

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ

KOORDİNATÖR:
Prof.Dr.Aytekin OĞUZ

ÜRİNER İNFEKSİYONLARDA ETKEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK
DUYARLILIKLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER
(UZMANLIK TEZİ)

Dr.Ahmet KARA
İSTANBUL 2007

ÖNSÖZ

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Aile Hekimliği uzmanlık eğitimim süresince; Katkı ve desteklerinden dolayı değerli Koordinatörümüz, İç Hastalıkları Kliniği Şefi Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez aşamasındaki katkılarından dolayı İntaniye Klinik Şefi Doç. Dr. Nail Özgüneş ve Şef yardımcısı Uzm. Dr. Saadet Yazıcı'ya teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım

3. İç Hastalıkları Kliniği Şefi Doç. Dr. Hilmi Çiftçi ve Şef Yardımcısı Uzm. Dr. Nail Bambul ve Baş Asistan Uzm. Dr. Bülent Eralp'e
2. Cerrahi Klinik Şefi Op.Dr.Canan ERENGÜL' e , Çocuk Sağ. Ve Hast. Klinik Şefi Uzm.Dr.Müferet ERGÜVEN'e , 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç.Dr. Neşe YÜCEL ve Şef Yardımcısı Uzm.Dr. Gökhan GÖYNÜMER'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan bizlerden hiçbir desteğini esirgemeyen değerli Başhekimimiz Doç.Dr.Rafet YİĞİTBAŞI'na tüm şef yardımcılara, baş asistanlara, uzmanlara ve birlikte uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarım ve tüm sağlık personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER	
ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI	5
SIK İZOLE EDİLEN BAŞLICA ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYON ETKENLERİ	11
ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ	21
GEREÇ VE YÖNTEM	31
BULGULAR	33
TARTIŞMA VE SONUÇ	39
KAYNAKLAR	43

GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem infeksiyonları toplumdan ya da hastaneden kazanılmış infeksiyonları içinde ilk sırada yer almaktadır. Son yıllarda uygunsuz antibiyotik kullanımı, yetersiz infeksiyon kontrol önlemleri uygulanması nedenleriyle artış gösteren antibiyotik direnci, üriner sistem infeksiyonları tedavisinde sorun yaşanmasına yol açmaktadır. Özellikle toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında ampirik olarak antibiyotik tedavisine başlanmakta, cevap alınmadığı veya tekrarlayan vakalarda idrar kültürüne başvurulmaktadır. Bu nedenle sık görülen üriner patojenlerin antibiyotik duyarlılıkları düzenli olarak izlenmeli, ampirik antibiyotik seçiminde antibiyotik direnç oranları göz önüne alınmalıdır.

Toplumdan kazanılmış ve hastane infeksiyonu olarak gelişen üriner sistem infeksiyonlarında etken olan mikroorganizma türleri ve bunların antibiyotiklere duyarlılık özelliklerinin farklılıklar göstermesi, ayrıca üriner sistem infeksiyon tedavilerinin ampirik olarak başlatılması, etkenlerin antibiyotiklere duyarlılık özelliklerinin bilinmesinin önemini belirlemektedir.

Bu çalışmada üriner sistem enfeksiyonlarına en sık neden olan mikroorganizmaların tespiti ve en uygun tedavinin düzenlenmesi amacıyla idrar örneklerinden elde edilen üreme ile en sık izole edilen bakterilerin antibiyotik direnç profillerindeki değişiklikler retrospektif olarak irdelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), insanların yaşamları boyunca en sık karşılaştıkları ve hekime en sık başvurma gereksinimi yaratan infeksiyonlardır. ÜSİ nedeniyle her yıl 8 milyondan fazla kişi doktorlara ve hastanelere başvurmakta, yaklaşık yılda 100.000 kişi bu nedenle hastaneye yatırılmaktadır (1).

ÜSİ; patogenezi göre (örn: obstrüksiyon), lokalizasyona göre (örn: üretrit, sistit) veya tedaviye göre (örn: ilk infeksiyon, reinfeksiyon, relaps, rekürrent infeksiyon) sınıflandırılabilir gibi genel olarak üst ve alt ÜSİ olarak tanımlanması klinik prezentasyon, patofizyoloji ve tedavi için yararlıdır. ÜSİ semptomatik ve asemptomatik veya basit ve komplike (altta yatan anatomik veya fonksiyonel anomali mevcuttur) olarak da sınıflandırılır (2).

Üriner sistem infeksiyonlarında çoğunlukla etken olan mikroorganizmalar bakterilerdir. İnfeksiyonların büyük bir bölümünün tek bir mikroorganizma ile gelişmesine karşın, hastane infeksiyonlarında birden fazla bakteri etken olabilmektedir. Komplike olmayan sistit ve pyelonefrit olgularının % 80'inden fazlasında sorumlu mikroorganizma E. coli olup, özellikle belirli serotiplerine daha fazla rastlanmaktadır. Komplike ÜSİ'de E.coli, Enterococcus spp., Pseudomonas aeruginosa en sık izole edilen mikroorganizmalardır (1).

En yüksek ÜSİ insidansı 20-40 yaş arası, genç, cinsel yönden aktif kadınlarda görülür. Genç kadınların en az % 20'si her yıl ÜSİ atağı geçirmektedirler. Aynı yaş grubundaki erkeklerde komplike olmayan ÜSİ insidansı % 0.5'tir ve daha çok homoseksüel, sünnetsiz veya HIV infeksiyonu olan kişilerde görülür (3, 4).

ÜSİ'lerde en sık izole edilen bakteri Escherichia coli olup, komplike olmayan sistit ve piyelonefritlerin %80'inden fazlasında bu bakteri sorumludur . Üropatojenik E.coli klonları olarak adlandırılan birkaç 0 serotipi (2, 4, 8, 18ab, 75, 150) bu infeksiyonların çoğunda rol oynar. E.coli basit üretritten semptomatik sistit, piyelonefrit hatta sepsise kadar uzanan tablolara neden olabilir. Bunu Klebsiella,

Proteus, Pseudomonas, Enterobacter türleri izler. Koagülaz-negatif stafilokoklar genellikle kontaminan olarak kabul edilmekle birlikte, Stapylococcus saprophyticus, özellikle bahar ve yaz aylarında, cinsel yönden aktif genç kadınlarda etken olur. Akut sistit ataklarının % 5-15'inden sorumludur (1,4).

Üriner sistem infeksiyonlarında daha az sıklıkla bilinen etkenler; Gram pozitif mikroorganizmalar (koagülaz negatif stafilokoklar), anaeroblar, virusler (adenovirus), Gardnerella vaginalis, Ureaplasma urealyticum ve Mycoplasma hominis'tir (1).

Komplike ÜSİ'lerde Pseudomonas aeruginosa, diğer gram-negatif çomaklar ve enterokokların sıklığının artmasına karşın, E.coli hakimiyeti sürer. Klebsiella, Proteus, Enterobacter ve Pseudomonas türlerinin neden olduğu ÜSİ'ler genellikle vücut direncinin düştüğü durumlarda ortaya çıkar (1).

Komplike ÜSİ için predispozan faktörler :

- 1) Obstrüksiyon (malformasyon, taş, aberan damar, periüretal fibroz, üretral valf, vezikoüreteral reflü)
- 2) Fonksiyonel bozukluklar(nörojen mesane, Prune Belly Sendromu),
- 3) Metabolik hastalıklar(hiperkalsiüri, hipopotasemi, diyabet, hiperürisemi),
- 4) Travma,

- 5) Papiller nekroz, polikistik böbrek, orak hücreli anemi gibi böbrek yapısını bozan hastalıklar,
- 6) İmmun sistemin baskılanmış olması, yeni antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı.

Hemen hemen tüm ÜSİ'leri assendan infeksiyonlardır. Fekal floradan gelen bakteriler periüretal bölgede kolonize olurlar ve üretradan mesaneye ulaşırlar. Daha nadir olarak hematogen yolla da ÜSİ'ye neden olabilirler. Lenfatik yol ve direkt yayılımın da ÜSİ patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir (4).

- Üriner sistemin doğal savunma mekanizmaları mevcuttur. Bunlar:
- 1)İdrarın antibakteriyel özelliği (düşük pH, yüksek ozmolarite, yüksek üre içermesi),
 - 2)İdrar akımının mekanik etkisi,
 - 3)İdrar yolu mukozasının antibakteriyel özelliği,
 - 4)Fagositik hücre içermesi, idrar immunglobulinleri (slgA), idrardaki Tamm-Horsfall proteini ve diğer immün mekanizmalar.

ÜSİ tanısı :

Klinik ve laboratuvar bulgularının bir bütün olarak ele alınmasıyla konur. Suprapubik duyarlılık ve böbrek bölgesinde ağrı, ateş, üşüme, titreme gibi genel infeksiyon belirtileri ya da pollaküri, dizüri, sıkışma hissi gibi sistit semptom ve bulguları olan hastalarda laboratuvar testlerine başvurulur (5). Rutin olarak sedimentasyon ve C-reaktif protein yükselmesi ve lökositöz akut piyelonefrit lehinedir. Ancak sistitte bu değişiklikler görülmez. Tanıda en önemli laboratuvar yöntemi idrarın incelenmesidir (5).

Asemptomatik olgularda genellikle tedavi gerekmez. Komplike olmayan sistit saptanan kadınlarda kültür yapılması gerekli değildir ve 3 günlük tedavi yeterlidir. Komplike sistit saptanan hastalarda kültür yapılmalıdır ve 7-10 gün süreyle tedavi uygulanmalıdır. Sık nükslerizlenen olgularda genitoüriner sistem görüntülenmeli, 2-6 hafta tedavi uygulanmalı ve kronik profilaksi açısından değerlendirilmelidir(6).

İdrarın mikroskopik ve mikrobiyolojik değerlendirilmesi:

Orta akım idrarının mikroskopik incelenmesinde doğrudan gram boyasında her immersiyon sahasında bir veya daha fazla sayıda lökosit ve bakteri olması, ÜSİ için anlamlıdır. Bu 100.000 cfu(koloni oluşturan birim)/ml'lik bakteriüriyi gösterir. Tek bir potansiyel bakterinin 100.000 cfu/ml üremesi ya da piyüri ve semptomlu kadınlarda 100 cfu/ml üremesi anlamlıdır. Örneğin Staphylococcus aureus'un üremesi cfu'e bakılmaksızın anlamlıdır. Klinik semptomlarla birlikte idrar mikroskopisinde bu sayılarda lökosit ve bakteri görülmesi halinde yapılan ekimlerde bakteri sayısı anlamlı sınırın altında (koliform için < 100, diğerleri < 100.000) ise;

- a) Antibiyotik kullanılmaktadır ve etken baskılanmıştır.
- b) Akut üretral sendrom söz konusudur. Chlamydia trachomatis ve Üreaplasma urealyticum üretritler de aynı şekilde sonuç verir.
- c) Enterobacteriaceae dışında etken söz konusu olabilir.
- d) Hasta bol sıvı içmekte olup hidrasyondan dolayı idrar dilüedir ve bakteri sayısı düşük çıkabilir (5).

İdrar kültüründe bakteri saptanması ile ilgili görüşler şu şekildedir:

1. Semptomlu kadınlarda koliform bakteriler söz konusu ise orta idrarda 10^2 cfu/ml, diğer bakteriler için 10^5 cfu/ml bakteri saptanması.
2. Semptomlu erkeklerde orta idrarda 10^3 cfu/ml sayılarındaki bakteriler ÜSİ için anlamlıdır.

3. Semptomlu kadın ya da erkeklerde suprapubik aspirasyon ile alınan idrarlarda saptanan her bakteri anlamlıdır.
4. Sürekli sonda kullananlarda 10^2 cfu/ml bakteri ÜSİ için anlamlıdır.
5. Semptomsuz erkeklerde idrar kesesinde en az 4 saat beklemiş orta idrarda 10^4 cfu/ml, kadınlarda 10^5 cfu/ml bakteri sayıları anlamlıdır.
6. Çocuklardaki ÜSİ'nde bakteri sayısı erişkinlere göre daha az bulunur.
7. Yakınmasız hasta orta akım idrarında iki türden çok bakteri saptandığında sayı 10^5 cfu/ml olsa bile genellikle ÜSİ yoktur. Bakteriler kontaminanttır (7).

Semptomatik ÜSİ'ler başlıca üç grupta incelenir:

- 1) Komplike olmayan akut sistit : En sık rastlanan klinik formdur. Hastada dizüri, pollaküri ve sıkışma hissi vardır, ateş gözlenmez. Dizüri belirgindir, üretrit ve vajinitlerden ayırt edilmelidir. Sistit vakalarının % 30'unda gizli bir böbrek tutulumu da vardır.
- 2) Komplike olmayan piyelonefrit: Böbrek parankiminin infeksiyonudur. Ateş, üşüme-titreme, karın, bel ağrısı vardır, sistit bulguları eşlik edebilir. Ayrıca lökositoz, sedimentasyon yüksekliği ve C-reaktif protein pozitifliği saptanır.
- 3) Komplike ÜSİ : İnfeksiyonları ilerlemesine, persistansına veya rekürrensine neden olabilen faktörler varlığında karşımıza çıkar.

Üriner sistem infeksiyonlarında komplike edici faktörler:

1.Yapısal bozuklukları:

Obstrüksiyon

Benign prostat hipertrofisi

Tümör

Ürolitiazis

Üreter darlıkları

Böbrek kisti
Mesane divertikülü
Vezikoüretal reflü
Sonda kullanımı
Nefrotomi tüpü
Nörojenik mesane
Nefrokalsinoz
Primer bilyer siroz
Böbrek yetmezliği
Diabetes mellitus
Gebelik

2.İmmünsüpresyon:

Böbrek nakli
Nötropeni
Konjenital veya edinilmiş
immünyetmezlik

Asemptomatik bakteriüri ise; semptomsuz hastadan en az 24 saat arayla alınan iki idrar örneğinde $\geq 10^5$ cfu/ml aynı bakteri türünün üremesi olarak tanımlanır. Bunların dışında relaps ve reinfeksiyon şeklinde yineleyen ÜSİ'ler de olabilir. Relaps, tedaviden sonra 1-2 hafta içinde aynı bakteriye bağlı olarak ortaya çıkan infeksiyonlardır. Reinfeksiyon ilk 6 ay içinde ve yeni bir bakteriyle infeksiyon oluşturmasıdır. Sporadik infeksiyonlar altı ayda ikiden az, yılda üç defadan az meydana gelir (1, 4,5).

SIK İZOLE EDİLEN BAŞLICA ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU ETKENLERİ

ESCHERİCHİA CİNSİ BAKTERİLER:

E.coli, ilk kez 1884 yılında Teodor Esherich tarafından kolon florasının bir üyesi olarak tanımlanmıştır . E.coli bağırsak florasının büyük bölümünü oluşturan gram negatif bakterilerdir. Spor oluşturmaz. Biyokimyasal Özellikleri:

E.coli suşlarının tamamı triptofandan indol yaparlar, metil kırmızısı deneyi pozitifdir. Voges-Proskauer testi olumsuzdur. Simons'un sitratlı besiyerinde üremezler. Bu testler, IMVIC testleri adını alır. E.coli için IMVIC testleri (++--)'dir. Fenilalanin deaminaz ve jelatin hidrolizi testlerinde negatif reaksiyon verirler. Üreaz negatifirler. Triptofandan indol yaparlar, H₂S oluşturmazlar. Potasyum siyanürlü besiyerinde üremezler. Escherichia cinsi içinde E.coli, E.fergusonii, E.hermannii, E.vulneris ve insanda infeksiyona neden olmayan E.blattae türleri vardır (9).

E.coli yaklaşık 2-4 µm boyunda ve 1.0-1.5µm eninde, düz, uçları yuvarlak çomakçık şeklinde bakterilerdir. Bazı kültürlerde, koka benzer küçük, kısa; bazı kültürlerde de normalden uzun ve hatta Y harfi şeklinde dallanan flamanlı şekiller bulunabilir. Genellikle peritrik kirpikleri sayesinde hareketli olmakla birlikte hareketleri yavaştır (10). Fakültatif anaerop olup optimal üreme ısısı 37°C'dir. Ortalama pH 7.2'de iyi ürerler. Besiyerinde, hafif kabarık, yuvarlak, düzgün, 1-2 mm. çapında, parlak, S tipi koloniler yaparlar. Bazı kökenlerin kolonileri hafif mukoid (M) koloniler şeklinde olup R kolonileri de oluşabilir. Jelatinde kolonileri küçük, saydam ve sonradan beyazdır. MacConkey besiyerinde düz, parlak, kabarık, pembe koloni oluşturur, CLED (Cistein Laktoz Elektrolit Deficient agar) ve XLD (Xylose Lysine Deoxicholate agar) besiyerinde sarı koloniler oluşturarak ürerler. Bazı kökenler, özellikle idrar yolu infeksiyonlarından izole edilenler, kanlı jelozda hemoliz yapabilirler (10, 11).

E.coli suşları birçok şekeri, asit ve gaz meydana getirerek parçalarlar. Laktoza olan etkileri bu şekere etki etmeyen diğer bağırsak bakterilerinden özellikle Salmonella ve Shigella türlerinden ayırıcı bir özelliktir. Glikoz, maltoz, mannitol, ksiloz, ramnoz, arabinoz, sorbitol, trehaloz, mannoz ve gliserolü asit ve gaz yaparak parçalarlar. Sukroz, salisin, dulsitol ve rafinoz üzerine etkileri değişken olup adonitol, inozitol ve sellobiyozu nadiren fermente ederler (10, 12). E.coli dış koşullara oldukça dirençli bir bakteridir. 60°C ısıda 30 dakika, 55°C'de 60 dakika, oda ısısında uzun süre canlı kalabilir. Soğuğa karşı dirençlidir ve dezenfektanlara karşı duyarlıdır.

E.coli benzilpenisilinlere karşı doğal dirençlidir. Bakterilerde direnç geçişi kromozomal ya da plazmid aracılı olabilir. Kromozomal dirençte ya ilacın hedefinde ya da ilacın yakalamasını denetleyen membran taşıma sistemini kodlayan gende mutasyon vardır. Direnç plazmidleri (R faktörleri) kromozom dışı, çembersel , çift iplikli DNA molekülleri olup antibiyotikleri yıkabilen ve membran taşıma sistemlerini değiştirebilen çeşitli enzimlere ait genleri taşırlar. Bakteriden bakteriye geçebilen bulaşıcı direnç plazmidlerini kazanması ile amoksisilin, tetrasiklin, aminoglikozid, florokinolon ve trimetoprim-sulfametoksazole dirençli hale gelirler (10, 12).

Biyolojik önemi olan E.coli suşları başlıca üç grupta sınıflandırılabilir:

- 1)Normal flora suşları (Kommensal suşlar)
- 2)Bağırsak patojeni suşlar (enterik veya ishal etkeni suşlar)
- 3)Ekstraintestinal patojenik suşlar (bağırsak dışı infeksiyon etkeni suşlar; ExEC)

Bağırsak patojeni suşlar nadiren normal florada bulunurlar. Oral yolla alındıklarında gastroenterite ve kolite neden olurlar. Enterik hastalık yapan bu suşlar genellikle intestinal sistem dışında hastalık oluşturmazlar. Altı farklı patojenik gruba ayrılmışlardır;

- 1- ETEC (Enterotoksijenik E. coli)
- 2- EPEC (Enteropatojenik E. coli)

- 3- EIEC (Enteroinvaziv E.coli)
- 4- EHEC (Enterohemorajik E. coli)
- 5- EAEC (Enteroagregativ E. coli)
- 6- DAEC (Diffuz olarak adhezyon gösteren E.coli)

Ekstraintestinal infeksiyonlar, hemen her yaşta ve her organda sık görülürler. Bağırsak dışındaki dokulara ulaşırsa patojen olup hastalık yapma yeteneğine katkıda bulunan adezinler (pili), konağın savunma mekanizmalarından kaçış (kapsül), demir sağlama mekanizmaları (aerobaktin), toksin üretimi (hemolizin) gibi virulans faktörleri sayesinde çeşitli infeksiyonlara neden olurlar. Çoklu virulans faktörleri için genler büyük kromozomal bloklar halinde bulunurlar ve bunlara patojenite ilişkili adalar (Pathogenicity associated islands: PAIs) denir.

Oluşturdukları infeksiyonlar sıklıkla üriner sistem, safra kesesi ve yolları, periton, akciğerler, kemikler, meninksler, prostat, yumuşak doku ve kan dolaşımı gibi başka doku ve organlarda ortaya çıkabilir. Bu suşlar enterik hastalığa yol açmadan konağın bağırsaklarında kolonize olurlar. Bu gruptaki suşlara UPEC (üropatojen E.coli) yerine ExEC (ekstraintestinal E. coli) tanımını kullanmak daha uygundur (12).

E.coli, üriner sistem infeksiyonlarının %50-90'ından sorumlu olup en sık rastlanılan mikroorganizmadır (4, 13).

E.coli karmaşık bir antijen yapısına sahiptir. Kauffmann tarafından antijenik özelliklerine göre 1944 yılında sınıflandırılmıştır. Buna göre, hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritlerdeki O-spesifik polisakkarit zincirine göre serolojik olarak serogruplara ayrılırlar. H ve K antijenine göre de serotiplere ayrılırlar. Bugüne kadar, 170'in üzerinde O-antijeni, 50'nin üzerinde H-antijeni ve 100'den fazla K-antijeni tanımlanmıştır. 1000'den fazla antijenik tip mevcuttur (4, 14, 15).

O-antijeni somatik antijendir. Isıya ve alkole dirençli, formole duyarlıdır. E.coli antijenleri ile Salmonella, Shigella, Citrobacter,

Yersinia ve Providencia cinsi bakterilerin O-antijenleri arasında birçok karışıklıklara yol açabilen sayısız çapraz reaksiyonlar vardır. Çoğu infeksiyon sınırlı sayıda O-grubu ile olur. Bilinen tüm E.coli serotiplerinin sadece %8-10'u tüm E.coli nedenli üriner sistem infeksiyonlarının üçte ikisini oluşturur. En sık rastlanan üriner sistem infeksiyon etkeni serotipler 1, 2, 4,6, 7, 8, 9, 11, 18a, 18b, 22, 25, 50 ve 75'tir (8,9,12).

H antijeni kirpik antijenidir. 100°C'de ısıtılmaya, alkole, proteolitik enzimlere duyarlı, formole dirençli ve protein yapısındadır. Diğer bakterilerin H-antijenleri ile çapraz reaksiyon vermezler (10). K antijeni kapsül antijenidir. Polisakkarit yapısındadır. Isıya duyarlıdır. K-antijenleri L, A, B harfleri ile gösterilen bir antijen grubudur. Isıya dayanıksızdır. Bazı B-antijenleri ile fimbriyaların birçok özellikleri bakımından birbirine benzediği belirlenmiştir. Çoğunlukla hemolitik özellikte olan L-antijenleri, fındık faresine toksik, tavşanlara ise nekrotik etkilidir. Özellikle 18, 9, 20, 101 antijenlerini taşıyan E.coli, suşları Aantijeni de oluşturma yeteneğindedir. 120°C'de 2.5 saatte harap olurlar.

B-antijenleri, ısıya duyarlılık yönünden L-antijenine benzer. B-antijeni patojenite ile ilgili olan başlıca kapsül antijenidir. Isıtılmaya 100°C 1 saat dayanır (16). K 1, 2, 3, 5, 12 ve 13 antijenleri içeren E.coli suşları %70 oranında piyelonefrit etkenidir. En sık saptanan K1 antijeni olup bu antijenin opsonizasyon ve fagositoza engel olma mekanizması bakteri hücre yüzeyini hidrofilik ve negatif yüklü özellik kazandırması ile olur. Ayrıca alternatif kompleman yolunu inhibe ederek, kompleman sisteminin bakterisidal etkisini yok eder (6).

Escherichia coli'nin Virulans Faktörleri :

Virulans, mikroorganizmanın hastalık oluşturma yeteneği olup, mikroorganizmanın patojenlik derecesini gösterir. Konağa giriş ve konağın primer savunma mekanizmalarından kaçış, konak hücrelerine tutunma (adezyon), mikroorganizmaların çoğalması ve yayılması, konak

hücreye toksinlerle ya da inflamatuvar cevapla zarar verme, konağın sekonder savunma mekanizmalarından kaçış; bakteriyel patogenezin basamaklarını oluşturur. Mikroorganizmanın patojenliğinin başarısı bu basamakları kısmen ya da tamamen tamamlamasına dayanmaktadır (17). Üropatojen E.coli suşlarının bilinen virulans faktörleri arasında kapsül oluşturma, üroepitelyal hücrelere yapışma yeteneği (adezyon), idrarda üreme hızı, serum direnci, P fimbriya varlığı, siderofor üretimi, sitotoksik nekrotizan faktör-1 ve hemolizin varlığı, belirli O ve K serogrubuna ait olma, kolisin V üretimi, antimikrobiyallere direnç gibi biyolojik özellikler sayılabilir (9).

Hemolizinler

E.coli suşlarının farklı memeli türlerinin eritrositlerini lizise uğratabilme özelliği ilk kez 1903'te Kaijser tarafından tanımlanmıştır (18). Hemolizin; filtre edilebilen, ısıya dayanıksız, çok az bir fosfolipid veya lipopolisakkarid komponenti olan protein makromolekülüdür (19). Bakteri hemolizinleri, ekstraselüler sitotoksik polipeptidlerdir. Eritrosit yanında polimorf nüveli lökosit, monosit ve fibroblast gibi hücrelere de in vitro toksik etki gösterirler (18). E.coli çeşitli tipte hemolizin üretir. Bunlar; alfa hemolizin, beta hemolizin, gama hemolizin ve enterohemolizindir. Hemolitik E.coli suşlarının, hemoliz yapmayan suşlara göre insan serumunun öldürücü etkisine daha dirençli oldukları ve polimorf nüveli lökositler tarafından fagosite edildiklerinde de yüksek oranda canlı kaldıkları saptanmıştır (20).

Alfa hemolizin ekstraselüler, hücreye bağlı olmayan, kültür sıvılarında bulunan, tripsine duyarlı, suda eriyebilen bir proteindir (18). Bakteriyemili ve piyelonefritli hastalardan izole edilen suşların alfa hemolizin üretimi, dışkıda ve asemptomatik bakteriüri tablosundaki hastalardan izole edilen suşlardan daha fazladır (13).

Beta hemolizin hücreye bağlı protein yapısındadır. Birçok hayvan eritrositlerini eritme özelliği vardır. Beta hemolizinin, bakterinin

metabolik aktivitesi için gerekli olduğu belirlenmiştir (18).

Gama hemolizin nalidiksik aside dirençli mutant E.coli suşları tarafından üretilen bir hemolizindir (20).

Enterohemolizin, beta hemolizin gibi hücreye bağlı protein yapısındadır. Alfa hemolizinden farklı olarak PBS ile yıkanmış eritrosit içeren kanlı agar besiyerinde tespit edilir. Kanlı agarda enterohemoliz tarafından oluşturulan lizis zonları, alfa ve beta hemoliz zonlarından daha küçük ve bulanıktır. Alfa hemoliz için üç saatlik inkübasyon yeterli iken enterohemolizin belirlenmesi için 24 saatlik inkübasyona gerek vardır(18). Hemolizin üretimi, demir fazlalığında baskılanır. Buna karşın, demir miktarının düşük olduğu durumlarda arttığı belirlenmiştir (20).

KLEBSIELLA CİNSİ BAKTERİLER

Klebsiella cinsi bakteriler Enterobacteriaceae ailesinin genel karakterlerini gösteren bazen ikişer ikişer, bazen kısa zincirler oluşturan 0.7-1.5 x 2.0-5.0 µm boyutlarında Gram negatif hareketsiz, sporsuz, genellikle kapsüllü çomakçıklardır (21).

Klebsiella cinsi adını, 19.yy'ın sonlarında yaşamış, Alman mikrobiyoloğu Edwin Klebs'den almıştır. Daha sonraları Klebsiella pneumoniae'nın yaptığı ağır öldürücü pnömoni tablosunu araştırmacı Carl Friedlander ayrıntılı bir biçimde tanımlanmıştır. Bundan dolayı Klebsiella pneumoniae yıllarca 'Friedlander basili' olarak adlandırılmıştır (22, 23).

Klebsiella cinsi bakteriler, insan ve hayvan bağırsak, üst solunum yolları florası ile toprak ve sularda bulunurlar. İnsanlarda, genellikle pnömoni, idrar yolu infeksiyonları, otitis media, sinüzit, menenjit, prostatit, kolesistit, peritonit, daha az olmak üzere sepsis, karaciğer absesi gibi birçok hastalığa yol açmaktadır (21).

Nozokomiyal ve fırsatçı infeksiyonların en başta gelen etkenleri arasındadırlar (23).

Klebsiella cinsinde yedi tür bulunmaktadır:

- Klebsiella pneumoniae
- Klebsiella oxytoca
- Klebsiella ozanae
- Klebsilla rhinoscleromatis
- Klebsiella planticola
- Klebsiella terrigena
- Klebsiella ornithinolytica

Klebsiella cinsi, hareketsiz türler içerir. Klebsiella cinsi bakterilerin önemli bir özelliği, Gram boyama ile geniş kapsüllü görüntüsüdür. Bu özelliği ve katı besiyerinde büyük, mukoid koloniler yapması polisakkarit kapsülüne bağlıdır. Klebsiella cinsi bakteriler, ısıya dayanıksız olup nemli ortamda 55°C'de 30 dakikada ölürler, oda sıcaklığında tutulan kültürlerde haftalarca, + 4°C soğukta aylarca canlı kalırlar (22, 23).

Kuruluğa oldukça dirençlidirler. Özellikle organik maddelerde kurutulurlarsa aylarca canlı kalabilmektedirler. Üremeleri için kan, serum, asit sıvısı, glikoz gibi özel besin maddelerine gereksinim duymazlar (23).

Biyokimyasal özellikleri

Klebsiella cinsi bakterilerin tür düzeyinde tanımlamalarında kullanılan özellikler şunlardır; Klebsiella'lar fermentatif bakterilerdir. Birçok şekeri fermente etmelerine rağmen bu konuda kökenler arasında farklılık vardır. D-glukoz, laktoz ve sukrozu fermente etmelerinin yanında mannitol, adonitol, trehalozu da fermente ederler. Örneğin Klebsiella rhinoscleromatis, laktozu fermente edemez.

Hareketsiz bakterilerdir. Karbon kaynağı olarak malonat ve sitratı kullanırlar. *Klebsiella rhinoscleromatis* ise sitratı kullanamaz. Diğer tüm *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde olduğu gibi oksidaz etkinlikleri yoktur. *Klebsiella* cinsi bakteriler deoksiribonükleaz enzim aktivitesine sahip değildir. *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ornithinolytica* ve *Klebsiella planticola* bir aminoasit olan triptofanı indol, pirüvik asit ve amonyak oluşturarak metabolize ederler. Karbonhidrat metabolizmalarının ara ürünü olarak asetil-metil-karbinol (asetoin) oluştururlar (*Klebsiella ozaenae* ve *Klebsiella rhinoscleromatis* hariç). Üreyi yavaş hidrolize eder ve Christensen'in üre agarında parlak pembe renk oluştururlar (*Klebsiella rhinoscleromatis* ve *Klebsiella terrigena* hariç) (22).

Klebsiella cinsi bakterilerden yalnızca *Klebsiella rhinoscleromatis*'de lizin dekarboksilaz enzimi yoktur ve bu nedenle lizini dekarboksile edemez. Sadece *Klebsiella ozaenae* arjinin dihidrolaz enzimi ile ornitini putresine dönüştürebilme yeteneği *Klebsiella ornithinolytica*, *Klebsiella ozaenae* ve *Klebsiella terrigena*'da gözlenir.

Klebsiella cinsi bakteriler, H₂S üretmezler, fenilalanini deamine etmezler (22). *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae* ve *Klebsiella rhinoscleromatis* laktozdan gaz oluştururlar. *Klebsiella* cinsi bakterilerin *Enterobacter*, *Hafnia* ve *Serratia* cinsi bakterilerden ayırımında hareket yetenekleri ve DNAaz enzim aktiviteleri araştırılır. *Klebsiella*'lar hareketsiz, diğerleri hareketlidir (21).

Enterobacter'lerden *E. asburiae*, *E. dissolvens* ve *E. nimipressuralis* hareketsiz olup *Klebsiella*'lardan lizini dekarboksile etme yeteneklerinin olmayışı ile ayrılırlar. *Serratia* cinsi bakterileri *Klebsiella*'lardan ayıran diğer özellik deoksiribonükleaz enzimi aktivitesine sahip olmalarıdır. *Klebsiella* cinsi bakteriler, tüm bağırsak bakterileri gibi genel kullanım besiyerlerinde ürerler. Optimal 37°C ve pH 7'de iyi ürerler.

Aerob ve fakültatif anaerobtur. Sıvı besiyerlerinde homojen bir bulanıklık ve dipte müköz bir çökelti yaparak üremektedirler. Üredikleri ortama bol kapsül maddesi salarlar. Katı besiyerlerindeki kolonileri, tipik mukoid nitelikte, büyük, sarımtırak gri renkte ve akıcı kolonilerdir. Uygunsuz koşullarda S ve R kolonilerine dönüşebilirler. Yatık jelozdaki birikme sıvısı gri-beyaz mukoid bir kitle şeklini alır. Buyyonda birkaç günlük kültürlerde bir kıvamlaşma oluşarak besiyeri eritilmiş jelatin kıvamında bir görünüm alır (21). MacConkey agarda koloniler tipik olarak büyük, mukoid ve kırmızıdır (22).

Antijen Yapıları:

Polisakkarit yapısında O ve K antijenleri bulunmaktadır. Bugün K antijenine bağlı tiplendirme ön planda uygulanmaktadır. Bunun nedenleri K antijeni ile tiplendirmenin daha kolay olması, K antijenlerinin O antijenlerinin sayısından fazla olmasıdır ve 82 tip K antijeninin O antijenlerinin üzerini kaplaması nedeniyle O antijenlerinin tayininin zor olmasıdır . Bu antijenlere karşı elde edilmiş antiserumlarla lam ve tüp aglütinasyonları, kültür süzöntüsü ile presipitasyon ve Neufeld'in kapsül şişme reaksiyonu ile Klebsiella'lar tiplendirilebilir. Kapsül şişme reaksiyonunda aslında özgül serumlarla karşılaştırılan bakterilerin kapsül polisakkaritlerinde oluşan presipitasyon sonucunda kapsül şişmiş gibi görünmektedir. Klebsiella cinsi bakterilerin serolojik tiplendirmesi bu alanda uzman olmuş laboratuvarlarda yapılabilmektedir (21).

Virulans Faktörleri

Klebsiella cinsi bakterilerin geniş polisakkarit kapsülü, bakteri hücrelerini fagositozdan koruyan önemli bir virulans faktörüdür. Ayrıca infekte bölgeye lökosit göçünü geciktirir. Klebsiella'larda kapsül ve lipopolisakkaritlerde bulunan endotoksin dışında moleküler düzeyde herhangi bir virulans faktörü tanımlanmamıştır.

Klebsiella'larda konak organizmadan demir iyonu sağlayabilen sideroforların varlığı gösterilmiştir. Sideroforlar yayılıcı sistemik

infeksiyon oluşturmada esansiyel bir faktör olan demiri sağlayarak mikroorganizmaların işini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca 'adhezyon' denen yapışma yeteneği de virulans ile ilgilidir. Fimbrialar yapışmadan sorumlu en önemli yüzey adhezinleri ya da ligantlarıdır. Fimbrialar genellikle gram negatif bakterilerde bulunurlar fakat bazı gram pozitif bakterilerde de bulunabilirler. Çevre şartları fimbriaların oluşumunu etkiler. Oksijen, sıcaklık, pH ve bakterinin içinde bulunduğu ortam bunlar arasındadır. Bakteri sitoplazmik membranından kaynaklanıp dışa doğru uzanan fimbrialar protein yapısında olup 'pilin' adı verilen ve birbirleri ile sarmal şekilde birleşmiş alt ünitelerden meydana gelmektedir (24, 25). Çok kırılğan olan fimbrialar sürekli olarak kaybedilir ve yerlerine yenileri yapılır. ÜSİ'a yol açan bazı bakteriler, yeni fimbrialar yaparak konağın immun yanıtını aşabilirler (22).

Etken Oldukları Klinik Tablolar:

Sağlıklı bireylerin solunum yolunda ve dışkıda %5-10 oranında Klebsiella pneumoniae bulunmaktadır. Nadir olarak normal kişilerin orofarinkslerinde bulunur (Taşıyıcı oranı %1-6). Doğada da çok yaygın olarak bulunmaktadırlar. Klebsiella pneumoniae tipik lobar pnömoni oluşturur. Fırsatçı infeksiyon etkeni olarak değerlendirilebilir. Çünkü Klebsiella pneumoniae solunum yolları savunma sistemi bozuk olan alkolik, diabetes mellitus, kronik tıkayıcı akciğer hastalığı olan kişilerde görülür. Bazı olgularda bronkopnömoni veya bronşit şeklinde gelişir. Abse oluşumu, ampiyem, plörezi oluşma ihtimali yüksektir. Bu hastalarda ölüm oranı da yüksektir. Pnömoni olgularında K1, K3, K4 ve K5 antijenine sahip K tipleri sıklıkla izole edilmektedir (22, 23).

Klebsiella pneumoniae ÜSİ'larına, yara infeksiyonlarına ve bakteriyemiye yol açar. Pnömoni yapan K tipleri ÜSİ'larından da izole edilmektedir (26).

Klebsiella'ların etken olduğu hastane infeksiyonlarında en sık rastlanılan odak üriner yol, alt solunum yolları, safra kesesi, cerrahi insizyon yeri ve diğer bölgelerdir. Yatan hastalarda bulunan üriner kateter, endotrakeal tüp, damariçi kateter gibi invaziv araçlar özellikle gram negatif basillerle oluşan hastane infeksiyonlarına yatkınlığı belirgin derecede arttırmaktadır (23).

Klebsiella'ların diğer tipleri daha az oranda hastane infeksiyonu etkenidir. Klebsiella oxytoca mikrobiyolojik olarak indol yapabilmesi ile Klebsiella pneumoniae'den ayrılır. İdrar , burun akıntısı ve beyin abselerinden izole edilmiştir (23).

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNE YAKLAŞIM

ÜSİ'nin tedavisinde önemli yer tutan antibiyotikler yanında yeri henüz tartışmalı değişik tedaviler de mevcuttur. Hidrasyon, üriner pH ve üriner antiseptikler üzerinde en fazla durulan diğer faktörlerdir(27).

Hidrasyon

ÜSİ'nin tedavisinde sıvı verilmesi uzun bir süredir savunulmaktadır. Bu tedavi yaklaşımı konusunda bazı teorik destekler vardır . Hidrasyon, bakterinin hızlı dilüsyonunu ve mesaneyi boşaltarak infekte idrarın uzaklaştırılmasını sağlar. Sıvı verilmesi genellikle bakteri sayısında düşmeye yol açar (27).

Üriner pH

İdrarın antibakteriyel etkisi yüksek üre konsantrasyonu ve ozmalilite ile gerçekleşmekte olup, üriner pH ile ilişkilidir. Düşük pH'ta antibakteriyel etkinlik artış göstermektedir (27).

Hippurik asit idrarın önemli bir ögesi olup, benzoik asitin glisin konjugatıdır ve çözünmemiş moleküllerin konsantrasyonuna göre bakteriyostatiktir (27).

Bir üriner antiseptik olarak bilinen yaban mersini suyunun fazla miktarda alınmasıyla elde edilen antibakteriyel etkinlik, meyvenin prekürsörlerinden çıkan hippurik asitten meydana gelmektedir. Başka bir organik asit olan mandelik asitin etkin olabilmesi de direkt olarak idrar pH'nının düşük bir düzeyde sürdürülmesiyle ilişkilidir (27).

İdrarı asidifiye etmek için süt, meyve suları (yaban mersini suyu) verilmelidir. Sodyum-bikarbonat gibi idrarı alkalileştirme özelliğinde olan maddeleri kısıtlayan bir diyet gereklidir. Uzun süreli antimikobiyal tedaviye ek olarak idrarın asidifikasyonu organik asitler ya da metenaminin eş zamanlı kullanımı ile gerçekleştirilmelidir (27).

ÜRİNER ANTİSEPTİKLER:

Üriner antiseptikler idrarda konsantre olan ancak serumda yeterli düzeye ulaşamayan ajanlardır. Bu nedenle sadece alt ÜSİ'nin tedavisi ile önlenmesinde etkili olmaktadır. Nitrofurantoin, metenamin, fosfomisin-trometamin ile yaban mersini suyu önemli üriner antiseptiklerdir (28).

NİTROFURANLAR:

Nitrofurantoin üriner antiseptikler içerisinde en yaygın kullanılan ajandır. İlk kez II. Dünya Savaşı sırasında savaş yaralarının bakımında kullanılan nitrofurantoin çok sayıda bileşiği sentez edilmesine karşın, sadece nitrofurazon ile nitrofurantoin klinikte kullanılmaktadır (29).

Nitrofurantoin DNA ve RNA sentezinde yer alan bakteriyel enzimleri, karbonhidrat metabolizması ile diğer metabolik enzim proteinlerini inhibe ederek etkili olmaktadır (29).

Nitrofurantoin en sık, komplike olmayan sistit tedavisinde kullanılmaktadır (29, 30).

Özellikle son yıllarda E.coli'nin trimetoprim-sülfametoksazole (TMP-SMZ) karşı dirençli hale gelmesi nedeniyle, nitrofurantoin (7 günlük rejim) komplike olmayan sistit olgularında iyi bir alternatif oluşturmaktadır. Nitrofurantoin, Escherichia coli ve enterokokların bir çok suşuna karşı etkilidir (29, 31).

Tekrarlayan ataklarda profilaktik kullanımı da yaygındır (29, 30). 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 nitrofurantoinin 3-7 gün süreyle günde 2 kez 100 mg dozajı yeterli olmaktadır (29). Gebe kadınlarda da β -laktam antibiyotikler gibi 5-7 gün kullanılabilir (32). ÜSİ olan gebe kadının tedavisinde sık kullanılır. Plasentayı geçtiği için glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan fetusta hemolize neden olabilir (33).

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 (29)

Nitrofurantoinin % 90'ı renal yolla atılır ve idrar konsantrasyonu çok yüksektir . Renal fonksiyonu bozuk hastalarda tercih edilmemelidir (30).

METENAMİN:

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. Metenamin mandelat

ya da metanamin hippurat formları mevcuttur; günde 2 kez 1 g dozunda verilmelidir. Yan etkileri az olup, gastrik irritasyon, bulantı ve kusma en sık rastlanandır (28).

FOSFOMİSİN TROMETAMİN:

Fosfomisin bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olan bir ajandır (34). Fosfomisin, oral alımını takiben hızlı bir biçimde absorbe olmakta ve idrarla değişmeden atılmakta olup, 24-48 saat süreyle bakterisid etki gösterebilmektedir (30).

Geçmişte ÜSİ'da 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. Son iki dekatta fosfomisin ile yapılan klinik çalışmalar, bu yeni yaklaşımın desteklenmesinde önemli rol oynamıştır. Duyarlı suşlarla gelişen

kadınlardaki komplike olmayan ÜSİ'nin tedavisinde tek doz (3 g) olarak kullanılmaktadır (30).

Gebelikte alt ÜSİ tedavisinde önerilen FDA onaylı kategori B'de yer alan antimikrobiyaller penisilinler, oral sefalosporinler ve fosfomisin trometamol'dir (35). Gebe kadınlarda alt ÜSİ için 3-5-7 günlük tedavilerin, tek-doz tedaviye üstünlüğü gösterilmemiştir (36). Tek doz tedavinin avantajları daha düşük maliyet, kompliansın artması, yan etkinin azalması ve belki de barsak, üriner veya vaginal florada dirençli organizmaların ortaya çıkışında azalmadır. Yüksek maliyetine rağmen son yıllarda E.coli suşlarının tetrasiklin, amoksisilin, kloramfenikol, TMP-SMZ ve kinolonlara karşı dirençli hale gelmesi nedeniyle fosfomisinin iyi bir alternatif olduğu bildirilmektedir (36).

Fosfomisin Kimyasal Yapısı:

Fosfomisin, fosfonik asit türevidir . İlk olarak 1969'da İspanya'da bulunmuştur. Kimyasal yapısı, (-) cis 1,2-epoksirosil fosfonik asit, epoksid halkası ile karbonfosfor bağıını içerir. 1980'li yılların başında fosfomisin trometamol olarak bilinen fosfomisinin tuzu elde edildi, bu tuz suda çok iyi çözünebiliyordu, daha iyi biyoyararlanımı sayesinde oral uygulama için daha güvenilirildi (35, 36).

Etki Mekanizması:

Fosfomisin pirüvil transferazı inhibe ederek etkisini gösterir. Pirüvil transferaz sitoplazmik bir enzimdir ve peptidoglikan sentezinin ilk basamağını katalizler (34, 35).

Farmakodinamik ve farmakokinetik:

Fosfomisin trometamolün oral biyoyararlanımı % 34 ile % 41 arasındadır, ancak idrarda bulunan toplam oral doz oranı olarak ifade edildiğinde % 54-65'e çıkar. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 5.7 saattir (35).

Fosfomisin böbrekler, mesane, prostat ve seminal keselere dağılır. İn vitro ve hayvan farmakodinami çalışmaları fosfomisinin santral sinir sistemi, kardiyovasküler, solunum ve gastrointestinal sistemlere ya hiç yada çok az etkisi olduğunu göstermiştir. Fosfomisin fütusda terapötik düzeylere ulaşacak kadar plasenta engelini geçer(35). Gebelikte önerilen antibiyotikler içinde Kategori-B'de yer alır. Hayvan deneylerinde anne ve bebekte toksik etki görülmemiştir, gebe kadında bakteriüri tedavisi için uygundur (36).

Fosfomisin başlıca glomerüler filtrasyon yolu ile değişmeden idrarla atılır (37). Toplam vücut ve böbrek klirensleri tamamen benzerdir;

fosfomisininin sadece % 0.5'i safra yolu ile atılır. Fosfomisininin toplam klirensi glomerüler filtrasyon hızına eşit olduğundan tubüler sekresyon ve reabsorbsiyon gözlenmez. Uygulamadan 48 saat sonra oral dozun idrarla atılan yüzdesi %32-43'tür, bunun da % 85-95'i ilk 24 saatte atılır (38).

İdrar konsantrasyonunun >128 µg /L olması ile bir çok üriner patojenin üremesi durduğundan, oral tek doz fosfomisin uygulamasından 24-48 saat sonra idrar konsantrasyonlarının etkili olduğu gösterilmiştir (35).

Fosfomisininin farmakokinetiği yaşlı hastalarda da araştırılmıştır. Genç ve sağlıklı gönüllülerde elde edilenler ile uyum içindedir, bu nedenle yaş nedeni ile doz ayarlaması gerekmez (37). Verilen doza uygun olarak 0-24 saatlik dönemde idrarda tespit edilen ilaç oranı % 44- % 58 arasındadır (35).

İlerlemiş böbrek yetmezliğinin fosfomisininin 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 (35).

Yan etkiler:

Genellikle iyi tolere edilmesine karşın diyare (% 4), bulantı (% 0.2), epigastrik/abdominal ağrı (% 0.2), deride kızarıklık (% 0.24) ve döküntü (% % 0.05) gibi yan etkileri görülebilir (39). Ciddi yan etkiler çok nadirdir; anjioödem, aplastik anemi, astma alevlenmesi, kolestatik sarılık, hepatik nekroz ve toksik megakolonu kapsar. Tek taraflı optik nörit bir hastada fosfomisin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Fosfomisin trometamolün, çapraz direnç göstermediği, iyi hasta uyumu, iyi emniyet profili ve tatmin edici bir maliyet-yarar oranı avantajı olduğu

saptanmıştır (37).

YABAN MERSİNİ SUYU:

Yaban mersini suyu özellikle ÜSİ'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 ÜSİ'nin profilaksisinde etkili olduğu ve daha az maliyet getirdiği bildirilmektedir (28).

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDA ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ:

Normal, önceden enstrümantasyon uygulanmamış ve obstrüksiyon olmayan genitoüriner sistemde gelişen ÜSİ, komplike olmayan ÜSİ olarak değerlendirilir. Komplike infeksiyonlar, genitoüriner sistemin yapısal veya fonksiyonel anomalisi olan hastalarda meydana gelir. Asemptomatik infeksiyonlarda antimikrobiyal tedavi gebelik ve bazı özel durumlar dışında nadiren gereklidir. Semptomatik ÜSİ ise mutlaka tedavi edilmelidir. Kadınlarda akut, komplike olmayan üriner infeksiyonlar için hastaların % 40'ında 4 hafta içinde spontan iyileşme meydana gelebilir, ancak antimikrobiyal tedavi, semptomların ortadan kaldırılması için genellikle gereklidir (31).

Uygun antimikrobiyal tedavi için hastanın durumunun (semptomatik veya asemptomatik), üriner sistemin durumunun (komplike, komplike olmayan), infeksiyon paterninin (izole, rekürren, çözümlenmemiş) ve infeksiyon sahasının (sistit, piyelonefrit), tedavi süresinin, antimikrobiyal ajanın etki spektrumunun, direnç paterninin, yan etkilerin ve farmakokinetik özelliklerin bilinmesi gerekmektedir. ÜSİ 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 . Trimetoprim-Sulfometoksazol ve florokinolonlar vajinal sıvıda yüksek konsantrasyonda olup, E.coli için nitrofurantoin ve beta-laktam ajanlardan daha etkili olabilir (40).

ÜSİ'de antimikrobiyal tedavide göz önünde bulundurulacak prensipler:

- .Hastanın klinik durumu (semptomatik, asemptomatik)
- .Üriner sistemin durumu (komplike, komplike olmayan)
- .İnfeksiyon paterni (izole, rekürren, çözümlenmemiş)
- .İnfeksiyon sahası (sistit, piyelonefrit)
- .Tedavi süresi
- .Antimikrobiyal ajanın etki spektrumu ve direnç durumu
- .İlaç yan etkileri ve farmakokinetik özellikler
- .Üriner ilaç konsantrasyonu
- .Bağırsak ve perine florasına etkisi
- .Kadınlarda vajinal, erkeklerde prostat doku konsantrasyonu

Üriner Sistem İnfeksiyonlarında Kullanılan Oral Antibiyotikler:

Akut komplike olmayan ÜSİ (sistit) tedavisinde 3 günlük kısa süreli tedaviler tercih edilmektedir. Daha uzun tedavilerde, yan etkilerde ve tedavi maliyetinde artış meydana gelmektedir. Günlük dozların sayısı ne kadar az ise hastalarda tedavi uyumu o kadar iyidir (40).

Amoksisilin ve diğer penisilinler:

Amoksisilin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerin akut sistit tedavisinde 7 gün kullanımları endikedir. Bu ilaçlar gebelerde ÜSİ'nin tedavisinde ve grup B streptokoklar gibi gram-pozitif bakteriler enfeksiyona neden olduğunda, duyarlılık durumları göz önünde bulundurularak seçilmelidir (40).

Trimetoprim ve Trimetoprim-Sulfametoksazol:

Kadınlarda 3 günlük kullanımı , aynı süre kullanılan nitrofurantoiden daha etkilidir. Trimetoprimin tek başına kullanımı sadece sülfonamid allerjisi olan hastalar için endikedir. Diyabet, yakın zamanda hastanede yatmış olma, sık antibiyotik kullanımı direnci arttırıcı faktörlerdir (41).

Sefalosporinler:

Sefaleksim, Sefuroksim aksetil ve Sefiksiminden oluşan oral sefalosporinler, 7 günlük uygulamalar şeklinde Sİ tedavisinde kullanılabilir. Fakat bu ajanlara direncin giderek artması kullanımlarını sınırlı hale getirmektedir. Ayrıca geniş spektrumlu etkinlikleri ile Candida vulvovajinitine yol amaları diğer olumsuz yönleridir. Bu ilaçlar Sİ tedavisinde ikinci sırada tercih edilecek ilaçlar içerisinde yer almakta olup, gebelikte tercih edilebilirler.  günlük kullanımlarında tedavi başarı oranları TMP-SMZ ve kinolonlardan düşüktür; bu nedenle 7 günlük tedavi önerilmektedir (42). En önemli yan etkileri gastrointestinal sistem ile ilgilidir.

Parenteral antibiyotikler:

Ciddi komplike Sİ veya piyelonefriti olan hastalar hastaneye yatırılarak başlangıç tedavilerini parenteral almalıdır. Parenteral seçenekler içerisinde yer alan ilaçlar; aminoglikozidler, geniş spektrumlu sefalosporinler, beta-laktamaz inhibitörlü penisilinler (piperasilintazobaktam) ve florokinolonlar (siprofloksasilin, ofloksasin, levofloksasin) olarak sayılabilir.

Florokinolonlar:

Üropatojenlerin çoğuna kinolonlar etkili olup, yüksek oranda bakteriyolojik ve klinik iyileşme sağlarlar. Kinolonlara dirençli üropatojen oranı düşük olup, bu ilaçların diğer bir avantajı ardışık tedavi uygulamasına uygun olmalarıdır. Oral ve parenteral formlarında benzer etkinlik gösterirler. Komplike ve ciddi ÜSİ'lerde kullanılabilen, geniş spektrumlu, direnç oranı düşük ve güvenilir ilaçlar olması nedeni ile ÜSİ'nin tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlar içerisinde yer alırlar (43). ÜSİ'de kullanılan florokinolonlardan lomefloksasin, enoksasin ve norfloksasinin sadece oral formülasyonları mevcuttur. Siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasinin hem oral hem de IV formları mevcuttur. Bu nedenle akut piyelonefrit ve komplike ÜSİ tedavisinde ardışık tedavi şeklinde kullanılabilir.

Genel olarak florokinolonlar gastrointestinal, dermatolojik ve santral sinir sistemi üzerine yan etkiye sahiptir. Bu yan etkiler hafif olup, tedavi kesildikten sonra hızla düzelmektedir. Bununla birlikte bazı kinolonlar fototoksik ve nefrotoksik etki gösterebilmekte ve nöbetler, QT intervalinde uzamaya neden olabilmektedir. Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi psödomembranoz kolit yapabilmektedir. Florokinolonların zorunlu olmadıkça çocuklarda (16 yaş altında) kullanımı önerilmez (43). Siprofloksasinin, kadınlarda E.coli veya S.saprophyticus'un neden olduğu akut komplike olmayan sistit veya komplike olmayan piyelonefrit ile çeşitli üropatojenlerin neden olduğu komplike ÜSİ tedavisinde kullanımı endikedir. Biyoyararlanımı % 70 olup, oral uygulamadan sonra GİS'ten hızla absorbe olur. Oral alımdan 1-2 saat sonra maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır ve yiyeceklerden pek etkilenmez. Normal renal fonksiyonlu hastalarda serum yarılanma ömrü 4 saat kadardır. Renal fonksiyon bozukluğunda bu süre uzamaktadır. Oral dozun % 40-50'si idrarla değişmeden atılır (44).

Norfloksasin komplike olmayan ve komplike ÜSİ tedavisinde oral yoldan kullanılan bir kinolondur. Tekrarlayan ÜSİ olan kadınlarda etkili

bir ilaçtır. Geniş bir gram-negatif etki spektrumuna sahiptir. Yan etki profili % 2-3'tür. En yaygın yan etkiler bulantı, kulak çınlaması, baş ağrısı ve konvülziyondur (44).

Özetle üropatojenlerin klasik ÜSİ tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlara direnç düzeylerindeki artış ÜSİ tedavisinde kinolonların empirik kullanımı ön plana çıkarmıştır. Kinolonlar da kendi aralarında etkinlik, yan etki ve ardışık kullanım kolaylığı bakımından farklılıklar göstermektedir.

Sonuç olarak alt ÜSİ tedavisinde kullanılacak ideal bir antimikrobiyal ilaç; geniş spektrumlu, yan etkisi az olan, mümkünse günde tek doz uygulanan, diğer ilaçlarla etkileşimi az olan bir ilaç olmalıdır (45).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 01/07/2007 - 01/09/ 2007 tarihleri arasında Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği Bakteriyoloji Laboratuvarında değerlendirilen 200 idrar kültürü sonucu (üreme gerçekleşen) retrospektif olarak incelenmiştir. İncelenen örnekler İç Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Genel Cerrahi, Nöroloji, Anestezi ve Reanimasyon, Ortopedi ve Travmatoloji servislerinde yatmakta olan hastalardan alınmıştır.

Hastanemizde idrar örneklerinin alınması için yenidoğan döneminde cilt temizliğini takiben 22 nolu kelebek iğne ile idrar örneği alınarak suprapubik aspirasyon yapılmış başarılı olunamayan hastalarda kateterizasyon uygulanmaktadır. Erişkin grup hastalarda orta akım idrarı alınmış olup uyumlu olmayan hastalardan kateter yardımı ile idrar alınmaktadır. Alınan idrar örnekleri 30 dakika içinde laboratuvarlara ulaştırılmaktadır.

Hastanemizde antibiyotik duyarlılık testlerinin büyük bölümü CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile

alışılmıştır.

Laboratuara gönderilen idrar örneklere Mc konkey ve %5 koyun kanlı agar besiyelerine ekimi yapılarak, 35-37⁰C de 18-24 saat inkübe edilerek oluşan koloniler incelenmiştir. İnfeksiyon göstergesi olarak 10⁵ cfu/ml ve üzeri üremeler kabul dilmiş olup 10³ – 10⁵ cfu/ml arasındaki üremeler değerlendirmeye alınmamıştır.  ve ten fazla koloni morfolojisi gösteren ekimler kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Üreme tespit edilen idrar kültürlerinde standart metodlarla bakteri tanımlaması ve antibiyogram yapılarak, üriner sistem enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklerden olan penisilin, ampisilin, ampisilin- sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim, seftriakson, sefepim, sefeperazon , seftazidim, gentamisin, amikasin, trimetoprim-sulfametoksazol, vankomisin ve teikoplanine karşı direnç durumu araştırılmıştır. Üreyen mikroorganizmalar değerlendirilip üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan etkenlerin profili oluşturulmaya çalışılmıştır.

İstatistiksel incelemeler:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (frekans) yanı sıra verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR:

Kültürde üreyen mikroorganizmaların genel dağılımı:

Kültürde Üreyen mikroorganizma sayıları:

E. coli 104

Proteus spp. 12

Klebsiella spp. 10

Enterobacter spp. 24

Enterokok spp. 32

Pseudomonas spp. 8

Diğer 10

MİKROORGANİZMALAR	KÜLTÜRDE ÜREYEN MİKROORGANİZMA SAYILARI	KÜLTÜRDE ÜREYEN MİKROORGANİZMA %
E.COLİ	104	%52
PROTEUS SPP.	12	%6
KLEBSİELLA SPP.	10	%5
ENTEROBACTER SPP.	24	%12
ENTEROKOK SPP.	32	%16
PSEUDOMONAS SPP.	8	%4
DİĞER	10	%5

Kültürde üreyen mikroorganizma türleri 7 ana başlık altında toplanmıştır. Olguların %52'sinde E.coli, % 6'sında Proteus, % 5'inde Klebsiella, % 12'sinde Enterobacter, % 16'sında Enterokok, % 4'ünde Pseudomonas ve % 5'inde diğer (alfahemolitik streptokoklar, Morganella morganii, MRSA ve Acinetobacter spp.) mikroorganizmalar saptanmıştır.

Antibiyotik hassasiyet sonuçlarının genel dağılımı:

Dirençli Mikroorganizma Sayısı:

Ampisilin 156

Penisilin 148

Ampisilin-Sulbaktam 88

Amoksisilin-Klavulanik asit 96

Sefuroksim 62
 Seftriakson 52
 Sefepim 32
 Sefaperozon 36
 Seftazidim 18
 Gentamisin 42
 Amikasin 30
 Trimetoprim-Sulfametoksazol 96
 Vankomisin 4
 Teikoplanin 2

DİRENCLİ MİKROORGANİZMA	DİRENCLİ MİKROORGANİZMA SAYISI	DİRENCLİ MİKROORGANİZMA %
AMPİSİLİN	156	%78
PENİSİLİN	148	%74
AMPİSİLİN-SULBAKTAM	88	%44
AMOKSİSİLİN- KLAVULANİKASİT	96	%48
SEFUROKSİM	62	%31
SEFTRİAKSON	52	%26
SEFEPİM	32	%16
SEFAPEROZON	36	%18
SEFTAZİDİM	18	%9
GENTAMİSİN	42	%21
AMİKASİN	30	%15
TRİMETOPRİM SULFAMETOKSAZOL	96	%48
VANKOMİSİN	4	%2
TEİKOPLANİN	2	%1

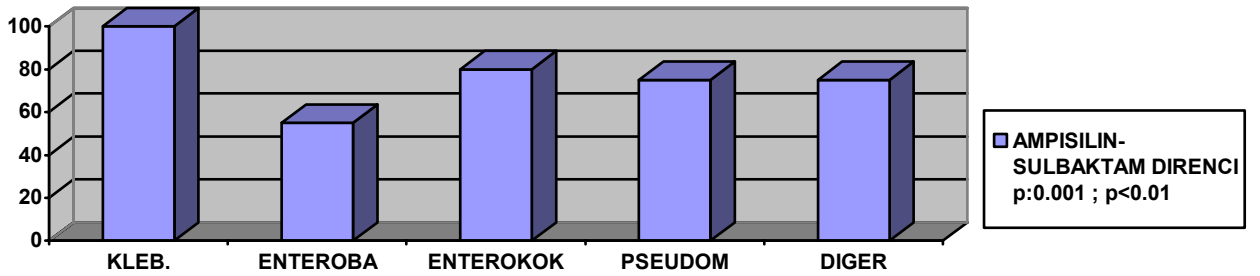
Kültürlerin %78'inde ampisilin, % 74'ünde penisilin %44'ünde ampisilin-sulbaktam,%48'inde amoksisilin-klavulanik asit, %31'inde sefuroksim, % 26'sında seftriakson, %16'sında sefepim, %18'inde sefaperozon, %9'unda seftazidim, %21'inde gentamisin,%15'inde amikasin, %48'sinde trimetoprim-sulfametoksazol, %2'sinde vankomisin ve%1'inde teikoplanin direnci tespit edilmiştir.

Ampisilin direnci kültürde üreyen mikroorganizmaların türlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p:0.222; p>0.05).

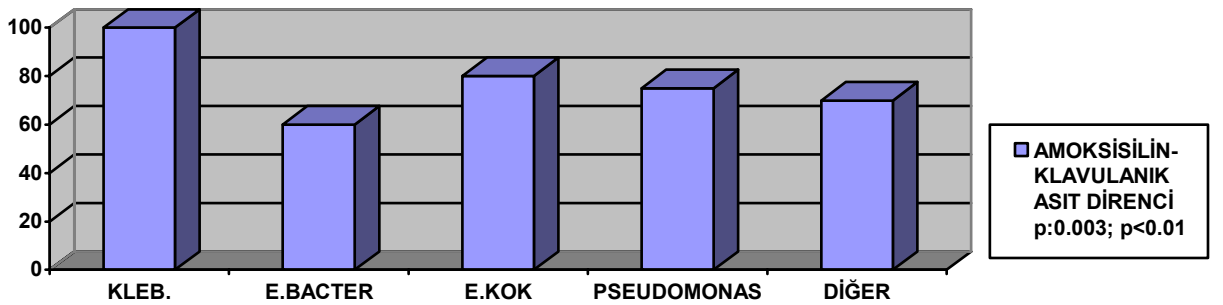
Penisilin direnci kültürde üreyen mikroorganizmaların türlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p:0.235$; $p>0.05$).

Ampisilin-Sulbaktam direnci kültürde üreyen mikroorganizmaların türlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p:0.001$; $p<0.01$).

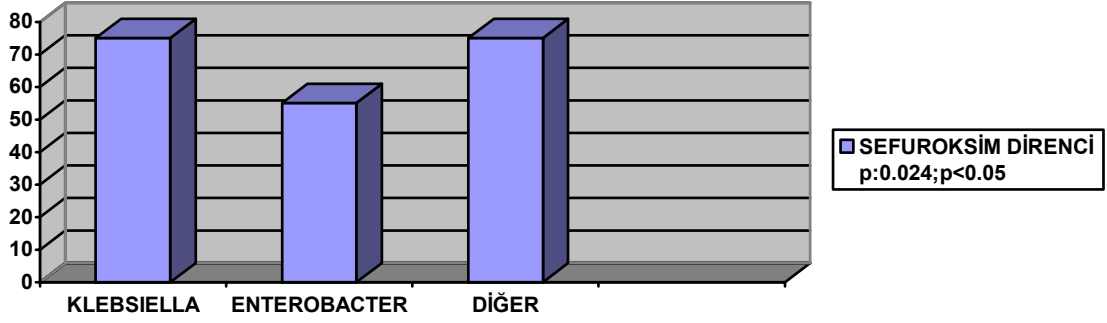
Ampisilin-Sulbaktam direnci; Klebsiella, Enterobacter, Enterokok, ve Pseudomonas üreyen kültürlerde anlamlı şekilde yüksek oranda bulunmaktadır.



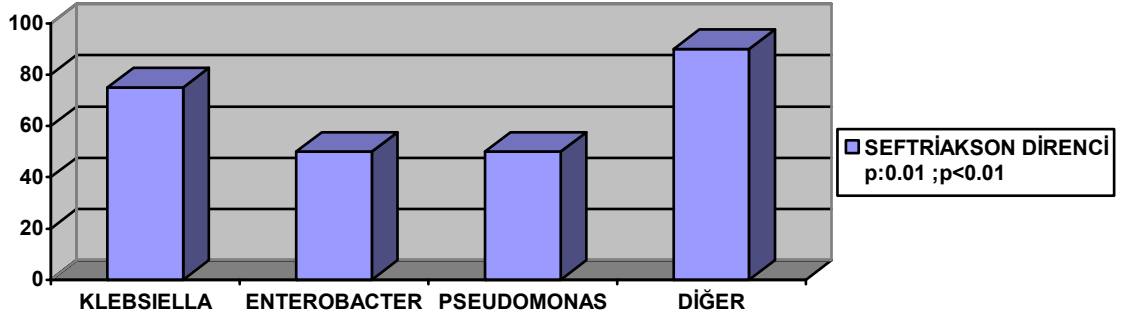
Amoksisilin-Klavulanik asit direnci kültürde üreyen mikroorganizmaların türlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p:0.003$; $p<0.01$). Amoksisilin-Klavulanik asit direnci; Klebsiella, Enterobacter, Enterokok ve Pseudomonas üreyen kültürlerde anlamlı şekilde yüksek oranda bulunmaktadır.



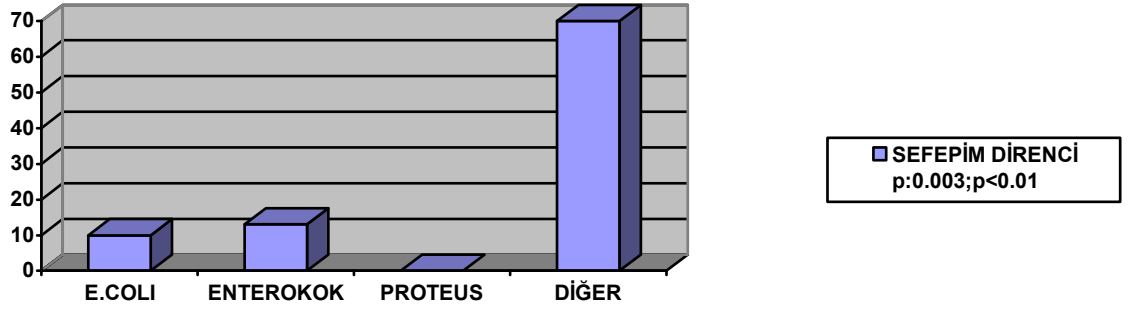
Sefuroksim direnci kültürde üreyen mikroorganizmaların türlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p:0.024$; $p<0.05$). Sefuroksim direnci; Klebsiella, ve Enterobacter kültürlerde anlamlı şekilde yüksek oranda bulunmaktadır.



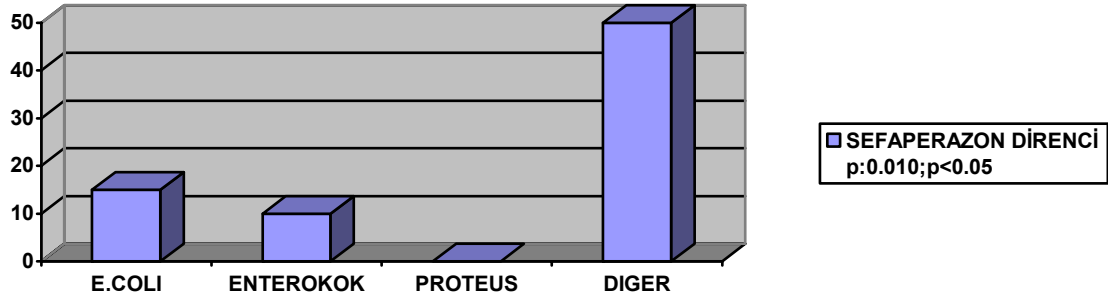
Seftriakson direnci kültürde üreyen mikroorganizmaların türlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p:0.001$; $p<0.01$). Seftriakson direnci; Klebsiella, Enterobacter, ve Pseudomonas üreyen kültürlerde anlamlı şekilde yüksek oranda bulunmaktadır



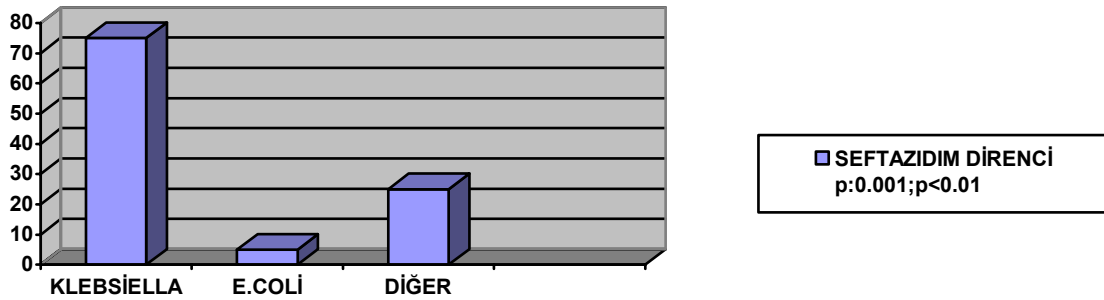
Sefepim direnci kültürde üreyen mikroorganizmaların türlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p:0.003$; $p<0.01$). Sefepim direnci; E. Coli ve Enterokok üreyen kültürlerde anlamlı şekilde düşük oranda bulunurken; Proteus üreyen kültürde hiç Sefepim direnci görülmemiştir.



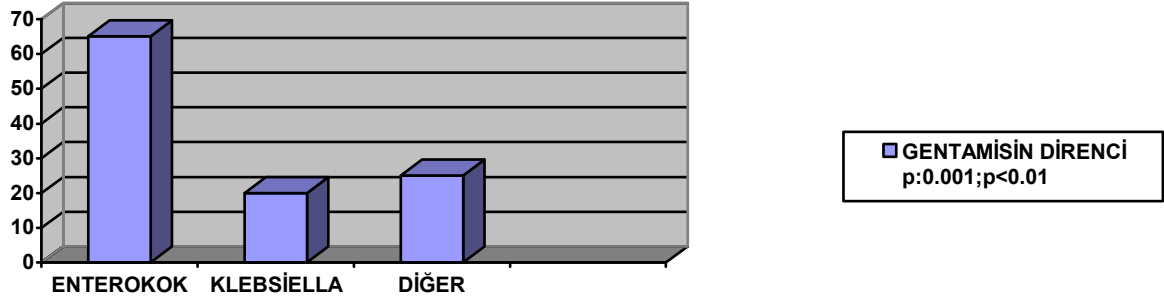
Sefaperozon direnci kültürde üreyen mikroorganizmaların türlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir (p:0.010; p<0.05). Sefaperozon direnci; E.coli ve Enterokok üreyen kültürlerde anlamlı şekilde düşük oranda bulunurken; Proteus üreyen kültürde hiç Sefaperozon direnci görülmemiştir.



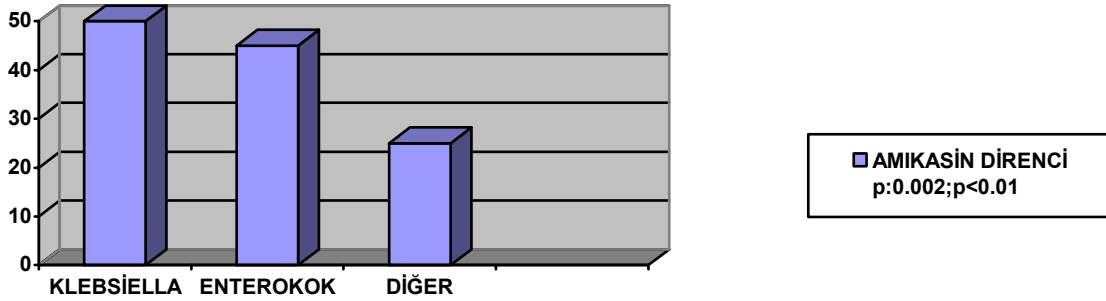
Seftazidim direnci kültürde üreyen mikroorganizmaların türlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir (p:0.001; p<0.01). Seftazidim direnci; Klebsiella üreyen kültürlerde anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.



Gentamisin direnci kültürde üreyen mikroorganizmaların türlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p:0.001$; $p<0.01$). Gentamisin direnci; Enterokok üreyen kültürlerde anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.



Amikasin direnci kültürde üreyen mikroorganizmaların türlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p:0.002$; $p<0.01$). Amikasin direnci; Klebsiella ve Enterokok üreyen kültürlerde anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.



Trimetoprim-Sulfametoksazol direnci kültürde üreyen mikroorganizmaların türlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p:0.077$; $p>0.05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden bu yana bir çok enfeksiyon hastalığı tedavi edilebilir hale gelmiştir. Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık etken E.coli olmasına ve E.coli'yi etkileyebilecek çok sayıda antibiyotik bulunmasına rağmen ,bu enfeksiyonda kronikleşme ortadan kaldırılamamıştır. Bunun nedeni konağa ve mikroorganizmaya ait çeşitli faktörlerin yanı sıra antibiyotiklere karşı gelişen dirençtir. Antibiyotiklere direnç gelişmesinin nedeni,antibiyotik dozunun iyi ayarlanmaması ,çeşitli enfeksiyonların tedavisinde yaygın kullanımı olabileceği gibi ,duyarlılığı az olan bir bakterinin seleksiyon veya spontan mutasyonla dirençli hale gelmesi ve enterik bakterilerde çoklu dirençlilikten sorumlu R plazmidlerine de bağlı olabilir.(56).Çalışmamızda üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik olarak sık tercih edilen antibiyotiklere önemli oranda direnç geliştiği gösterilmiştir. Ülkemizde poliklinik koşullarında tedavi başlanan hastanın kültürel,ekonomik nedenler veya iletişim eksikliği sonucu kontrollere düzenli gelememe olasılığı , başlangıç tedavinin duyarlı antibiyotikler içinden seçilmesini gerektirir.

Etkenler: Dar-Shong Lin(49) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E.Coli %83 P.Aeruginosa %8 K.Pneumonia % 4 GBS % 4 olarak bulunmuş. Blake-Bullocks (50) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E.Coli % 75 K.Pneumonia % 6 P.Miribalis % 6 GBS % 3 S.Epidermidis % 3 P.Aeuriginosa % 3 olarak bulunmuş.

Ayata (51) ve arkadaşlarının çalışmasında E.Coli % 63 K.Pneumonia %18 Proteus % 10 olarak tespit edilmiş.

Pape (53) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E.Coli % 47 ,Enterekok %23 , Proteus % 8 , Klebsiella % 4 , P.Aeruginosa % 5 olarak tespit edilmiş.

Wu CY (54) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en yaygın patojen olarak E.Coli tespit edilmiş (% 74.7) , Proteus spp. % 6.7 ,Klebsiella % 6.4, P.Aeuroginosa %3.4 olarak tespit edilmiş.

Haller (52) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E.Coli % 57.2 , Enterekok % 13.2 , P.Aeruginosa % 7 ,Proteus spp.% 5.9 ,Klebsiella % 4.7 ,Enterobactericea % 4.3 olarak bulunmuş.

Bizim çalışmamızda etken mikroorganizmaların oranı E.Coli % 52 , Enterekok %16 , Enterobacter % 12 , Proteus % 6 ,Klebsiella % 5, P.Aeruginosa % 4 , Diğer (Alfa Hemolitik Streptekok ,Morgenalla Morganii, MRSA ,Acinetobacter) % 5 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda saptanan bulguların diğer çalışmalarla benzer olduğu görülmekte ve genel olarak literatürle uyumludur.

Haller (52) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izole edilen E.Coli suşları Ampisilin 'e dirençli fakat Sefalosporinlere, Aminoglikozidlere ve İmipeneme, karşı duyarlı idi.Enterekok suşlarında da Ampisiline % 15 ,ve Metilmisine %40 direnç olmasına karşı Aminoglikozidlere yüksek direnç gösterilemedi.P.Aeruginosa da, Aminoglikozid direnci yoktu. Çalışma boyunca ÜSE' de tedavi öncesi ve alta yatan hastalığa göre Ampisilin, Gentamisin, Netilmisin ve Tobramisinle ampirik tedavi karşılaştırılmıştır.Bu terapi klinik olarak etkili, iyi tolere edilebilir, uygun maliyetli ve gereksiz antimikrobiyal dirence yol açmayan bir tedavidir. Özellikle Haller ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile bizim yaptığımız çalışma ile çok benzer sonuçlar vermiştir.

Wu CY (54) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vakaların % 82 sinde E.Coli Ampisiline dirençli idi.%55.2 de Trimetoprim-Sulfametoksazol'e, %24 .9 Gentamisine ve %24 de Sefazoline dirençli idi.Ampisilin ve Trimetoprim-Sulfametoksazol direncinin yıllar içinde artığı gözlemlendi.

Pape (53) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ampisiline direnç % 53, Ampisilin-Sulbaktam direnci % 51 , Birinci kuşak sefolosporinlere karşı direnç % 24 , İkinci kuşak sefolosporinlerden Cefuroksime karşı direnç %6 , Üçüncü kuşak sefolosporinlerden seftazidime karşı direnci % 3 ,amikasine direnç % 12 , Trimetoprim-Sulfametoksazol direnç % 42

olarak tespit edilmiştir.

Fadda (55) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E.Coli de ampisilin direnç % 48 , amoksisilin-klavunik asit direnci % 13 ,sefuroksime direnç %11 , Trimetoprim-Sulfametoksazol % 30 olarak tespit edilmiştir. Grude(56) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ampisiline direnç %28 , Trimetoprim-Sulfametoksazol % 12 sefuroksime % 12 olarak tespit edilmiş.

Mohanna (57) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada amoksisilin-klavunik asit direnci % 70.1 , Trimetoprim-Sulfametoksazol direnci %83.6 olarak tespit edilmiş.

Bizim yaptığımız çalışmada kültürlerin %78'inde Ampisilin, % 74'ünde Penisilin %44'ünde Ampisilin-sulbaktam, %48'inde Amoksisilin-Klavulanik Asit, %31'inde Sefuroksim, % 26'sında Seftriakson, %16'sında Sefepim, %18'inde Sefaperozon, %9'unda Seftazidim, %21'inde Gentamisin, %15'inde Amikasin, %48'sinde Trimetoprim-Sulfametoksazol, %2'sinde Vankomisin ve %1'inde Teikoplanin direnci tespit edilmiştir.

Kültürde üreyen mikroorganizmalardan E.Coli 'de Ampisilin direnci % 69.8 , Amoksisilin-Klavulanik Asit direnci % 34 ,Sefuroksim direnci % 22.6, Seftriakson direnci % 17 Gentamisin direnci % 9.4, Trimetoprim - Sulfametaksazol direnci % 39.6 bulunmuş Vankomisine direnç saptanmamıştır.

Proteus 'da Ampisilin direnci % 69.8 , Amoksisilin-Klavulanik Asit direnci % 14.3 ,Sefuroksim direnci % 14.3,Trimetoprim-Sulfametaksazol direnci % 42.9 bulunmuş olup Seftriakson ,Gentamisin ve Vankomisine direnç saptanmamıştır.

Entrobacter 'de Ampisilin direnci % 100 , Amoksisilin-Klavulanik Asit direnci %61.5 ,Sefuroksim direnci % 53.8, Seftriakson direnci % 46.2, Gentamisin direnci % 23.1 Trimetoprim-Sulfametaksazol direnci % 38.5, Vankomisine direnç % 7.7 saptanmıştır.

Enterokoklar 'da Ampisilin direnci % 80 , amoksisilin-klavulanik asit direnci % 80, sefuroksim direnci % 20, seftriakson direnci % 13.3, gentamisin direnci % 66.7, trimetoprim-sulfametaksazol direnci % 80 bulunmuş ,vankomisine direnç saptanmamıştır.

Görüldüğü üzere daha önce yapılan çalışmalarda gerek üretilen mikroorganizmalar gerekse bu etkenlerinin antibiyotiklere duyarlılıkları hakkında oldukça farklı sonuçlar elde edilmektedir.Bu durumun etken mikroorganizmaları yaş.cinsiyet ,coğrafi bölgeye bağlı olarak değişebilmesi .dirençdeki farklılıkların ise uluslararası bir antibiyoterapi uzlaşısının sağlanamamış olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz veriler yukarda belirttiğimiz sebeplere bağlı olarak bazı çalışmalarda yüksek farklılıklar göstermekle beraber genel olarak literatürdeki çalışmalara uyumludur.

KAYNAKLAR:

1. İnan D. Genel Kavramlar. Arman D., Leblebicioğlu H. Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Tedavisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2003; 1: 9-14.
2. Tullus K, Winberg J. Urinary tract infections in childhood. In : Brumeitt W, Hamilton-Miller J, Bailey R (eds). Chapman and Hall Medical, London 1998; 175-197.
3. Nicole LE. Epidemiology of urinary tract infection. Infect Med 2001; 18:153-62.
4. 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.
5. İnci O. Çocuk ve Erişkinlerde Ürogenital İnfeksiyonlar Kitabı, Üriner İnfeksiyonlar, Nobel Tıp Kitabevleri 1996; 34-35.
6. Dieckhaus K. D., Urinary Tract Infections In: Grace C. Medical Magement of Infectious Disease 2003; 289-291.
7. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı Kitabı, 3. Baskı. İdrar Yolları Enfeksiyonlarının Mikrobiyolojik İncelenmesi, Barış Yayınları, İzmir 2002; 279-381.
8. Norrby S.R., Urinary tract infections In: Finch R.G., Greenwood D., Norrby S.R., Whitley R.J., Antibiotic And Chemotherapy eighth edition, Churchill Livingstone, Toronto 2003; 764-771.
9. Einstein B I, Zalesnik D F: Enterobacteriaceae. In : Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles on practice of infectious diseases, 5 th ed., Churchill Livingstone 2000; 2294 – 2301 .
10. Bilgehan H., Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi Kitabı, 10. Baskı, Bağışık Yanıt ve Temelleri, Barış Yayınları, İzmir 2002; 303-317.
11. Russo T A, Johnson J R: Proposal for a new inclusive desination for extraintestinal pathogenic isolates of Escherichia coli . ExPEC. J Infect

Dis 2000; 181 : 1753-1754 .

12. Erayman İ, Erayman B, Arıbaş E T. İdrar örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2001; 15 : 164.
13. Kunin C M . Urinary tract infection detection, prevention and management 5th Ed., Willams and Wilkins, Baltimore 1997; 78-98, 280-321.
14. Colle J G, Fraser A G, Marmion B P, Simmons A (eds). Mackie and McCartney Practical Medical Microbiology, 14. Ed., Churchill Livingstone, Newyork 1996; 363-367 .
15. Brooks G F, Butel J S, Morse S A eds. Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology. 22nd Ed. Newyork : McGraw- Hill 2001; 146.
16. Baron E J, Peterson L R, Tenover F C. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 9. Ed., The CV, Toronto 1994; 362 .
17. Pathogenicity of Microorganisms, Strohl W A., Rouse H., Fisher B D., Harvey R.A., Champe P.C eds. Illustrated Reviews. Microbiology, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001; 3:11-14.
18. Beutin L, Montenegro M A, Orskov I, Orskov F, Prada J, Zimmermann S, Stephan R. Close association of verotoxin (Shiga-Like Toxin) production with enterohemolysin production in strains of Escherichia coli. J Clin Microb 1989; 27:2559-2564 .
19. Johnson J R. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 80-128 .
20. Stedman R, Yopley N. The virulence of Escherichia coli in the urinary tract. In: Brummett W, Hamilton- Miller J M T, Bailey R R (eds). Urinary tract infections, Chapman and Hall Medical, London 1998; 37-58 .74
21. Bilgehan H.. Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İnfeksiyonları, 10. baskı, Barış Yayınları, İzmir 2000, 59-69.
22. Koneman E W, Allen S D, Janda W M, Schreckenber P C, Winn WC, JR: Enterobacteriaceae, Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th ed., Lippincott Company, Philadelphia, Newyork.

1997;171

23. Ustaçelebi Ş. Ed ., Mutlu G., İmir T., Cengiz A., Tümbay E., Mete Ö. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1999; 91-109, 509-511.
24. Akan E.. Genel Mikrobiyoloji ve İmmunoloji, Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. Yayın No: 16, Adana 1992;56-89.
25. Tunçkanat F.. Üriner Sistem İnfeksiyonu Patogenezinde Bakteriyel Virulans Faktörleri, Klimik Derg. 1993; 6:3.
26. Töreci K. Enterobacteriaceae Ailesindeki Bakterilerin İnfeksiyon Oluşturması, Laboratuvar Tanısı, Epidemiyoloji, Korunma, İÜ İstanbul Tıp Fak. Ders Notları 1997.
27. Sobel K, Kaye D. Urinary tract infections. İn: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 773-805.
28. Reese RE, Betts RF. Urinary antiseptics. İn: Reese RE, Betts RF, Gummustop B (eds). Handbook of Antibiotics. 3rd ed. Philadelphi, Lippincott Williams Wilkins 2000; 564-73.
29. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of tract infections. Drugs 2001; 61:353-64.
30. O'Donnell JA, Gelone SP, Abrutyn E. Selecting drug regimens for urinary tract infections. Infect Med 2002; 19:14-22.
31. Nicole LE. Urinary tract infection. Traditional pharmacologic therapies. Am J Med 2002; 113(Supp 1A): 35-44.
32. Norrby S. R., Urinary Tract Infections İn: Finch R. G., Greenwood D., Norrby S. R., Whitley R. J.. Antibiotic And Chemotherapy 8th ed., Churchill Livingstone, Toronto 2003; 57: 764-771.75
33. Pitroff R., Hay P., Infections İn Pregnancy İn: Finch R.G., Greenwood D., Norrby S. R., Whitley R.J., Antibiotic And Chemotherapy 8th ed., Churchill Livingstone, Toronto 2003; 57: 764-771.
34. Minassian M.A. et al. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril(R)) and a 5-day course of trimetoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. Int J of Antimicrobial Agents 1998; 10: 39-47.

35. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drug* 1997; 53: 637-56.
36. Kremery S., Hromec J., Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int Journal of Antimicrobial Agents* 2001;17:279-282.
37. Stein G., Pharm D. Fosfomycin Tromethamine Single-Dose Treatment of Acute Cystitis *Int J Fertil*, 1999; 44(2): 104-109.
38. Greenwood D., Fosfomycin and Fosfidomycin In: Finch R.G., Greenwood D., Norrby S. R., Whitley R.J., *Antibiotic And Chemotherapy* 8th ed., Churchill Livingstone, Toronto 2003; 20: 294-296.
39. Lobel B. Short term therapy for uncomplicated urinary tract infection today. *Int Journal of Antimicrobial Agents* 2003; 22: 85-87.
40. Köksal İ., *Antimikrobiyal Tedavi Prensipleri ve Antimikrobiyallerin Üriner Konsantrasyonu*, Arman D., Leblebicioğlu H., *Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Tedavisi Kitabı*, Bilimsel Tıp Yayınevi 2003; 3:21-31.
41. Wright SW, Wrenn KD, Haynes M. Trimetprim-sulfamethaxazole resistance among urinary coliform isolates. *J Gen Int Med* 1999; 14: 606-9.
42. Leigh AP, Nemeth MA, Keyserling CH, et al. Cefdinir versus cefaclor in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 2000; 22 : 818-25.76
43. Schaeffer AJ. The expanding role of fluoroquinolones. *Am J Med* 2002; 113:45-54.
44. Raz R, Naber KG, Raizenberg C, et al. Ciprofloxacin 250 mg twice daily in the treatment of complicated in women . *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 327-31.
45. Naber KG. Survey On Antibiotic Usage In The Treatment Of Urinary Tract Infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl 1): 23-7.
46. Downs MS. Urinary tract infections in febrile infants and young children., 1999;103:54-95.
47. Kher Kanval K, Makker SP. *Clinical Nephrology* (second edition) Singapore: Mc

GrawHill,1992,Urinary tract infection:277-323.

- 48.Ekim M,Kuloglu Z,Aysev D, E.Colinin neden olduğu ÜSE'lerde antibiyotik duyarlılığında değişiklikler Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1998;3:141-44.
- 49.Lin DS.UTI in febril infants younger than eight weeks of age 2000;105:448-52.
- 50.Buloch b. et al Can urine clarity exclude the diagnosis of UTI .2000;106:310-16.
- 51.Ayata A ve ark.Çocukluk çağı ÜSE lerde izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılığı İnfeksiyon dergisi 1998;12:9-11.
- 52.Haller M,Brandis M,Berner R.Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy Nephrol.2004 Sep;19(9):982-6.
- 53.Pape L,Gunzer F,Ziesing S.Bacterial pathogens ,resistance patterns and treatment options in community acquired urinary tract infections .2004 Mar-Apr;216(2):83- 6.
- 54.Wu CY,Chiu PC, Hsieh KS.Childhood UTI:a clinical analysis of 597 cases .Acta Taiwan.2004 Nov-Dec;45(6):313-4.
- 55.Fadda G,Nicoletti G, Schito GC, Tempera G. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated UTI in a multicenter Italian survey:possible impact on guidelines.J Chemother.2005 jun;(3):251-7. 49
- 56.Grude N, Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen BE, Uncomplicated UTI.Bacterial findings and efficacy of empirical antibacterial treatment.Scand J Prim Health Care.2005 Jun,23(2):115-9.
- 57.Mohanna MA,Raja'a YA,frequency and treatment of UTI in subjected to urine culture,in Sana'a, Yemen.J Ayub Med Coll Abbotabad 2005 Apr-Jun;17(2):20-2