre daha ucuz bir ajanla tedaviye geçilmesi durumunda hesaplanan

maliyetlerin ortalama değeri 22.12 TL (9.98-70.02) olarak hesaplandı (tablo15,grafik 2).

Duyarlı mikroorganizmayla enfekte olan hastalar; üreme tesbit edilen tüm idrar kültürü sonuçları dikkate alındığında %74.6'lık dilimde yer almaktadır. Bu hastalarda kültür yapılmadan ampirik tedavi başlanması, kültür yapılarak başlanan ampirik tedavi ile kıyaslandığında maliyetler açısından anlamlı bir fark göze çarpmaktadır. Ampirik tedavi öncesi kültür yapılması maliyeti yapılmamasına kıyasla yaklaşık 2 katına yükseltmektedir.

Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmaların başlanan ampirik antibiyoterapiye dirençli olduğu durumda kültür yapılmaması halinde tedavinin ortalama maliyeti 48.6 TL (47.4-222.03) ve ampirik tedavi öncesi kültür yapılması durumunda ortalama maliyet 24.1 TL (18.9-73.9) olarak hesaplandı (tablo16,grafik 2).

Dirençli mikroorganizmayla enfekte olan hastalar; üreme tesbit edilen tüm idrar kültürü sonuçları dikkate alındığında % 25.4'lük dilimde yer almaktadır. Tüm hastalar içinde %25.4'lük grup küçük bir yer tutmaktaymış gibi görünse de maliyetler ayrı ayrı değerlendirildiğinde kültür yapılmadan ampirik tedavi başlanmış hastalarla kültür yapılarak 2. günde kültür sonucuna göre tedavi modifikasyonu yapılmış olan hastalar arasındaki maliyet farkının ciddi oranda yüksek olduğu görülmektedir. Kültür yapılmaması halinde hastanın şikayetlerinin devam etmesi üzerine tekrar hekime başvurusu, tedaviye yanıtız kabul edilen hastadan TİT ve idrar kültürü tetkiklerinin yapılması ve sonuca göre tedavi planlanması yolu izlendiğinde tedavide 5-7 günlük bir gecikme söz konusu olacak, bu durumda hastanın hastalığı persistan enfeksiyon şeklinde devam edecek veya pyelonefrite ilerleyebilecektir. Bu olasılıklar göz önüne alınarak hesaplanan tedavi maliyetlerine bakıldığında ampirik tedavi öncesi kültür yapılmaması durumunda tedavi maliyetlerinin ortalaması 689.52 TL (682.61-939.61) olarak hesaplandı. Yani dirençli mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi durumunda tedavi maliyetleri (M3b ile M4) arasında yaklaşık 10 katı gibi ciddi bir artış göze çarpmaktadır (Grafik 4). İdrar kültür maliyetinin 2.5 TL ve bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin maliyetlerinin 14.5 TL olduğu düşünöldüğünde bu maliyetlerden

kaçınılırken 939 TL gibi yüksek maliyetlerle karşılaşılacak zorunda kalınmaktadır (Grafik 3). Başlangıçta yapılmamış olan idrar kültürü, hastanın tekrar hekime başvurmasında, tedavi yanıtınsızlığı nedeniyle yapılacaktır. Yani kaçınılan maliyet aslında tedavi verilen hastaların ¼'lük kısmında zaten yapılmak zorunda kalınacaktır.

Bunun yanında hastanın tedaviye yanıt alamaması durumunda tekrar hekime başvurma vb. nedenlerle uygun tedaviye geçiş gecikecek, hastalığın ilerlemesi nedeniyle hastaneye yatış ihtiyacını da doğurabilecektir. Bu da aslında iş gücü kaybı nedeniyle hesaplanamayan maliyet olarak topluma ikinci bir yük getirecektir.

Duyarlı mikroorganizmalarla enfeksiyon durumunda idrar kültürü yapılmadan başlanan ampirik tedavilerde, maliyet etkinlik ve tedavi başarısı açısından bir sorun yokmuş gibi görünmektedir. Ancak % 25.4'lük bir oranda tedavi başarısızlığı küçümsenemeyecek kadar büyük bir rakamdır. Hekimlerin reçeteleme alışkanlıklarına bakıldığında bizim çalışmamızda en çok reçete edilen ilk 3 grup antibiyotik; kinolonlar, 2. ve 3. kuşak sefalosporinlerdir. Bu üç grup antibiyotiğe, idrar kültüründe üreyen tüm mikroorganizmaların direnç oranları sırasıyla; %39.7, %24.1, %22.4 olarak saptanmıştır. Direnç oranlarıyla reçeteleme alışkanlığı birlikte değerlendirildiğinde tedavi başarısızlık olasılığımızın aslında ne kadar ciddi oranlara varabileceği görülmektedir.

Kolbin ve arkadaşlarının komplike İYE olan hastalarda kinolon-seftriakson-ertapenem kullanımlarının maliyet etkinlikleri üzerine yaptıkları çalışmalarında; daha pahalı bir preparat olmasına rağmen ertapenem maliyet etkinlik açısından kinolon ve seftriaksona üstün bulunmuştur. Bu durum; ertapenemin üropatojenlere duyarlılığını daha uzun süre korumasına, yani kazanılmış direnç oranlarının diğer iki ajana kıyasla daha düşük olmasına bağlanmıştır. Çalışma komplike İYE'si olanlarda yapılmış olmasına rağmen; duyarlılık-direnç durumunun maliyetlerin belirlenmesinde en önemli faktörlerden biri olduğunu göstermesi nedeniyle çalışmamızla benzer sonuçlara işaret etmektedir (100).

Son yayınlanan rehberlerde, ampirik tedavi önerilerinde trimetoprim-sülfametaksazol (TMP-SMX) direncinin %20'nin üzerine çıktığı bölgelerde TMP-SMX'in ampirik tedavide kullanılmaması gerektiğini vurgulamaktadır (46). İYE'nin ampirik

tedavisinde maliyet etkinlik çalışmaları kısıtlı sayıdadır. McKinnel ve arkadaşları, komplike olmamış idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde; TMP-SMX kullanımı ile önerilen diğer ajanların kullanımlarını maliyet etkinlik açısından karşılaştırmışlar. Maliyetlerin en düşük olduğu durumun; direnç oranlarının kinolon için %12 ve TMP-SMX içinse %17 sınır değerlerini aşması halinde nitrofurantoin kullanımı olduğu rapor edilmiş (83).

Thuan ve arkadaşları TMP-SMX direncinin %20'nin üzerinde olduğu bölgelerde, İYE'de ampirik TMP-SMX kullanımı ile kinolon kullanımı arasındaki maliyet etkinlik farkını incelemişler. Çalışmada ampirik tedavide kinolon kullanımı, TMP-SMX kullanımına kıyasla maliyet etkin bulunmuş (101). Ülkemizde yapılmış diğer çalışmalarda, *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında kinolon direnci sırasıyla %17-25, %14-44 şeklinde bildirilmiştir (41,102,103). Bizim çalışmamızda ise kinolon direnç oranları *E. coli* suşlarında %42.4, *Klebsiella spp.* suşlarında ise %41.7 olarak saptandı. Bu durumda TMP-SMX ile birlikte kinolonların da ampirik tedavide kullanımlarının tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda 2. ve 3. kuşak sefalosporinlere *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında direnç oranları sırasıyla, 2. Kuşak sefalosporin için %18.2 ve %33.3; üçüncü kuşak sefalosporin için %15.2 ve %33.3 oranlarında tespit edildi. Bu ajanların ampirik tedavide kullanımlarına ilişkin yeterli sayıda maliyet etkinlik çalışması olmamakla birlikte, yükselmekte olan direnç oranlarının maliyeti olumsuz etkileyebileceği düşünülmüştür.

Turner ve arkadaşlarının, İYE vaka yönetiminde beş farklı yöntemin maliyet etkinliklerini karşılaştırdıkları kontrollü randomize çalışmalarında; semptom süresinin uzamasının günlük maliyeti 10 sterlin değerinin altında kabul edildiği durumda; maliyet etkinlik açısından en üstün strateji ampirik tedavinin tetkik yapılmadan başlanması, semptom süresinin uzamasının günlük maliyeti 10 sterlinin üstünde kabul edildiğinde dipstik testinin maliyet etkinlik açısından en uygun strateji olduğu bildirilmiş. Bu çalışmada ampirik antibiyotik tedavisinin kültür yapılmasına kıyasla maliyet etkinlik açısından üstün olduğu bildirilmiş ancak gruplar arasında maliyet açısından anlamlı fark saptanmamış. Çalışmanın yapıldığı bölgenin direnç

oranlarının bizim ÷lkemize g÷re çok daha dñřük olduğunu da unutmamak gerekir (104).

Yükselen direnç oranları nedeniyle ampirik tedavilerin tekrar gözden geçirilmesi gerektiği açıktır. Ampirik tedavide kullanılacak ajanların etkinliği kadar maliyetlerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Çalışmamızda duyarlı üropatojenlerle enfeksiyon gelişmesi durumunda kültür yapılmasının maliyetleri artırdığı gör÷lmüştür ancak çalışmada üreme tesbit edilmeyen %35'lik dilim göz önüne alındığında bu hastaların büyük kısmının gereksiz tedavi aldıkları ve yüksek tedavi maliyetlerine sebep oldukları açıkça gör÷lmektedir. Çalışmaya dahil edilen 120 hastadaki tüm kültür sonuçları değerlendirildiğinde üreme olmayan %35 ve dirençli tesbit edilen %12.5'luk dilimdeki hastaların hepsinde yani toplamda hastaların %47.5'inde idrar kültürü maliyetinin çok üstünde rakamlarla gereksiz tedavi almış oldukları gör÷lmektedir.

Genellikle uropatojenlerin duyarlı bulunduğu ve basit sistitlerde tercih edilmesi önerilen (83,86) idrar yolu antiseptiklerinden fosfomisin ve nitrofurantoin birinci basamak hekimi tarafından bizim çalışmamızda sırasıyla %14.2 ve %8.3 sıklıkta seçilmiş gör÷nmektedir (Tablo 13). Duyarlılık oranı yüksek ve dirençli bakteri ko-seleksiyon riski düşük olan bu antimikrobiyallerin kullanımının uygun vakalarda teşvik edilmesi yararlı olacaktır.

Toplum kökenli enfeksiyonlarda antimikrobiyal direnç, özellikle idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde sorun oluşturmaya başlamıştır. Direnç nedeniyle ampirik tedavide yaşanan tedavi başarısızlığı, klinik semptomlarda uzamave ağırlaşmanın yanısıra artmış tedavi maliyetini de beraberinde getirebilmektedir. Yüksek direnç oranları nedeniyle ampirik tedavide geniş spektrumlu antibiyotik başlanması yaklaşımı, direnç sorununun daha da artması ile birlikte antibiyotik-ilişkili başka komplikasyonlara da neden olacaktır (36). Bu nedenle, başlangıç ampirik tedavi öncesinde idrar kültürü (preemptif kültür) yapılmasının önemi ve sağladığı avantaj giderek artmaktadır.

Çalışma sonuçlarımız, bizim ülkemizde toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarının başlangıç ampirik tedavisi öncesinde idrar kültürü yapılmasının desteklenmesi yönündedir. Bu uygulama, hekimin başlangıçtaki ampirik antibiyotik seçimini değiştirmeyecektir. Ancak direnç nedeniyle tedavi başarısızlığı yaşanan vakalarda ikinci kez yapılacak antibiyotik seçiminin sağlam temelli olmasını sağlayacak ve sonuç maliyeti azaltacaktır.

6. SONUÇ

Çalışma sonuçlarımız, direnç oranlarının bizim ülkemiz gibi yüksek düzeylerde saptandığı ülkelerde, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında maliyeti azaltmak açısından ampirik tedavi başlanmadan önce preemtif idrar kültürü yapılmasının uygun yaklaşım olacağını göstermektedir.

ÖZET

Giriş ve Amaç: İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) her iki cinsten ve tüm yaş gruplarında görülebilen, tüm dünyada yaygın olarak rastlanan ve enfeksiyon hastalıkları içinde önemli mortalite ve morbititeye sahip enfeksiyonlardır. Tanısı semptomların varlığı ile birlikte pozitif idrar kültürüne dayansa da özellikle komplike olmayan İYE’de sıklıkla kültür sonuçları olmaksızın tanı ve tedavi yoluna gidilmektedir (1). İYE etkenlerinde sık kullanılmakta olan antibiyotiklere giderek artan direnç oranları ampirik tedavinin sorgulanmasını gündeme getirmiştir (25,33-36). Çalışmamızda birinci basamak sağlık hizmeti verilen kurumlara İYE bulgularıyla başvuran hastalarda kültür alınmaksızın başlanan ampirik antibiyotik tedavisinin ne sıklıkta başarısız olduğunun belirlenmesi ve bu durumun getirdiği ilave maliyetin (tekrar sağlık kuruluşuna başvurmak, antibiyotik değişikliği yapmak, tedavide gecikme ve hastaneye yatış gibi), kültür alınarak ampirik tedavi başlanması ile kıyaslanarak maliyet etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunu yaparken toplumumuzda İYE’den izole edilen üropatojenlerin ampirik tedavide sık reçete edilen antimikrobiyallere direnç oranları da dikkate alınmıştır. Buradan hareketle, toplum kökenli İYE’de bir davranış değişikliğine ihtiyaç olup olmadığının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Ankara’da 1. basamak sağlık hizmeti verilen 3 ayrı merkeze Mayıs 2010- Mayıs 2011 tarihleri arasında idrar yolu enfeksiyonu (İYE) şikayetleri ile başvuran ve kültür alınmaksızın ampirik tedavi başlanan 120 hastaya ait idrar örnekleri değerlendirmeye alınarak idrar kültürleri çalışıldı. İdrar kültür sonucunda üreyen mikroorganizmalar için bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri çalışıldı. Hastaların tedavi maliyetleri kültür yapıldığı ve yapılmadığı varsayılarak her iki durum için ayrı ayrı hesaplanarak karşılaştırmalı analizleri yapıldı. İdrar kültür sonucunda üreyen mikroorganizmaların başlanan ampirik tedaviye duyarlı ve dirençli olduğu durumlarda ortaya çıkan tedavi maliyetleri birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma sonuçlarında komplike olmamış toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında en sık ilk üç etken; *E. coli* (%55.9), *Klebsiella spp.* (%20.3) ve *Staphylococcus spp.* (%11.9) olarak saptandı. En sık etkenler olan *E. coli* suşlarında ampirik tedavide en çok tercih edilen ajanlar olan kinolon, 2. ve 3. kuşak sefalosporin dirençleri %42.4, %18.2, %15.2 ve *Klebsiella spp.* Suşlarında ise; %41.7, %33.3, %33.3 olarak saptandı.

Tedavi maliyetlerinin karşılaştırılmasında en düşük maliyete sahip grubun duyarlı mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi halinde idrar kültürü yapılmaksızın ampirik tedavinin başlandığı hastalar olduğu görüldü (ortalama tedavi maliyeti=10.15 TL). Başlanan ampirik tedaviye duyarlı mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda ampirik tedavi öncesi kültür yapılmasının maliyeti anlamlı ölçüde artırdığı görüldü (ortalama maliyet=24.65).

Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmaların başlanan ampirik antibiyoterapiye dirençli olduğu durumda kültür yapılmaması durumunda tedavinin ortalama maliyeti oral ajanla tedaviye edilmesi durumunda 48.6 TL (47.4-222.03), hastaneye yatırılarak intravenöz tedavi verilmesi durumunda 689.52 TL (682.61-939.61) ve ampirik tedavi öncesi kültür yapılması durumunda ortalama maliyet 24.1 TL (18.9-73.9) olarak hesaplandı. Çalışma sonuçlarında, dirençli mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi riskinin yüksek olduğu durumlarda ampirik tedavi öncesi idrar kültürü alınmasının maliyeti anlamlı ölçüde azalttığı görüldü.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız, direnç oranlarının bizim ülkemiz gibi yüksek düzeylerde saptandığı ülkelerde, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında maliyeti azaltmak açısından ampirik tedavi başlanmadan önce preemtif idrar kültürü yapılmasının uygun yaklaşım olacağını göstermektedir.

SUMMARY

Background: Urinary tract infections (UTI) can be seen in both sexes and in all age groups. They are the infections that cause significant mortality and morbidity and can be seen all over the world. Though the diagnosis depends on positive urine cultures together with the symptoms, especially in uncomplicated UTI, diagnosis and treatment is usually conducted without culture results (1). The empirical treatment without urine culture is recently questioned because of the growing resistance of urinary tract pathogens to the antibiotics that are commonly used in UTI (25,33-36). The aim of our study is to consider how often does the empirical treatment fail in the patients who are admitted to primary health care institutions with UTI symptoms and signs, and to find out the extra cost of this failure (second admission to the health care facility, change of the antibiotic, delay in treatment and hospitalisation etc.) and to compare the cost-effectiveness of empirical treatment alone with empirical treatment after urine culture. In doing so, the resistance rates of uropathogens that are isolated from UTI in society to commonly used antimicrobials are also considered. Hence, consideration of necessity of any behavioral change in community acquired UTI is aimed.

Materials and Method: In this study, 120 patients with UTI symptoms who are admitted to 3 different primary health care facilities in Ankara region between May 2010 and May 2011 and who are treated empirically without urine culture are included. The urine cultures of these patients, independently from their primary physicians, are studied. Bacterial identification and antibiotic susceptibility tests are performed. The treatment costs are calculated assuming that either urine culture is performed or not and analysed comparatively. The sum of the cost is calculated for resistant and sensitive uropathogens separately and compared with each other.

Results: In our study, the commonly isolated microorganisms in community acquired UTIs were *E. coli* (55.9%), *Klebsiella spp.* (20.3%), and *Staphylococcus spp.* (11.9%), as expected. The resistance rates of *E. coli* to commonly used empirical antibiotics, which are fluoroquinolones, second and third generation

cephalosporins were 42.4%, 18.2% and 15.2%, respectively. The sensitivity (resistance vermeline) of *Klebsiella spp.* to the same antibiotics were 41.7%, 33.3%, and 33.3%, respectively. Due to the comparison of treatment costs, the minimum cost was in the patients that are infected with sensitive microorganisms and treated empirically without urine culture (mean treatment cost=10.15 TL). The cost was increased with urine culture in this particular group of patients infected with a sensitive uropathogen (mean treatment cost=24.65 TL).

If urine was not preempively cultured before empirical treatment in patients who were infected with resistant microorganisms, the cost was increased to 48.6 TL (47.4-222.03) when the patient was treated with oral antibiotics and the cost was increased to 689.52 TL (682.61-939.61) when the patient was hospitalised and treated with parenteral antibiotics. The cost was calculated as 24.1 TL (18.9-73.9) when preemptive urine culturing was performed before empirical treatment in these patients. The urine culturing before the empirical treatment in these patients who had a high risk for UTIs with resistant microorganisms decreased the cost significantly.

Conclusion: The results of our study pointed out that in communities that had high resistance rates of uropathogens like in ours, pre-emptive urine culturing before empirical treatment would be appropriate and cost effective in community acquired UTIs.

7. KAYNAKLAR

- 1) Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113 (Suppl 1A):5-13.
- 2) Akata F. Üriner sistem infeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı. *Klimik Derg* 2001; 14: 114-123.
- 3) Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in woman. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 745-58.
- 4) Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551-581.
- 5) Bacheller CD, Bernstein JM. Urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1997;81:719-30.
- 6) Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton QE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335:468-74.
- 7) Kunin MC. State of the art clinical article, urinary tract infections in females. *Clinical Infectious Diseases* 1994;18:1-12.
- 8) Nicolle L, Anderson PAM, Conly J, et al. Uncomplicated urinary tract infection in women. *Can Fam Physician.* 2006;52:612-618.
- 9) Canbaz S, Peksen Y, Sunter AT. Antibiotic prescribing and urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:407-11.

- 10) Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992;15:216-27.
- 11) Nicolle L., Bradley S., Colgan R., Rice J., Schaeffer A., and Hooton T. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. Clin Infect Dis. 2005; 40: 643-654.
- 12) Öztürk U, İmamoğlu MA. Antibiotic Applications in Uncomplicated Urinary Tract Infections. Turk Urol Sem 2010; 1: 226-31.
- 13) Jack D. Sobel, Donald Kaye; Urinary Tract Infections: Section D, Chapter 69; Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010; p:957-985.
- 14) Mamıkoğlu L, İnan D; İdrar yolu enfeksiyonları: Bölüm XVIII; Ayşe Willke, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2010; s:1487-1501.
- 15) Rubenstein JN, Schaeffer AJ. Managing complicated urinary tract infections: the urologic view. Infect Dis Clin North Am. 2003;17:333-351.
- 16) Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, et al. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. Clin Infect Dis. 2008;46:703-711.
- 17) Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infections: Economic considerations. Med Clin North Am 1991; 75: 495-513.

- 18) Schappert SM: Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997. Vital Health Stat 1999:1-39.
- 19) Evans DA, Williams DN, Laughlin LW, et al: Bacteriuria in a population-based cohort of women. J Infect Dis 1978:768-773.
- 20) Kunin CM, Zacha E, Paquin AJ Jr: Urinary-tract infections in schoolchildren. I: Prevalence of bacteriuria and associated urologic findings. N Engl J Med 1962:1287-1296.
- 21) Miller LG and Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections In an era of increasing antimicrobial resistance. Mayo Clinic Proceedings. 2004; 79 (8):1048-1054.
- 22) Schaeffer AJ. İdrar yolu enfeksiyonları, Campbell Üroloji. Ed; Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Çeviri Ed; Anafarta MK, Yaman MÖ, 1. Cilt, 8.Baskı, 14.Bölüm, 2005:515-602.
- 23) Sourander LB. Urinary tract infections in the aged: An epidemiological study. Ann Med Intern Fenn 1966:7.
- 24) Köksal İ. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi. Klimik Dergisi.
- 25) Arda B. Üriner sistem enfeksiyonlarında etkenler, patogenez ve mikrobiyolojik tanı, İnfeksiyon Hastalıkları. Ed; Uzun Ö ve Ünal S. 2001;1. Cilt;305-317.Bilimsel Tıp Yayınevi.
- 26) Sedor J, Mulholland SG: Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. Urol Clin North Am 1999; 26 (4):821-828.

- 27) Rosenberg M: Pharmacoconomics of treating uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11 (3-4): 247-251.
- 28) Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: Morbidity, mortality, cost and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17 (8):552-557.
- 29) Mabeck CE. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in nonpregnant women. *Postgrad Med J* 1972;48 (556): 69-75.
- 30) Guttman D: Follow-up of urinary tract infection in domiciliary patients. In Brumfitt W, Asscher AW (eds): *Urinary Tract Infection*. London, Oxford University Press 1973: p62.
- 31) Harrison WO, Holmes KK, Belding ME, et al: A prospective evaluation of recurrent urinary tract infection in women. *Clin Res* 1974:125-128.
- 32) Kraft JK, Stamey TA: The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine* 1977: 55-60.
- 33) Akata F. Kadınlarda alt uriner sistem enfeksiyonları. *Enfeksiyon Hastalıkları Serisi* 1999; 2:146-53.
- 34) Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları (1.baskı)Ankara:Bilimsel Tıp yayınevi.2001;5:305-379.
- 35) Akil İ. Egemen A. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi. *Sted.* 2003;12 (3):90-93.
- 36) Sundqvist M, Kahlmeter G. Pre-emptive culturing'will improve the chance of'getting it right'when empirical therapy of urinary tract infections fails. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.2009; 64: 227–228.

- 37) Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am.* 2008;35:1-12.
- 38) Ronald A. The etiology of urinary tract infection:traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 2002;113 (Suppl 1A):14-19.
- 39) Farrell DJ, Morrissey I, De Rubeis D, et al. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. *Journal of Infection.* 2003: 94–100.
- 40) İsmail HA, Nurten E, Nahit H. An investigation of the bacterium which causes the urethra infection from whom patients come to the lab in a year: 2008
- 41) Banu B, Nuran Ö, Songül B, Fesem B, Emin B. Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni gram negatif çomaklarda antibiyotiklere direnç:ANKEM Derg 2004;18 (3):137-140.
- 42) Wagenlehner FM, Krcmery S, Held C, et al. Epidemiological analysis of the spread of pathogens from a urological ward using genotypic, phenotypic and clinical parameters. *İnt J Antimicrob Agents.* 2002;19:583-591.
- 43) Soriano F, Aguado JM, Ponte C, et al. Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2:report of 82 cases and review. *Rev Infect Dis.*1990;12:1019-1034.
- 44) Lopez-Medrano F, Garcia-Bravo M, Morales JM, et al. Urinary tract infection due to *Corynebacterium urealyticum* in kidney transplant recipients: an underdiagnosed etiology for obstructive uropathy and graft dysfunction-results of prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2008;46:825-830.

- 45) Hooton,T., Bradley S., Cardenas D., Colgan R., Geerlings S., Rice J.,Saint S., Schaeffer A., Tambayh P., Tenke T., and Nicolle L. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults:2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.2010; 50: 625-663.
- 46) Gupta G., Hooton T., Naber K., Wullt B., Colgan R., Miller L., Moran J., Nicolle L., Raz R., Schaeffer A., and Soper D. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases.. Clin Infect Dis.2011; 52: 103-120
- 47) Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, et al. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. Clin Infect Dis. 2001;32:1325-1330.
- 48) Stamm WE, Stapleton AE. Approach to the patient with urinary tract infection. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1998: 943-54.
- 49) Rifaioğlu M. İdrar kültürlerinde izole edilen gram negatif çomaklarda yıllara göre bakteri direncinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği (2008)
- 50) Shortliffe LMD, McCue JD. Urinary tract infection at the age extremes: Pediatrics and geriatrics. Am J Med 2002;113 (Suppl 1A):55-66.
- 51) Saltoğlu N. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarına yaklaşım. Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara pratik yaklaşımlar. Sempozyum Dizisi. 2008; 61:139-150.

- 52) Monica L, Pina B, Adrienne E, Gideon K. Urinary tract infections in pregnancy. *Motherisk Update* 2008.
- 53) Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med* 2002;113 (Suppl 1A):80-84.
- 54) Thurman AR, Steed LL, Hulsey T, et al. Bacteriuria in pregnant women with sickle cell trait. *Am J Obstet Gynecol.*2006;194:1366-1370.
- 55) Rubin R. Infections in the organ transplant recipient. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*, 4th ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002:573-679
- 56) Rubin R, Ikonen T, Gummert J, Morris R. The therapeutic prescription for the organ transplant recipient: linkage of immunosuppression and antimicrobial strategies. *Trans Infect Dis.* 1999;1:29-39.
- 57) Knoll G. Trends in the kidney transplantation over the past decade. *Drug* 2008;68 (Suppl 1):3-10.
- 58) Gökalp A, Mutlu N: Genel bilgi ve etyopatogenez, *Temel Üroloji*. Ed; Anafarta K, Gögüs O, Bedük Y ve Arıkan N, 449-457, Günes Kitabevi Ltd Sti, Ankara.
- 59) Neal DE Jr. Host defense mechanisms in urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1999;26:677-686.
- 60) Wullt B, Bergsten G, Samuelsson M, et al. The role of P fimbriae for colonization and host response induction in the human urinary tract. *J Infect Dis* 2001;183 (Suppl 1):43-46.
- 61) Majd M, Rushton H G, Jantusch B, and Wiederman B L. Relationship among vesicoureteral reflüx, P-fimbriated *Escheria coli*, and acute pyelonefritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr* 1991: 578- 585.

- 62) Otto G, Magnusson M, Svensson M, et al. Pap genotype and P fimbrial expression in *Escherichia coli* causing bacteremic and nonbacteremic febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1523-1531.
- 63) Tseng CC, Wu JJ, Liu HL, et al. Roles of host and bacterial virulence factors in the development of upper urinary tract infection caused by *Escherichia coli*. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:744-752.
- 64) Velasco M, Horcajada JP, Mensa J, et al. Decreased invasive capacity of quinolone-resistant *Escherichia coli* in patients with urinary tract infections. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1682-1686.
- 65) Johnson JR, Scheutz F, Ulleryd P, et al. Host-pathogen relationships among *Escherichia coli* isolates recovered from men with febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:813-822.
- 66) Vila J, Simon K, Ruiz J, et al. Are quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* less virulent? *J Infect Dis*. 2002;186:1039-1042.
- 67) Garin EH, Campus A, Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux; review of current concepts. *Pediatr Nephrol* 1998;249- 256.
- 68) Chevalier RC, Roth JA. Urinary tract disease. In Avner ED, Harmon WE and Niaudet P. 5th ed. *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams & Wilkins Co., Philadelphia. 2004: 1049- 1069.
- 69) Söyletir G, Yagcı A. Klinik mikrobiyoloji laboratuarı, İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed; Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M, 1. cilt, 73-103, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Sti, istanbul.
- 70) Zorc J.J, Kiddoo D.A, and Kathy N. Shaw (2005). Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clinical Microbiology Reviews*, Apr, 2005: 417- 42.

- 71) Sharifian M, Karimi A, Tabatabaei S R, and Anvarpur N S. Microbial sensitivity pattern in urinary tract infections in Children: A Single Center of 1, 177 Urine Cultures Jpn J. Infect. Dis 2006: 380- 382.
- 72) Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, Heizmann WR and Kochen MM. Management of urinary tract infections in female general practice patients. Family Practice 2005; 22: 71–77.
- 73) Fluit AC, Schmitz FJ. Bacterial resistance in urinary tract infections: how to stem the tide. Expert Opin Pharmacother. 2001;2 (5):813-8.
- 74) Ribeiro RM, Rossi P, Guidi HG, Pinotti JA. Urinary tract infections in women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2002;13 (3):198-203.
- 75) Ribeiro RM, Rossi P, Pacetta AM, Haddad JM, Pinotti JA. Therapy of uncomplicated urinary tract infections. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2002;13 (3):190-4.
- 76) Nicolle LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. Am J Med. 2002;113 (Suppl 1A):35-44.
- 77) Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens Int J Antimicrob Agents. 2005;26 (4):267-71.
- 78) Gönen İ, Akçam Z ve Yaylı G. Kadınlarda sık görülen üriner enfeksiyonlara yaklaşım. Sted 2004; 13 (4):128-130.

- 79) Tolun V, Akbulut DT, Çatal Ç, Turan N, Anđ-Küçüker M, Anđ Ö: Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32:69-74.
- 80) Kayaalp SO. Antibiyotikler ve diğer kemoterapötikler, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı Hacettepe-TAŞ, Ankara;2002: 185-424.
- 81) Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of tract infections. Drugs 2001; 61:353-64.
- 82) David C. Hooper; Urinary Tract Agents:Nitrofurantoin and Methenamine: Section E, Chapter 37; Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010; p:515-520.
- 83) McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. Mayo Clin Proc. 2011 Jun;86 (6):480-8.
- 84) Swaminathan S, Alangaden GJ. Treatment of resistant enterococcal urinary tract infections. Curr Infect Dis Rep. 2010 Nov;12 (6):455-64.
- 85) Orhan B. Fosfomycin: Past, resent and future. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 311-321.
- 86) Raz R. Fosfomycin: an old-new antibiotic. Clin Microbiol Infect. 2011 Jul 18.
- 87) Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. Int J Infect Dis. 2011 Sep 23.

- 88) Usta TA, Dogan O, Ates U, Yucel B, Onar Z, Kaya E. Comparison of single-dose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Sep;114 (3):229-33.
- 89) Reese RE, Betts RF. Urinary antiseptics. In: Reese RE, Betts RF, Gummustop B. *Handbook of Antibiotics.* 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins 2000; 564-73.
- 90) Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol* 2009;19;368-74.
- 91) Nicolle LE. AMMI Canada Guidelines Committee. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16 (6): 349-360.
- 92) Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19; (1):CD002256.
- 93) Grabe M, Bjerklund-Johansen T.E, Botto H, Cek M, Naber K.G, Tenke P, Wagenlehner F.Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2010.
- 94) Chlabicz S, Leszczyńska K, Lukas W, Gualco L, Schito G, Naber KG. Uncomplicated lower urinary tract infections in females--clinical aspects, aetiology and antimicrobial resistance epidemiology. Results of the ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis) study in Poland and their implications for empiric therapy. *Przegl Epidemiol.* 2011;65 (2):345-51.
- 95) Cullen IM, Manecksha RP, McCullagh E, Ahmad S, O'Kelly F, Flynn RJ, McDermott T, Murphy P, Grainger R, Fennell JP, Thornhill JA. 033 *Escherichia* The changing pattern of antimicrobial resistance within 42 coli isolates from nosocomial, community and urology patient-specific urinary tract infections, Dublin, 1999-2009. *BJU Int.* 2011 Aug 24. doi: 10.1111/j.1464-410.

- 96) Kronenberg A, Koenig S, Droz S, Mühlemann K. Active surveillance of antibiotic resistance prevalence in urinary tract and skin infections in the outpatient setting. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Mar 23. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03519.
- 97) Kara A. Üriner İnfeksiyonlarda Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıklarındaki Değişiklikler. Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği. İstanbul (2007).
- 98) Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. 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 Chemoter* 2005; 56 (5): 914-8.
- 99) Alos JI, Serrano MG, Gomez-Garces JL, et al. Antibiotic resistance of Escherichia Coli from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect.* 2005: 199–203.
- 100) Kolbin AS, Sidorenko SV, Zagorodnikova KA, Musatov VB, Iakovlev AA. Clinical and economic expedience of ertapenem therapy of complicated urinary tract infection. *Antibiot Khimioter.* 2011;56 (1-2):35-42.
- 101) Thuan P, Loren G. Empirical Therapy for Uncomplicated Urinary Tract Infections in an Era of Increasing Antimicrobial Resistance: A Decision and Cost Analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:615–21
- 102) Mehmet M R. İdrar Kültürlerinde İzole Edilen Gram-negatif Çomaklarda Yıllara Göre Bakteri Direncinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği

- 103) Duygu M. Nonkomplike Üriner Enfeksiyonlu Hastalarda Fosfomisin-trometamol ve Siprofloksasinin Klinik Etkinliğinin Karşılaştırılması Uzmanlık tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği.
- 104) Turner D, Little P, Raftery J, Turner S, Smith H, Rumsby K, Mullee M; UTIS group. Cost effectiveness of management strategies for urinary tract infections: results from randomised controlled trial. *BMJ*. 2010 Feb 5;340:c346.