

HİTİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANA BİLİM DALI

TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM  
ENFEKSİYONLARINDA ETKEN BAKTERİLERİN  
ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ  
İNCELENMESİ VE TEDAVİ UYGUNLUĞUNUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe KÖROĞLU

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN Doç. Dr. Özlem AKDOĞAN

ÇORUM 2025



HİTİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANA BİLİM DALI

TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM  
ENFEKSİYONLARINDA ETKEN BAKTERİLERİN  
ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ  
İNCELENMESİ VE TEDAVİ UYGUNLUĞUNUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe KÖROĞLU

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN Doç. Dr. Özlem AKDOĞAN

ÇORUM 2025

T.C.  
HİTİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Bu çalışma, jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Nurcan BAYKAM

Hitit Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ

Hitit Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Ünsal SAVCI

Hitit Üniversitesi

Prof. Dr. Özgür YAĞAN

Dekan

## I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen, hekimliği her ayrıntısıyla yeniden öğreten, tez yazımının her aşamasında tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Nurcan BAYKAM ve Prof. Dr. Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ'a,

Asistanlık sürecimde mesleki ve manevi olarak desteklerini her zaman hissettiğim, tezimin her aşamasında yanımda olup benimle tecrübelerini ve fikirlerini paylaşan çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Özlem AKDOĞAN'a ve Doç. Dr. Derya YAPAR'a,

Rotasyonlarımda eğitim aldığım ve tecrübelerinden faydalandığım tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık sürecimde beraber çalıştığım kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan, beni her koşulda destekleyen başta canım annem, babam ve biricik kardeşlerime,

En büyük teşekkürü ise her anımda yanımda olan değerli eşim, mutluluk kaynağım Furkan KÖROĞLU' na ederim.

## II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR .....	I
II. İÇİNDEKİLER .....	II
III. ÖZET .....	IV
IV. ABSTRACT .....	VI
V. KISALTMALAR .....	VIII
TABLO, ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ .....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Terminoloji.....	3
2.2. Etiyoloji.....	5
2.3. Epidemiyoloji .....	6
2.4. Patofizyoloji .....	8
2.4.1. Sık Görülen Üropatojenlerin Virülans Faktörleri.....	9
2.4.2. Konak Yanıtı .....	12
2.5. Klinik.....	13
2.6. Tanı .....	14
2.6.1. İdrar Mikroskopisi .....	14
2.6.2. İdrar Dipstick Testi.....	16
2.6.3. İdrar Kültürü.....	16
2.6.4. Görüntüleme Yöntemleri.....	18
2.7. Tedavi.....	18
2.7.1. Kadınlarda Akut Basit Sistit Tedavisi .....	19
2.7.2. Erkeklerde Akut Basit Sistit Tedavisi .....	21
2.7.3. Akut Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu Tedavisi.....	22
2.7.4. Asemptomatik Bakteriüri Tedavisi.....	25
2.7.5. Kandidüri Tedavisi .....	26
2.7.6. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu Tedavisi .....	26
2.8. Antimikrobiyal Direnç .....	27
2.8.1. Florokinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması .....	28
2.8.2. Sülfonamid Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması .....	28

2.8.3. Aminoglikozid Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması.....	29
2.8.4. Fosfomisine Direnç Mekanizması.....	29
2.8.5. Beta-Laktam Grubu Antibiyotiklere Karşı Direnç.....	29
2.8.6. Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar.....	34
2.8.7. Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz Çeşitleri.....	34
2.8.8. Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz Tanı Yöntemleri.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Etik Kurul Onay.....	38
3.2. Çalışma Örnekleminin Oluşturulması.....	38
3.3. Olgu Rapor Formu.....	40
3.4. Araştırmanın Veri Toplama Araçları.....	41
3.5. Verilerin Analizi.....	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	81
7. KAYNAKLAR.....	83
8. EKLER.....	100
Ek-1: Etik Kurul Onayı.....	100
Ek-2: Olgu Rapor Formu.....	100

### III. ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda, hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan hastalarda etken olarak saptanan mikroorganizmaların direnç profilini incelemek, yerel direnç oranlarını belirlemek, tedavide kullanılan ampirik antimikrobiyal tedavinin uygunluğunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma kapsamında, 01.01.2025 ile 31.07.2025 tarihleri arasında, Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvuran üriner sistem enfeksiyonu semptomu olan 276 hastayla yüz yüze görüşme yapıldı. Olguların demografik özellikleri, semptomları, idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları incelendi. Başlanan ampirik tedavilerin uygunluğu değerlendirildi. Elde edilen veriler IBM SPSS Statistics v30.0 programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel testlerde anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan olguların %44,57'si (n=123) basit sistit, %55,43'ü (n=153) komplike üriner sistem enfeksiyonu tanısı aldı. Olguların %69,93'ü (n=193) kadın, %30,07'si (n=83) erkekti. Alınan idrar kültürlerinden en sık izole edilen mikroorganizma %63,77 (n=176) ile *E. coli* ve %19,20 (n=53) ile *Klebsiella* spp. idi. İdrar kültürlerinde izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde, en yüksek duyarlılık karbapenemlerde (%98,13- %99,26) görüldü. En düşük duyarlılık oranı ise ampisilin (%32,60) ve amoksisilin-klavulanik asitte (%45,05) saptandı. Hastalara verilen ampirik tedavilerde en sık tercih edilen ajanlar sefiksim %25 (n=68), seftriakson %23 (n=62), nitrofurantoin %18 (n=50) idi. Ampirik antibiyotik tedavisinin uygunluğu incelendiğinde %83 (n=229) oranında tedavi uygun bulunurken, olguların %6'sında deeskalasyon yapıldı, %11'inde (n=31) antibiyograma göre tedavi değiştirildi.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkenlerindeki direnç oranlarının yüksekliği dikkat çekmektedir. Yerel direnç oranı %20'nin altında olan

ampirik tedavide kullanılabilir ajan seçeneklerinin kısıtlı olduğu görölmüştür. Yerel antimikrobiyal direnç ile ilgili verileri ortaya koymak, direnç için risk faktörlerini değerlendirip ampirik tedavi stratejisini belirlemek için önemlidir. Direnç oranlarının yüksekliği akılcı antibiyotik kullanımına özen gösterilmesi gerektiğini hatırlatmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Üriner sistem enfeksiyonu, Antibiyotik direnci, Ampirik tedavi, Çoklu ilaç direnci



## IV. ABSTRACT

### **Investigation of Resistance Pattern in Community-Acquired Urinary Tract Infections and Evaluation of Treatment Appropriateness**

**Aim:** In our study, we aimed to examine the resistance profile of microorganisms found to be causative agents in patients with community-acquired urinary tract infections admitted to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic of our hospital, to determine local resistance rates and to evaluate the appropriateness of empirical antimicrobial therapy used in treatment.

**Material and Method:** Within the scope of the study, between 01.01.2025 and 31.07.2025, face-to-face interviews were conducted with 276 patients with urinary tract infection symptoms who applied to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Outpatient Clinic of Çorum Erol Olçok Training and Research Hospital. Demographic characteristics, symptoms, microorganisms isolated from urine cultures and antibiotic resistance rates were analyzed. The appropriateness of empirical treatments initiated to the patients was evaluated. The data obtained from the study were analyzed using IBM SPSS Statistics v30.0 software. Significance level was accepted as  $p < 0.05$  in all statistical tests.

**Results:** In our study, 44.57% (n=123) were diagnosed with simple cystitis and 55.43% (n=153) with complicated urinary tract infection. 69.93% (n=193) were female and 30.07% (n=83) were male. The most common microorganism isolated from urine cultures was *E. coli* with 63.77% (n=176). This was followed by *Klebsiella* spp. with 19.20% (n=53). When the antibiotic susceptibilities of the microorganisms isolated from urine cultures were analyzed, the highest susceptibility was observed for carbapenems (98.13%-99.26%). The lowest susceptibility rates were found in ampicillin (32.60%) and amoxicillin-clavulanic acid (45.05%). The most frequently preferred agents in empirical treatment were cefixime 25% (n=68), ceftriaxone 23% (n=62), nitrofurantoin 18% (n=50). When the appropriateness of empirical antibiotic treatment was analyzed, 83% (n=229) were found to be appropriate, deescalation was performed in 6% of the cases, and treatment was changed according to the antibiogram in 11% (n=31).

**Conclusion:** In our study, the high resistance rates of community-acquired urinary tract infections were noteworthy. It was observed that the agent options that can be used in empirical treatment with local resistance rates below 20% are limited. It is important to present data on local antimicrobial resistance in order to evaluate risk factors for resistance and to determine empirical treatment strategy. High resistance rates remind us that rational antibiotic use should be emphasized

**Keywords:** Urinar tract infection, Antibiotic resistance, Empiric treatment, Multi drug resistance



## V. KISALTMALAR

- ASB: Aseptomatik Bakteriürü
- BPH: Benign Prostat Hipertrofisi
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- CFU: Koloni Oluşturan Ünite
- CNF1: Nekrotizan Sitotoksik Faktör 1
- CRP: C-Reaktif Protein
- CXCR 1: CXC kemokin reseptörü tip 1
- ÇİD: Çoklu İlaç Direnci
- DHFR: Dihidrofolat Redüktaz
- DHPS: Dihidropteroat Sentetaz
- EUCAST: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi
- GSBL: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz
- HIV: İnsan İmmun Yetmezlik Virusu
- HlyA:  $\alpha$ -Hemolizin
- KOB: Koloni oluşturan birim
- MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
- MRSA: Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*
- PBP: Penisilin Bağlayıcı Protein
- SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
- THP: Tamm-Horsfall proteini
- TMP-SXT: Trimetoprim - Sulfametoksazol
- UPEC: Üropatojenik *Escherichia coli*
- USG: Ultrasonografi

ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu

VRE: Vankomisine Dirençli Enterokok

VUR: Vezikoüreteral Reflü



## TABLO, ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

### Tablo Listesi

Tablo 1: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu Kriterleri.....	14
Tablo 2: Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tanımlanmasında Kullanılan Parametreler.....	14
Tablo 3: Beta Laktamazların Bush-Jacobi ve Ambler Sınıflaması.....	33
Tablo 4: Sefotaksim, Seftriakson, Seftazidim ve Sefpodoksim için EUCAST ve CLSI Rehberleriyle Uyumlu MİK Değerleri.....	35
Tablo 5: Olguların Demografik Özellikleri.....	43
Tablo 6: Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Cinsiyet ile İlişkisi.....	44
Tablo 7: Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu ve Cinsiyet İlişkisi.....	44
Tablo 8: Üriner Sistem Enfeksiyonu ile Takip Edilen Olguların Yaş Ortalamaları.....	44
Tablo 9: Tanıların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.....	45
Tablo 10: Üriner Sistem Enfeksiyonu ile İzlenen Olguların Kronik Hastalıklarının Dağılımı.....	45
Tablo 11: Üriner Sistem Enfeksiyonu ile İzlenen Olgularda Saptanan Komplike Edici Faktörler.....	46
Tablo 12: Olguların Üriner Sistem Enfeksiyonu Semptomlarının Dağılımı.....	47
Tablo 13: İdrar Kültüründe İzole Edilen Mikroorganizmalar.....	48
Tablo 14: Tür Ayrımı Yapılmadan Tüm Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları.....	49
Tablo 15: Etken Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları.....	51
Tablo 16: Antibiyotik Duyarlılıklarının Tanıyla Karşılaştırılması.....	52
Tablo 17: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Pozitifliğinin Etkenlere göre Dağılımı.....	53

Tablo 18: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığına Göre Demografik ve Klinik Değişkenlerin Dağılımı.....	54
Tablo 19: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığına göre Antibiyotik Duyarlılıkları.....	55
Tablo 20: Etken Mikroorganizmalarda Çoklu İlaç Direnci.....	56
Tablo 21: Çoklu İlaç Direnci Varlığına göre Demografik ve Klinik Değişkenlerin Dağılımı.....	57
Tablo 22: Çoklu İlaç Direnci Olan ve Olmayan Grupta Saptanan Antibiyotik Duyarlılıkları.....	58
Tablo 23: Olguların Tedavisinde Kullanılan Ampirik Antibiyotiklerin Takip Durumu ve Tanısına göre Dağılımı.....	60
Tablo 24: Değişim Yapılan Antibiyotikler ve Değişim Sebepleri.....	61
Tablo 25: Tanılara Göre Tedavi Süreleri.....	61
Tablo 26: Klinik Sonuçlara Göre Demografik Faktörler, Risk Faktörleri ve Klinik Değişkenlerin Dağılımı .....	63
Tablo 27: Yatış Durumunu Etkileyen Bağımsız Risk Faktörleri .....	64

### **Şekil Listesi**

Şekil 1: Olguların Aldıkları Tanıların Sınıflandırılması.....	43
Şekil 2: Antibiyotik Dirençlerinin Tanıyla Karşılaştırılması.....	52

### **Resim Listesi**

Resim 1: Çift Disk Sinerji Yöntemi.....	36
Resim 2: Gradyent Test (Şerit) Yöntemi.....	37



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), üriner sistemin herhangi bir bölgesini tutan enfeksiyon tablosu olarak tanımlanır. Üriner sistem enfeksiyonları, tüm dünyada en sık görülen enfeksiyonlar arasında yer almaktadır(1). Üriner sistem enfeksiyonu, asemptomatik bakteriüriden sepsise neden olan piyelonefrit tablosuna kadar geniş bir klinik spektruma sahiptir. Yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkar (1).

Üriner sistem enfeksiyonu, fonksiyonel veya anatomik bir anormalliğin varlığı ile ilişkili olarak komplike ve komplike olmayan olarak sınıflandırılmakta iken 2025 yılında yayınlanan Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzunda bu tanımlama güncellenmiştir. Güncellenen kılavuzda, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu, kadın ve erkeklerde görülen ateşin eşlik etmediği mesanede sınırlı enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Piyelonefrit, kateter ilişkili ÜSE ve ürosepsis ise komplike ÜSE olarak kategorize edilmiştir (2,3).

Enfeksiyonun kaynağı çoğu zaman gastrointestinal sistemin fizyolojik florasını oluşturan bakteriler veya cilde kolonize olan mikroorganizmalardır. En sık saptanan etkenler *Enterobacteriaceae* bakteri ailesinde yer alan *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* ve *Enterobacter spp.*' dir. Etkenler, yaş, diyabet, eşlik eden hastalıklar, nörolojik komorbiditeler veya üriner kateter gibi altta yatan faktörlerden etkilenmekle birlikte en sık izole edilen mikroorganizma *E. coli*'dir (4–6). Üriner sistem enfeksiyonları etken patojenin kaynağına göre toplum kökenli ve hastane kökenli ÜSE olarak sınıflandırılır. Sağlık hizmeti sunulduktan 48 saat sonra ve hasta taburcu edildikten 10 gün sonraya kadar gelişen enfeksiyon hastane kökenli ÜSE olarak tanımlanır. Toplum kökenli ÜSE ise sağlık kuruluşunun dışında veya sağlık kuruluşuna kabulden sonraki 48 saat içinde gelişen ÜSE olarak tanımlanır (7).

Son yıllarda mikroorganizmalarda hızla artan antibiyotik direnci, enfeksiyonların tedavisini giderek zorlaştırmaktadır. Üç veya daha fazla antibiyotik sınıfına direnç

gösteren mikroorganizmalar çoklu ilaç direncine (ÇİD) sahip bakteriler olarak tanımlanmaktadır (8). Hastane kökenli ÜSE’de çoğu zaman ÇİD, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ya da karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* üyeleri etkendir (8). Toplum kökenli ÜSE’de ise etkenler çoğu zaman *E. coli*, *Klebsiella* spp., enterokoklardır. Toplum kökenli enfeksiyonlarda antimikrobiyal direnç oranı sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlara kıyasla daha düşük orandadır. Toplum kökenli ÜSE etkenlerinde antimikrobiyal direnç için risk faktörleri antimikrobiyal kullanım öyküsü, eşlik eden komorbiditeler (diyabet, malignite, ürolitiazis), üriner kateterizasyon, tekrarlayan ÜSE öyküsü olarak sıralanabilir (9).

Dirençli ÜSE'lerin ortaya çıkması ile etkilenen hastaları yönetmek giderek zorlaşmaktadır (11). Hızla tedavi edilmeyen üriner sistem enfeksiyonları, böbrek hasarı veya sepsis ile sonuçlanabilir. Bu nedenle güncel tedavi yaklaşımı, idrar kültür sonucu beklenmeden ampirik antibiyoterapi başlanması şeklindedir (1). Olası ÜSE etkenlerine yönelik tedavi seçenekleri ile ilgili öneriler sunan çeşitli uluslararası rehberler bulunmaktadır ancak klinik özellikler, etkenler ve antimikrobiyal duyarlılık oranları ülkeden ülkeye değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle rehber önerilerinin bire bir uygulanması her zaman hastanın etkin tedavisini sağlayamaz (10). Aynı ülke içinde bile coğrafi konum ve zamana bağlı olarak etkenler ve direnç paternleri değişir. Bu nedenle toplum kökenli ÜSE’lerin epidemiyolojisinin ve değişen direnç durumunun periyodik olarak izlenmesi gereklidir. Toplumdaki enfeksiyon etkenlerinin antibiyotik direnç oranlarıyla ilgili bölgesel çalışmaların yapılması, akılcı antimikrobiyal yönetim için de önemlidir (11–13).

Çalışmamızda, 2024-2025 yılları arasında Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ÜSE hastaları prospektif olarak değerlendirilmiştir. Toplum kökenli ÜSE tanısı koyulan olgular çalışma grubunu oluşturmuştur. Hastaların demografik verileri, klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiş, bölgemizde en sık görülen üropatojenler ve bu patojenlere ait güncel antibiyotik direnç verilerinin saptanması, antibiyotik direnci için risk faktörlerinin belirlenmesi ve tüm bu veriler ışığında kültür sonucu çıkana kadar ampirik tedavide kullanılacak ajanların belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Üriner sistem böbrek, üreter, mesane ve üretradan oluşur. Metabolizmanın atık ürünlerinin kandan uzaklaştırılmasında, kan hacminin ve kan basıncının düzenlenmesinde rol oynar (14). Üriner sistem enfeksiyonu, üriner sistemin herhangi bir bölgesinde oluşan enfeksiyonu tanımlamakta olup; asemptomatik bakteriüri, sistit, piyelonefrit, ürosepsis, septik şok gibi çeşitli klinik formlarda karşımıza çıkmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonunun tanımlama, sınıflandırma ve tedavisi, oluşturduğu klinik tablo, eşlik eden fiziksel veya yapısal anormallikler, immüsupresyon durumu, gebelik, ürolojik girişim veya üriner kateterizasyon öyküsünün bulunması gibi durumlar göz önünde bulundurularak yapılmaktadır. Oluşturduğu klinik tabloya göre üriner sistem enfeksiyonları komplike veya komplike olmayan olarak ikiye ayrılır. Anatomik olarak ise üst ve alt üriner sistem enfeksiyonu olarak sınıflandırılır (15,16). Düzenleyici otoriteler, bilimsel topluluklar tarafından sınıflandırma sistemleri sürekli olarak gözden geçirilmekte, değişmekte ve gelişmektedir (17).

### 2.1. Terminoloji

**Bakteriüri:** Sağlıklı bireylerde idrar sterildir. İdrarda bakteri saptanması bakteriüri olarak tanımlanır. Bakteriürinin anlamlı kabul edilmesi için idrarın mililitresinde en az  $10^5$  koloni oluşturan birim (kob) olmalıdır. Bu miktar idrarın distal üretradan kontamine olma olasılığının üstündeki bir düzeydedir (18).

**Piyüri:** Santrifüj edilmemiş idrarda mikrolitrede ( $\text{mm}^3$ )  $\geq 10$  lökosit olması veya 40'lık büyütmede her sahada  $\geq 3$  lökosit olması veya idrar dipstik testinde lökosit esteraz pozitifliğinin bulunması piyüri olarak tanımlanır (18).

**Asemptomatik bakteriüri:** Üriner sistem enfeksiyonu düşündürecek hiçbir semptom ve bulgusu olmayan bir bireyin idrarında bakteriüri saptanması olarak tanımlanır. Piyüri olmaksızın asemptomatik bakteriüri görülebilir. Kadınlarda üriner

sistemin anatomik yapısı gereği kontaminasyon riskinin erkeklere kıyasla daha fazla olması nedeniyle asemptomatik bakteriüri tanısı kadınlarda uygun koşullarda art arda alınan iki idrar örneğinde  $10^5$  (kob/ml) ve üzeri, tek tip ve aynı cins mikroorganizma üremesiyle konulur. Erkeklerde bir kez alınan idrar kültüründe tek cins mikroorganizma üremesi tanı için yeterli olmaktadır (19).

Sistit: Mesane ile sınırlı enfeksiyon tablosudur. Komplike olmayan veya alt ÜSE olarak da isimlendirilir. Klinik olarak dizüri, sık idrara çıkma, idrara sıkışma hissi ve suprapubik hassasiyet gibi bulgu ve semptomlarla ortaya çıkar (20).

Piyelonefrit: Renal parankim, üreter ve/veya renal pelvisin etkilendiği ÜSE olarak tanımlanır. Dizüri, sık idrara çıkma, ateş, bel ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti gibi semptom ve bulgular ile seyreder (20).

Günümüze kadar altta yatan ürolojik anormalliği bulunmayan, gebe olmayan ya da premenopozal dönemde kadınlarda görülen akut sistit veya piyelonefrit akut komplike olmayan ÜSE, altta yatan ürolojik anormalliği bulunan hastalarda saptanan sistit veya piyelonefrit ise komplike ÜSE olarak olarak adlandırılmıştır.

Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA)' nin Temmuz 2025'te yayınlanan kılavuzunda tanımlar güncellenmiştir. Ateş, kostovertebral açı hassasiyeti, yan ağrısı, sistemik hastalığa dair belirti ve semptomların (üşüme, titreme, yorgunluk, halsizlik, oral alım azlığı) bulunması, erkeklerde pelvik veya perineal ağrı semptomlarından en az birinin bulunması durumunda üriner enfeksiyon akut komplike ÜSE olarak sınıflandırılmaktadır. Sistemik belirtisi olmayan mesaneye sınırlı enfeksiyonlar ise akut nonkomplike ÜSE olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre, piyelonefrit komplike ÜSE olarak sınıflandırılır.

Güncel IDSA rehberine göre altta yatan ürolojik anormalliği (nefrolitiazis, darlık, stent, kateter gibi yabancı cisim varlığı), immüsupresyonu (nötropeni, kontrol altında olmayan diyabet) olan hastalar, sistemik enfeksiyon düşündürülen semptom ve bulguları yoksa komplike ÜSE olarak kabul edilmemektedir. Ancak bu olgular daha ciddi enfeksiyon riski altında olmaları nedeniyle yakın takip edilmeli, sistemik enfeksiyonu düşündürecek hafif belirti veya semptomları olması durumunda komplike ÜSE gibi yönetilmelidir (21).

Ürosepsis: Sepsis, konağın enfeksiyona karşı oluşturduğu sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) sonucunda ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden organ işlev bozuklukları ile seyreden bir klinik tablodur. Ürosepsis ise ÜSE kaynaklı gelişen sepsisi ifade eder (22).

Tekrarlayan ÜSE: Son altı ay içinde ikiden fazla veya bir yıl içinde üç veya daha fazla ÜSE atağı gelişmesi durumu tekrarlayan ÜSE olarak adlandırılır. Reenfeksiyon ve relaps olmak üzere iki farklı tabloda karşımıza çıkar.

Relaps, tedavi edilmesine rağmen tedaviden veya kültürde negatifleşmesinden hemen sonra veya tedavi bitiminden sonraki ilk iki hafta içinde aynı patojen ile enfeksiyon tablosunun yeniden gelişmesidir.

Reenfeksiyonda ise tedaviyi takip eden ilk 6 ay içerisinde farklı bir mikroorganizma ile yeni bir enfeksiyon tablosu gelişme durumu olarak tanımlanır (23).

## 2.2. Etiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonuna en sık bakteriler sebep olur. Virüs, mantar ve parazitler nadir de olsa enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabilir (15).

Etiyoloji yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbiditeler, üriner kateterizasyon ve sağlık bakımı ilişkili ya da toplum kökenli olması gibi altta yatan faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

En yaygın etken bakteriler olan *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* ve *P. mirabilis*'tir. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ve *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) gibi *nonfermentatif* gram-negatif basiller de önemli üropatojenler olarak bilinmektedir.

*E. coli* tüm üriner sistem enfeksiyonlarının yaklaşık %80'inde etkindir. İlk geçirilen ÜSE atağı sıklıkla monomikrobiyal olup etken olarak genellikle *E. coli* saptanmaktadır (15).

Tekrarlayan ÜSE ve komplike ÜSE' lerde ise; *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* gibi enterik bakteriler daha sık karşımıza çıkmaktadır (24).

*Escherichia coli*, sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda izole edilirken, hastane kökenli ÜSE'lerde *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebisella spp.*, *Enterococcus spp.* neden olduğu enfeksiyon oranı artmaktadır (24).

Sistemik salmonelloz (enterik ateş- tifo) olgularında enfeksiyonun erken dönemlerinde idrardan *Salmonella* türleri izole edilebilirler (28).

Genç ve orta yaş kadınlarda *Staphylococcus saprophyticus*, ÜSE'ye sebep olmakta ve akut sistit ataklarının %5-15'inde etken olarak görülmektedir (16). Diğer koagülaz negatif stafilokoklar normal perineal flora elemanı oldukları için genellikle kontaminant olarak değerlendirilirler.

Bakteriyel etkenlere göre daha az sıklıkta olsa da mayalar özellikle de *Kandida* türleri ÜSE etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Kandidaların neden olduğu ÜSE'ler sıklıkla üriner kateterizasyon, antibiyotik kullanımı, diyabet, immunsupresyon, hospitalizasyon öyküsü gibi durumlar ile ilişkilidir (25).

Virüsler, immünokompetan bir konakta ÜSE'nin nadir sebeplerindedir; ancak, immünsüprese bireylerde, özellikle hemorajik sistit olmak üzere alt ÜSE'lerde etken olarak giderek artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Özellikle kök hücre ve solid organ nakil alıcısı olan bireylerde görülen hemorajik sistitlerde etken olarak BK virüsü, adenovirüs ve sitomegalovirüs akla gelmeli ve araştırılmalıdır (26).

Parazitler nadiren ÜSE etkeni olabilmektedirler. *Trichomonas vaginalis*, *Schistosoma haematobium* üriner sistemde enfeksiyona neden olabilen parazitlerdir. *Trichomonas vaginalis* kadınlarda vajinit, erkeklerde ise uretrit, prostatit ve epididimite sebep olabilmektedir (27). *Schistosoma haematobium*'un neden olduğu Schistosomiasis tablosu çoğunlukla endemik olduğu Sahra Altı Afrika' da görülmektedir. Ülkemizde ise genellikle importe vakalar şeklinde nadir görülür ve bildirim zorunlu olan bir hastalıktır (28,29).

### **2.3. Epidemiyoloji**

Üriner sistem enfeksiyonları dünya genelinde sık görülen ve her yıl milyonlarca kişiyi etkileyen enfeksiyonlardandır. Üropatojenlerin epidemiyolojisi, tür dağılımları, duyarlılık paternleri incelenen farklı bölgeler ve popülasyonlar arasında büyük oranda değişkenlik göstermektedir (30,31).

Dünya genelinde, ÜSE vakaları 1990 yılında 252 milyon iken 2019 yılında 405 milyonu bulmuştur. Küresel yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı ise 1990'da 4715/ 100.000 iken bu oran 2019'da 5229/ 100.000'e yükselmiştir (32).

İdrar yolu enfeksiyonları her yaş grubundan hastaları etkilemekte olup, görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (33).

Pediyatrik hastalarda, yenidoğanlar da dahil olmak üzere tüm yaşlarda görülebilmektedir. Yaşamın ilk üç ayında erkeklerde daha yaygın görülürken, üç aydan sonra kız çocuklarında daha fazla rastlanmaktadır (10). Geriatrik yaş grubu ise idrar retansiyonu, üriner inkontinans, uzun süreli hastane yatışları, eşlik eden komorbiditelerin varlığı, üriner kateterizasyon gibi sebeplerle genç yaş grubu ile karşılaştırıldığında üriner sistem enfeksiyonlarına daha yatkındır. İleri yaş bu sebeplerle hastalığın hızlı ilerlemesine ve hastaların komplikasyonlara daha duyarlı hale gelmesine yol açabilir. Bakteriyemi ve ürosepsis komplikasyonları geliştiğinde mortalite sebebi olabilir (34).

Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Kadınların yarısından fazlasının yaşamları boyunca en az bir ÜSE tablosu geçirdiği öngörülmektedir. Sağlıklı kadınların %2-5'i tekrarlayan ÜSE geçirmektedir. Bir kez ÜSE geçiren bir kadında tekrar ÜSE geçirme riski, hiç ÜSE geçirmemiş bir kadına göre daha yüksektir (35). Doğurganlık dönemindeki kadınlarda cinsel ilişkinin sıklığı, spermisit/diyafram kullanımı ve sık tekrarlayan ÜSE öyküsü akut ÜSE için bildirilen en önemli risk faktörleridir (35).

Gebeliğin 7. haftasından sonra üreteral peristalsis ve mesane tonusu azalır, üreterler ve renal pelviste dilatasyon gibi değişimler meydana gelir. Bu durum gebelikte ÜSE yatkınlığını artırır. Hamilelerde asemptomatik bakteriüri oranı (%1,5-9,5) da yüksektir. Gebede saptanan asemptomatik bakteriüri mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavi edilmediği takdirde piyelonefrit ve erken doğum riskinde artış söz konusudur (36).

Diyabetiklerde özellikle de diyabetik kadınlarda asemptomatik bakteriüri sıklığında artış görülür. Diyabette ÜSE sıklığının artışıyla ilgili net veri olmamakla birlikte diyabet hastalarında amfizematöz piyelonefrit ve perinefrik apse gibi şiddetli klinik tablo ve komplikasyonların insidansı diğer popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır. Diyabetik hastalarda bu komplikasyonların artışından diyabetik nöropati ilişkili mesane disfonksiyonunun sorumlu olduğu öngörülmektedir (37).

## 2.4. Patofizyoloji

Üropatojenlerin spesifik adhezinleri ile üretra ve mesanedeki üroepitelyal hücrelere yerleşmesiyle ÜSE başlar. Konağın inflamatuvar cevabı bakterileri ortadan kaldıramazsa, bakteriyel çoğalma başlar. Bu üropatojen mikroorganizmalar hayatta kalmalarını sağlayan toksin ve enzimler üretmeye başlayarak üriner sistem enfeksiyonu oluşumuna neden olur (38). Enfeksiyon tablosunun şiddeti, üropatojenlerin virülansı ve konak savunma mekanizmaları arasındaki denge ile ilişkilidir (39).

Mikroorganizmanın konak hücre üroepitelyal hücrelerine ulaşması iki farklı yolla gerçekleşmektedir. Bu iki yol asendan ve hematogen yoldur. Üropatojenlerin lenfatik yolu kullanarak üriner sisteme ulaşmasına yönelik yeterli kanıt yoktur (38,39).

1.Asendan Yol: Üriner sistem enfeksiyonu gelişiminde mikroorganizmaların kullandığı en önemli yoldur. Bu yol cinsiyet ve fizyolojik özelliklere göre değişkenlik gösterdiği için ÜSE görülme oranı cinsiyet ve yaşa göre farklılık gösterir.

Kadınlarda üretranın erkeklere oranla daha kısa olması, nemli bir ortama açılması, vulvar ve perianal bölge ile anatomik komşuluğu, ÜSE sıklığını artırmaktadır. Üropatojenler sıklıkla periüretral bölge ve vajina girişinde kolonize olurlar. Cinsel ilişki esnasında bu bakterilerin mesenaye kolayca ulaşabilmesi ÜSE oluşmasına zemin hazırlar. Doğum kontrolü amacıyla spermisit kullanımı, kadınların vajinalarında üropatojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu artırarak ÜSE gelişimini kolaylaştırır (38).

Erkeklerde üretranın kadınlara kıyasla uzun olması ve prostat salgısının antibakteriyel etkinliği nedeniyle idrar yolu enfeksiyonları daha az sıklıkta görülür. Erkeklerde ÜSE gelişimi için risk faktörleri; enfekte partner ile ilişki, homoseksüel ilişki, sünnetsizliktir. Ancak ÜSE görülen erkeklerin çoğunda bu risk faktörleri yoktur (39,40).

İdrar yollarında obstrüksiyona yol açarak akıma engel olan durumlar ÜSE'ye yatkınlığa neden olur. Stenoz veya band oluşumu gibi durumlar, vezikoüretral reflü (VUR), ürolitiazis, nefrokalsinoz, benign prostat hipertrofisi (BPH), polikistik böbrek hastalığı ve maligniteler, üreter veya üretradan idrar akımı engelleyen mekanik nedenlerdir. Diyabetik nöropati, tabes dorsalis ve kord yaralanmaları idrar akımını engelleyen nörolojik nedenler arasında yer alır. Mesaneye sonda uygulanması idrarın fizyolojik akımını durdurması yanı sıra üropatojenlerin üroepitelyal hücrelere tutunmasını kolaylaştırarak ÜSE gelişimine zemin hazırlar (63, 64).

2. Hematojen Yol: Enfeksiyon nedeni olan mikroorganizmaların kan yoluyla böbreğe ulaşmasıdır. Bu yolla gelişen ÜSE' ye nadir rastlanır. Bu yol ile üriner sistemde enfeksiyona neden olabilecek en önemli patojenler *S. aureus*, *Candida* spp., *Mycobacterium tuberculosis*' tir (39,41,42).

Üropatojen mikroorganizmaların çoğu hücre yüzeylerinde, konak epitel hücrelerine tutunmayı sağlayan adhezyon proteinlerine sahiptir. Pililer, gram pozitif ve negatif üropatojenik bakterilerin için en iyi bilinen adhezyon faktörlerindedir (43).

Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan patojenler, biyofilm oluşumunu destekleyen farklı türde adhezine de sahiptir. Bu adhezine aynı zamanda biyotik ve abiyotik yüzeylere bağlanmayı destekler. Patojenik bakterilerce biyofilm oluşumuna, konak epitel hücrelerine veya kateter yüzeyine yapışmada kilit rol oynayan spesifik virülans faktörleri katkı sağlar. Biyofilmler, tekrarlayan enfeksiyonların en önemli kaynağıdır (44, 46).

Üropatojenler ayrıca, idrar yolu enfeksiyonlarının başlangıcında ve yayılmasında rol oynayan toksin, proteaz (örneğin elastaz ve fosfolipaz) ve demir toplayan siderofor üretimi gibi virülans faktörlere sahiptir (45– 47).

#### **2.4.1. Sık Görülen Üropatojenlerin Virülans Faktörleri**

*Escherichia coli*: Hem komplike hem de komplike olmayan ÜSE en sık saptanan etken üropatojenik *Escherichia coli* (UPEC)'dir. Toplum kökenli ÜSE' lerin %80'inden fazlasında bu mikroorganizma etkendir. Normal bağırsak florasında bulunan UPEC suşlarını diğer kommensal suşlardan ayıran en önemli özellik, periüretal bölgenin fekal kontaminasyonu durumunda üriner sisteme tutunmasını sağlayan çok sayıda virülans faktörüne sahip olmasıdır. Konak üroepitelyal hücrelerine tutunma özelliği UPEC' lerin patojenitesinde en önemli oynayan unsurdur (40,41,42). Bunun yanı sıra hareketli olmaları, toksin üretebilmeleri, metal kullanımı ve konak bağışıklık savunmasından kaçmaları başlıca virülans faktörleridir (47- 49).

İdrar yolu enfeksiyonu periüretal ve vajinal invazyonun ardından kolonizasyon ile başlar. Mesaneye ilerlemeleri sırasında adezin ekspresyonu ve fimbrialarının yardımı ile UPEC'ler konak hücre mesane epiteliyle etkileşime girer. Fimbrialar, bakteri kapsülünün dışına uzayan liflerdir. Konak epitel reseptörlerine yapışmada UPEC izolatlarının tip 1 ve P fimbriaları önemli rol oynarlar. Sistit etkeni olan tüm *E. coli* suşları tip 1 fimbriyaya sahiptir. Aynı zamanda üriner kateterlere yapışmadan da sorumludur. Ancak Tip 1 fimbria, mannozlanmış proteinlere bağlanarak mannoz varlığı durumunda

inhibe olurlar. P fimbria ise mannoz dirençlidir. İnsan üroepitelyal hücreleri ve eritrositlerde yer alan P kan grubu antijenine bağlanır. Piyelonefrit etkeni olan *E. coli* suşunda sıklıkla bulunmaktadır. Üropatojen *E. coli*'de ek olarak S, tip 1c, G, Dr fimbrialar ve M, X adezinleri de bulunmaktadır (50, 55,56).

Mesane epiteline tutunma sonrasında ürettikleri toksinler yolu ile konak hücrede hasara yol açar, mesane epiteli ve idrarda planktonik hücreler olarak üremeye başlarlar. Mesane epitelinde biyofilm oluşumunu tetiklerler. Biyofilm oluşumu, mikroorganizmanın konak savunma mekanizmalarından kaçmasını sağlar. Ayrıca mikroorganizmayı bir örtü gibi saklayarak ilaçların nüfuz etmesi zorlaştırır. Sonuçta kronik ve tekrarlayan ÜSE tabloları görülür (48-50). Mesanede binlerce koloniden oluşan hücre içi bakteri toplulukları gelişir, bakteriyel replikasyon devam eder ve bakteriler morfolojik olarak değişime uğramaya başlar. Ardından enfekte hücrelerden çıkarak komşu hücreleri enfekte eder ve enfeksiyon yayılmaya başlar. Böbreklere ulaşan bakterilerin burada kolonize olması ile birlikte ortama salınan toksinler konakçı dokularında hasar oluşturur ve bu şekilde üst ÜSE gelişir. Bu durum bakteriyemi, ürosepsis ve ölüm dahil olmak üzere ciddi klinik tablolar ve sonuçlara yol açabilir (53,54).

Üropatojenik *E. coli*'lerin salgısal virülans faktörleri üretme özelliği bulunur. Bunlar arasında en önemlileri, şiddetli ÜSE ile ilişkili bir lipoprotein olan HlyA ( $\alpha$ -hemolizin) ve piyelonefritte rol oynayan CNF1'dir (nekrotizan sitotoksik faktör 1) (57).

Demir bakterilerin temel bir besin maddesidir. Mikroorganizmalar konakçıda bulunan demir kaynaklarını kullanarak patojenitesini artırır. Üropatojenik *E.coli*'ler sahip oldukları demir taşıyıcı moleküller ile ferröz demiri, sideroforlarını kullanarak ferrik demiri yakalayarak hücre içindeki demir seviyesini artırır (47).

*Staphylococcus saprophyticus*: Cinsel olarak aktif kadınlarda sistit gibi idrar yolu enfeksiyonlarından sorumlu olan gram pozitif koagülaz negatif bir bakteridir. Perine, rektum, üretra, serviks ve gastrointestinal sistemde kolonize olan normal insan florasının bir parçasıdır. Üroepitelyal hücrelere bağlanmak için *S. saprophyticus*, adezinler eksprese eder. Bu adezinler arasında otolitik ve adeziv özelliklere sahip fimbria benzeri yapılarla üroepitelyal hücrelere sıkı bir şekilde tutunmayı sağlayan lipaz ve hemagglütininler bulunur. Ayrıca mesane kolonizasyonunu destekleyen yüzey ilişkili glikoproteinleri içeren Aas, Uaf ve SdrI gibi farklı adezin tiplerine sahiptir (49).

*Staphylococcus saprophyticus*' un üriner sistemde canlı kalabilmesine adhezinlerin yanı sıra üreaz enziminin bulunması da katkı sağlamaktadır. Sahip olduğu üreaz enzimi ile idrar pH'ını arttırır ve idrarda karbonat çökeltilerinin (taş) oluşumuna sebep olur. *Staphylococcus saprophyticus*, biyofilm oluşturma yeteneğine de sahiptir. Özellikle üriner kateteri bulunan hastalarda biyofilm oluşturarak dirençli enfeksiyonlara sebep olabilir (48).

*Klebsiella* spp: Özellikle sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında önde gelen etkenlerdendir. Üropatojenik *E. coli*'ye benzer şekilde, mesane kolonizasyonunu ve biyofilm oluşumunu sağlayan tip 1 fimbria ve tip 3 fimbria olmak üzere iki tür fimbria kullanır. Tip 1 fimbria, terminal ucunda bulunan FimH pili alt birimi ile üroepitelyal hücrelerdeki mannoz reseptörlerine bağlanır ve mesane hücresi invazyonunu sağlar. Tip 3 fimbrianın mannoz reseptörlerine bağlanma özelliği yoktur. Tip 3 fimbrialarda büyük bir pili alt birimi olan MrkA, biyofilm üretimini kolaylaştırır ve abiyotik yüzeylerde kümelenmeyi sağlar; Tip 3 fimbriaların ucunda bulunan MrkD alt birimleri ise özellikle kateter gibi tıbbi cihazlarda biyofilm oluşumunda rol oynar. (43,49).

Enterokoklar: Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarına kıyasla daha sıklıkla hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında etken olarak görülür. Pili ve kamçıları yoktur. Enterokokal Yüzey Proteinleri(Esp) ve endokardit ve biyofilme ilişkili pilus(Ebp) gibi yüzey proteinlerine sahiptir. Enterokokal yüzey proteinleri üroepitelyal hücre invazyonunu sağlar. Endokardit ve biyofilme ilişkili pilus proteinleri ise kateterler gibi biyotik ve abiyotik yüzeylere bağlanır. İki yüzey proteini de biyofilm oluşumunda rol oynar. İdrar kateterizasyonu sonrasında mesaneden fibrinojen salgınır. N-terminal fibrinojen bağlama alanı içeren EbpA, kateter üzerinde biriken fibrinojene bağlanarak kateter ilişkili ÜSE tablosu gelişmesine yol açar, fibrinojene bağlandıktan sonra, kateter üzerinde biyofilm oluşturur. Biyofilm oluşumu bakterilerin konak bağışıklık sisteminden kaçmasına yardımcı olur (50).

*Proteus mirabilis*: Özellikle üriner kateteri bulunan ve üriner sistem anomalisi bulunan hastalarda, en sık tanımlanan gram negatif bakterilerdendir. Mesane ve böbrek kolonizasyonunda ve üroepitel hücre adezyonunda rol oynayan mannoz dirençli *Proteus* fimbria (MRP fimbria), *P. mirabilis* benzeri fimbria (PMF) gibi fimbriaları bulunur. MRP fimbrialarının terminal ucunda bulunan MrpH alt birimi, mesane hücrelerinin mannoz

dirençli yüzeylerine bağlanır ve kolonizasyonu başlatır. Aynı zamanda MRP fimbria biyofilm oluşumunu kolaylaştırır. *Proteus mirabilis*'in bir diğer virülans faktörü ürettiği toksinlerdir. Konak hücrede lizise yol açan ve enfeksiyonun böbreklere yayılması sağlayan böylece pyelonefrit gelişmesinde rol oynayan, hemolizin (HpmA) ve Proteus toksik aglütinini (Pta) toksinlerini üretir. Üreaz enzimi sayesinde idrar pH'ında artış, kalsiyum kristalleri, magnezyum ve amonyum fosfat çökeltilerinin oluşumuna neden olur ve böylece biyofilm oluşumuna ve nefrolitiazise katkı sağlar (51,52).

#### **2.4.2. Konak Yanıtı**

Üriner sistem enfeksiyonu, mikroorganizmanın virülans faktörleri ile konak bağışıklık savunmaları arasındaki dengenin bozulması ile oluşur. Konak bağışıklık yanıtının bozulması ÜSE başlangıcı için risk faktörüdür (53). Üroepitelyal hücrelerin yüzeyi, negatif yüklü proteoglikan ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir mukoza tabakası ile kaplıdır bu tabaka epitel toksik hasardan korur (54). Üroepitelyal hücreler, enfeksiyonun başlangıç döneminde patojenin hayatta kalmasını engelleyen antimikrobiyal peptitler salgılar. Mesane epitel hücreleri üropatojen mikroorganizmanın hayatta kalmasını engelleyemezse, enfekte olan yüzeydeki epitel hücreleri kaspaz - 3 ve kaspaz - 8'e bağlı apoptoza uğrar ve bakteri yükünü azaltmak için dökülür (54). Üriner sistemde immün sistem üroepitelyal bariyerin yapısal bütünlüğünü bozmayacak şekilde bir dengede düzenlenmiştir. Yüksek ozmolalite, düşük pH değeri ve yüksek düzeyde üre miktarı ile idrar fizyolojik olarak antibakteriyel aktivite gösterir. Bu şekilde mikroorganizmaların çoğalmasını inhibe eder.

Düşük vajen pH'ı kadınlarda üriner sistemin enterik bakterilerce kolonizasyonuna engel olur. Antibiyotik kullanımı, spermidin kullanımı, postmenopozal dönem gibi vajinal pH'ı etkileyen durumlar ÜSE için yatkınlık oluşturmaktadır (55).

Üropatojenler, üroepitelyal hücreleri uyararak sitokin salınımını başlatır. Toll like reseptör-4 (TLR-4), P fimbria veya tip 1 fimbria bağımlı yollardan biri ile aktifleşir ve IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini başlatır, böylece nötrofil migrasyonuna ve inflamatuvar sitokin salınımına neden olur. Düşük TLR-4 seviyeleri asemptomatik bakteriüri ile ilişkilendirilmiştir.

CXC kemokin reseptörü tip 1 (CXCR1), IL-8 reseptörüdür ve nötrofil aktivasyonu ve migrasyonunda rol oynar. Düşük CXCR1 seviyeleri ise akut pyelonefrit insidansında artışla ilişkilendirilmiştir (56,57).

Üromodulin olarak da tanımlanan Tamm-Horsfall proteini (THP), idrar içeriğinde bulunan bir glikopeptid olup tip 1 fimbriaya bağlanır. Tamm-Horsfall proteini, UPEC'in epitel invazyonunu engeller ancak tip 1 fimbriaya bağlanma özelliği ile bakterinin üriner katetere tutunmasına ve biyofilm oluşmasına katkıda bulunduğu da gösterilmiştir (58).

## 2.5. Klinik

Sistitte, idrar yaparken yanma (dizüri), sık idrara çıkma (pollaküri), idrara sıkışma hissi (urgency), suprapubik ağrı ve hematüri semptomları görülür (59).

Piyelonefritte ise klasik olarak ateş, üşüme titreme, yan ağrısı, kostovertebral açığı hassasiyeti, mide bulantısı ve kusma yakınmaları vardır. Bu bulgulara sistit semptomları da eklenebilir (59).

Yaşlı hastalarda üriner sistem enfeksiyonları genellikle atipik semptomlarla karşımıza çıkar. Çoğu zaman mental değişiklik, işlevsel fonksiyonlarında bozulma, oral alımda azalma, bulantı, kusma gibi şikayetler ile hastaneye başvururlar. Ateş her zaman (piyelonefrit dahil) görülmez. Ancak ateş varlığında mutlaka enfeksiyon akla gelmelidir (55,60).

Nörojenik mesane ve üriner kateterizasyon varlığında da semptomlar belirsizdir. İstemli boşaltım sağlanamadığı için dizüri, idrara çıkma sıklığı gibi klasik semptomların sorgulanması güvenilir olmayabilir. Bu hastalar için yan ağrısı, karın ağrısı, ateş yüksekliği gibi bulgular yol gösterici olabilir. Özellikle nörojenik mesanesi olan olgularda ÜSE spastisite artışı, otonomik disrefleksi ve huzursuzluk hissi şeklinde karşımıza çıkabilir (61).

Olguların bir kısmında enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu ile karakterize sepsis tablosu gelişebilir. Enfeksiyon odağı bulunan hastalarda Tablo 1'de yer alan SIRS kriterlerinden 2 veya daha fazlasının bulunması sepsis olarak tanımlanır. Üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle gelişen sepsis tablosu ürosepsis olarak adlandırılır (22).

Tablo 1: SIRS Kriterleri (22)

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), aşağıdakilerden <b>iki veya daha fazlasının</b> varlığıyla klinik olarak tanınır:
Sıcaklık $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
Kalp atış hızı $> 90$ atım/dakika
Solunum hızı $>20$ nefes/dakika veya $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
WBC $>12.000$ hücre/ $\text{mm}^3$ , $<4000$ hücre/ $\text{mm}^3$ veya %10 olgunlaşmamış (bant) formlar

Sepsis kriterlerini karşılayan hastalarda perfüzyon bozukluğu, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncını (OAB)  $\geq 65$  mmHg seviyesinde tutmak için vazopressörlere ihtiyaç duyulması septik şok olarak kabul edilir. Ciddi seyirli üriner sistem enfeksiyonları septik şok ve ölüm ile sonuçlanabilir.

## 2.6. Tanı

ÜSE değerlendirmesinde başlıca üç parametre kullanılmakta olup bu parametreler genellikle birbiriyle kombine olarak değerlendirilir (Tablo 2) (67)

I-ÜSE varlığını düşündüren semptomların varlığı

II-Mikroorganizmaların üroepitelyal hücreleri invaze ettiğini gösteren immünolojik yanıt göstergelerinin bulunması (piyüri, hematüri v.s),

III-Bakteriüri görülmesi

Tablo 2: Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tanımlanmasında Kullanılan Parametreler

	<b>Bakteriüri</b>	<b>Semptomlar</b>	<b>Piyüri</b>
<b>Kolonizasyon</b>	+	-	-
<b>Asemptomatik Enfeksiyon</b>	+	-	+
<b>Semptomatik Enfeksiyon</b>	+	+	+
<b>Enfeksiyon olmaksızın inflamasyon</b>	-	-	+
<b>Enfeksiyon olmaksızın semptomlar</b>	-	+	-

### 2.6.1. İdrar Mikroskopisi

Piyüri: Piyüri varlığının değerlendirilmesi, idrar yolu enfeksiyonu teşhisinde kullanılan değerli bir tanı yöntemidir. Piyüriyi saptamak amacıyla mikroskopi veya idrar

dipstick yöntemi kullanılır. Standart yöntem, santrifüj edilmemiş idrarda thoma lamında lökosit sayımı yapılmasıdır. Thoma lamında milimetreküpte 10 veya daha fazla lökosit görülmesi piyüri olarak adlandırılır

Piyüri inflamasyon ilişkili olup ürolitiazis, kronik interstisyel nefrit, üriner sistemde malignite, üriner kateterizasyon, renal papiller nekroz, renal ven trombozu gibi enfeksiyon dışı sebeplerle de piyüri görülebilir. Piyüri varlığının ÜSE tanısında rolünü değerlendiren bir çalışmada bakteriüri ve ÜSE semptomu bulunmayanların %1'den azında piyüri saptanmıştır (62).

Sistit semptomu ve bakteriürisi olan ancak piyürisi bulunmayan hastalarda tablo, hormonal bozukluklar, üretra yaralanmaları veya cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) gibi durumların sebep olduğu, akut üretra sendromu ile uyumludur (63).

Üriner sistemde obstrüksiyonun eşlik ettiği idrar yolu enfeksiyonlarında bazen piyüri ve bakteriüri saptanamayabilir. Nötropenik hastalarda da enfeksiyona yeterli yanıt geliştirilmediği için piyüri görülmeyebilir (64).

Steril piyüri: Piyüriye bakteriüri eşlik etmez, bu durum idrar yolu enfeksiyonu bulunan hastalarda nadiren görülür. Steril piyüri, idrar örneğinin vajinal salgılardaki lökositlerle kontaminasyonu, interstisyel sistit, interstisyel nefrit, nefrolitiazis ve üriner sistemde malignite gibi nonenfeksiyöz sebeplerle gelişebildiği gibi, Klamidya, *Ureaplasma urealyticum* veya tüberküloz gibi atipik, standart kültürlerde üremesi beklenmeyen organizmalarla enfeksiyon durumlarında da görülebilir (65).

Hematüri: Akut sistitli hastalarda hematüri görülebilir. Hematüri varlığı, ÜSE tablolarında yaygın görülmesine rağmen üretrit veya vajinitte yaygın olmaması nedeniyle ayırıcı tanıda faydalıdır (66).

Bakteriüri: Kolonizasyon, idrarın kontaminasyonu veya ÜSE sonucu gelişebilir. Orta akım idrarda  $\geq 10^5$  kob /ml bakteri bulunması bakteriüri olarak tanımlanır. Bu sayı eşik kabul edildiğinde sensitivitenin düşük, spesivitenin yüksek, olduğu görülmüştür. Santrifüj uygulanmamış orta akım idrarı gram boyamasının  $1 \times 1000$  büyütmede her alanda en az bir bakterinin görülmesinin  $\geq 10^5$  kob/ml bakteri varlığına işaret ettiği kabul edilmektedir. Orta akım idrarının gram boyaması ve idrar mikroskopisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda duyarlılık %96, özgüllük %93 olarak bulunmuştur. Basit bir

gram boyalı yayma, morfoloji ve boya özellikleri ile olası patojenin tanımlanması ve ampirik tedavinin belirlenmesine yardımcı olur (67).

Kolonizasyon: ÜSE semptomu, piyüri ve immünolojik cevap olmadan mesane ve/veya alt idrar yollarında bakteri bulunmasıdır.

Kontaminasyon: İdrar örneği alındığı esnada üretral veya periüretral alandan bakteri bulaşması ile meydana gelir. Genellikle ikiden fazla sayıda bakteri türü saptanır (68).

### **2.6.2. İdrar Dipstick Testi**

İdrarda lökosit esteraz ve nitrit varlığını saptayan şeritlerdir (69). Lökosit esteraz testi piyüri varlığını saptamak için kullanılan bir yöntemdir. Lökosit esteraz pozitifliği piyüri varlığını işaret eder. Lökosit esteraz testi negatifliği idrar yolu enfeksiyonu tanısını ekarte ettirmez. Semptom bulunan hastalarda idrar mikroskopisi ve idrar kültürüne bakılmalıdır (62).

Steril idrarda tespit edilebilir düzeyde nitrit bulunmaz. Nitrit pozitifliği sindirim kaynaklı bir metabolit olan idrar nitratının, nitrat redüktaz enzimi varlığında nitrite dönüşmesi ile saptanır. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan bakterilerin çoğu, nitrat pozitifdir. Potansiyel idrar yolu patojenleri olan *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, Grup B *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Enterococcus faecalis* ve mantarlar; nitrat redüktaz üretmez dolayısıyla nitrit testi negatiftir (69).

Enfeksiyonun erken evresi, nitratın nitrite dönüşümü için mesanede yetersiz süre inkübasyonu, idrarda düşük nitrat atılımı, idrar pH'ında azalma; nitrit pozitif bakteri ile bakteriüriye rağmen nitrit negatifliği yapan nedenler arasındadır (70).

### **2.6.3. İdrar Kültürü**

Üriner sistem enfeksiyonu teşhisinde idrar kültürü altın standart tanı yöntemidir (71). Normal koşullarda mesanenin suprapubik aspirasyonu yöntemiyle alınan idrar sterildir ve lökosit içermez. Suprapubik aspirasyon yöntemi, ÜSE tanısında altın standardı temsil eder ancak klinik uygulamada rutin uygulanmaz (72).

Üriner sistem enfeksiyonu şüphesinde tedavi öncesi idrar kültürü, bakteriüri varlığını saptamada ve etken organizmanın antibiyotik duyarlılığı bilgisini belirlemede rol oynar. Uygun idrar örneği; su ve sabunla yıkama sağlandıktan sonra kadınlarda labium

minörler ayrılarak, erkeklerde prepisyum geri çekilerek verilen orta akım idrarıdır. Tek üriner kateterizasyon, suprapubik iğne aspirasyon yöntemi ve kapalı kateter drenaj sisteminden steril iğne aspirasyonu ile de alınabilir (73).

İdrar yolu enfeksiyonu semptomları bulunan hastalar, yakın zamanda ÜSE tedavisi alıp ve tedavi takibi yapılan hastalar, asemptomatik bakteriüri taraması yapılacak gebeler ve üriner sisteme girişim planı bulunan hastalar; idrar kültürü alma endikasyonu bulunan hastalardır (73).

İdrar örnekleri en geç iki saat içinde kültür için incelenmeye alınmalı aksi takdirde 4 °C'de saklanmalıdır. İdrar örneği 4 °C'de 24 saat saklanabilir. Eğer soğutma mümkün değilse örnekler 0,5 mL dondurulmuş-kurutulmuş borik asit-gliserol veya borik asit-sodyum format içeren örnek kaplarına konularak maksimum iki gün olacak şekilde bekletilebilirler. Uygun yöntemle alınan idrar 0,01 ya da 0,001 mililitre ekim yapabilen standart özeler ile gram negatif basiller için eozinmetilen-mavisi (EMB) ya da Mac Conkey agara, gram pozitif koklar için koyun kanlı agara kantitatif ya da azaltma yöntemi ile ekilir. Besiyerleri ekim yapılmasının ardından 35-37 °C' de bir gece inkübe edildikten sonra koloni sayımı yapılmak üzere değerlendirmeye alınır (76).

İdrar kültüründe  $\geq 10^5$  kob/ml koloni üreme olması ÜSE'yi destekler. Akut sistiti olan kadınlarda  $10^2$ - $10^5$  kob/ml bakteri üremesi olabilir. Enterokoklar, *S.saprophyticus* ve *Candida spp.* etken olduğunda  $10^4$ - $10^5$  kob/ml anlamlı kabul edilir (74).

Uluslararası kılavuzlar, birden fazla türde mikroorganizma üremesi içeren kültürlerin kontamine olarak kabul edilmesi gerektiğini önerse de, özellikle yaşlı popülasyonu etkileyen ve üriner kateterizasyonla ilişkili olan birçok ÜSE'nin polimikrobiyal olduğu unutulmamalıdır (75).

Sistit düşünülen hastalarda, altta yatan komorbidite yok ise kan kültürü alınmasına gerek yoktur. Diyabetik kadınlar ve renal nakil alıcılarında ÜSE'ye sekonder bakteriyemi oranları yüksek olması nedeniyle bu hastalarda kan kültürü alınmalıdır (76,77).

Akış sitometresi, kütle spektrometrisi ve multipleks PCR panelleri gibi protokoller hızlı sonuç veren tanı yöntemleri olmakla birlikte maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle klinik laboratuvarlarda kullanımları nadirdir. Doğrudan klinik idrar örneklerinden patojeni ve antibiyotiklere duyarlılığını tanımlayabilen biyosensörler,

mikroakışkanlar ve gerçek zamanlı mikroskopi platformları gibi yeni teknolojiler de zaman içinde tanıyı kolaylaştıran laboratuvar yöntemleri olarak yerini alacaktır (78).

#### **2.6.4. Görüntüleme Yöntemleri**

ÜSE tanısı klinik ve laboratuvar bulgulara dayanır. Bazı durumlarda ileri tetkik gereklidir. Akut komplike ÜSE hastalarının büyük çoğunluğunda, tanı ve tedavi sürecinde görüntülemeye ihtiyaç yoktur. Görüntüleme ciddi seyirli, uygun antimikrobiyal tedavi almasına rağmen 48-72 saat sonunda hala semptomları devam eden ya da uygun tedaviden birkaç hafta sonra yeniden ÜSE semptomu olan veya ani başlayan idrar çıkışında azalma, postrenal akut böbrek yetmezliği şüphesi gibi üriner sistemde tıkanıklık ihtimalinin olduğu durumlarda yapılmalıdır (79).

Görüntüleme yaparken amaç tedaviye yanıtın gecikmesine neden olabilecek veya acil müdahale gerektirebilecek obstrüksiyon veya abse gibi komplikasyon durumlarını değerlendirmektir. Özellikle acil kaynak kontrolünün önemli olduğu sepsis veya septik şoklu hastalarda görüntüleme acilen yapılmalıdır (79).

Bu hastalarda, piyelonefrit, intrarenal veya perinefritik abse veya taş varlığını değerlendirmek için ultrasonografi (USG) ve direkt üriner sistem grafisi çekilmelidir. Ultrasonografi normal saptanırsa bilgisayarlı tomografi (BT) çekilebilir. Üreter kaynaklı kolik şüphesi bulunuyor ise spiral BT kullanılabilir (80).

Kadınlarda ÜSE'nin ilk atağında görüntüleme yapılmasına gerek yoktur. Altı ayda ikiden fazla tekrarlayan ataklar olması durumunda, üriner sistem USG ve direkt üriner sistem grafisi ile değerlendirilmelidir (81).

Erkeklerde ÜSE daha az yaygın olup mesane boşaltımında bozulma gibi yatkınlık oluşturan faktörleri dışlamak adına ilk belgelenen bakteriüri sonrası görüntüleme önerilir. İlk tercih edilecek görüntüleme yöntemi USG ve direkt üriner sistem grafisidir (69).

Gerekli durumlarda pelvikalisiyel sistemi incelemek için intravenöz piyelografi, vezikoüreteral reflü şüphesi varlığından voiding sistoüretrografi yapılabilir (82).

#### **2.7. Tedavi**

Sülfonamidlerin 1940'larda piyasaya sürülmesinden itibaren antibiyotikler ÜSE tedavisinde kullanılmaktadır. Yıllar içinde artan antibiyotik direnci ve yüksek tekrarlama oranları ÜSE tedavi maliyetleri ve sosyal yükünü önemli ölçüde artırmıştır (83).

Üriner sistem enfeksiyonlarının yönetiminde temel antimikrobiyal tedavi stratejisi ampirik tedavidir. Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği'nin (IDSA), 2010 yılında yayınladığı üriner sistem enfeksiyonu yönetimi ile ilişkili rehberinden sonra Temmuz 2025 tarihinde akut komplike ÜSE yönetimine yönelik bir güncel rehber yayınlamıştır. Mevcut rehberlerde ampirik antibiyotik seçimi dört ana unsura göre yapılmaktadır. Bunlar; hastalığın şiddeti, antimikrobiyal direnç için kişiye özgü risk faktörleri, hastaya ait diğer durumlar (alerji, yan etki) ve sepsisli hastalarda toplumda görülen bölgesel direnç oranlarıdır (21,84).

Ampirik tedavi, hastanın önceki antimikrobiyal kullanım öyküsü ve yakın geçmişteki idrar kültürü sonucu gibi ilaç direnci için risk faktörleri göz önüne alınarak hemen başlanmalı ve yeni kültür ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir (84).

### **2.7.1. Kadınlarda Akut Basit Sistit Tedavisi**

Kadınlarda akut basit sistit yaygın görülen bir enfeksiyon tablosudur (78). Akut basit sistit tedavisinde kullanılacak antimikrobiyal seçimi, ÇİD gram negatif organizma ile enfeksiyon olasılığına göre değişmektedir. Çoklu ilaç direnci, üç veya üstünde antibiyotik grubundan bir veya daha fazla ilaca karşı direnci tanımlar. Son üç ayda; ÇİD gram negatif üremesi olan idrar kültürü sonucu bulunan, sağlık bakım hizmeti veren bir kurumda (hastane, bakımevi) yatarak tedavi gören, bir florokinolon, TMP-SXT veya geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotik (örneğin, üçüncü kuşak sefalosporin) kullanımı, ÇİD oranının yüksek olarak bildirildiği ülkelere (Hindistan, İsrail, İspanya, Meksika) seyahat öyküsü bulunanlar ÇİD gram negatiflerle enfekte olma olasılığı açısından daha yüksek risk altındadır (85).

Çoklu ilaca dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon açısından risk faktörleri olmayan hastalar için seçilen birinci basamak antimikrobiyal tedavi seçenekleri (21)

\* Nitrofurantoin monohidrat/makrokristaller

\* Trimetoprim Sulfametoksazol

\* Fosfomisin

\* Pivmesillinam

Nitrofurantoin monohidrat/makrokristaller: Günde iki kez 100 mg dozunda oral olarak 5-7 gün süreyle verilir. Yapılan randomize çalışmalarda, 5-7 gün süreyle verilen tedavinin %79 - 92 oranında klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Erken piyelonefrit şüphesi olması durumunda veya kreatinin klerensi <30 mL/dakika ise kullanımı önerilmez (86–88).

Trimetoprim-sülfametoksazol: Günde iki kez çift doz etkili tablet formu (160/800 mg) oral olarak üç gün süreyle verilir. Yapılan çalışmalarda, 3-7 günlük tedavi ile %79-100 klinik sağladığı gösterilmiştir. Bölgesel direnç yaygınlığı %20'yi aşıyor ise ampirik tedavide kullanımından kaçınılmalıdır (85,89,90,91). Ülkemizde ÜSE'de en sık izole edilen etken *E.coli* olup, *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılığını belirlemek için yapılan çalışmalarda, TMP-SXT direnci %20'nin üzerinde tespit edilmesi nedeniyle ampirik tedavide bu ajanın tercih edilmesi uygun değildir (91,92).

Fosfomisin: 3 gramlık tek doz şase formu suyla karıştırılarak oral yolla uygulanır. Fosfomisin için duyarlılık testi çoğu klinik laboratuvarında rutin olarak yapılmamaktadır. Erken piyelonefrit şüphesi durumunda fosfomisin tercih edilmemelidir (93).

Pivmesilinam: ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan doz olan 185 mg günde üç kez, 3-7 gün süreyle oral yoldan verilir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ve bazı karbapenemazlar dahil olmak üzere diğer oral beta-laktamları inaktive etme özelliği bulunan bazı beta-laktamazların varlığı durumunda dahi aktivitesini korur (94).

Birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilen antimikrobiyallerin alerji, ilaç temini, yerel direnç durumu gibi faktörler nedeniyle kullanılmadığı durumlarda tedavi için pivmesilinam dışındaki oral beta-laktamlar ya da florokinolonlar tercih edilebilir (21).

Amoksisilin-klavulanat günde iki kez 500 mg dozunda, sefpodoksim günde iki kez 100 mg dozunda ve sefadroksil günde iki kez 500 mg dozunda 5-7 gün süre ile verilebilir. Ancak ampisilin ve amoksisiline, yaygın ve yüksek direnç oranları nedeniyle ampirik tedavi için uygun değildir (21).

Beta-laktamların kullanılmadığı durumlarda alternatif ajan olarak üç gün süreyle siprofloksasinin günde iki kez 250 mg/günde bir kez 500 mg dozunda veya levofloksasinin günde bir kez 250 mg dozunda kullanılması önerilmektedir.

Moksifloksasin, diğer florokinolonlara kıyasla daha az idrar seviyelerine ulaşır ve kullanılması önerilmez (21,95).

Bahsedilen antimikrobiyalardan hiçbirinin kullanılmadığı durumlarda mevcutsa iki yeni etkili ajan olan gepotidacin ve sulopenem etzadroksil-probenesid kullanılabilir (96,97).

Gepotidasin: Bakteriyel tip II topoizomerazı inhibe ederek etki gösteren yeni bir antibiyotik olan gepotidasin günde iki kez 1500 mg dozda beş gün süreyle oral yolla ÜSE tedavisinde kullanılabilir (96).

Sulopenem etzadroksil-probenesid: Kadınlarda dirençli komplike olmayan ÜSE'lerin tedavisinde onay almış oral yolla kullanılan penem grubu bir antibiyotiktir. Sulopenem etzadroksil-probenesid (Orlyvah) günde iki kez bir tablet beş gün süreyle oral yolla verilebilir. *Pseudomonas* veya karbapenem dirençli izolatlarla karşı etkili değildir (97).

Gebelerde akut sistit durumunda fosfomisin, sefpodoksim, amoksisilin-klavulanat tedavilerinden biri verilebilir. İlk trimesterde nitrofurantoin ve TMP-SXT önerilmez (98).

Kadınlarda görülen akut basit sistitlerde rutin olarak idrar kültürü ve antibiyotik duyarlılık testi yapılması önerilmez. Ancak tekrarlayan sistit ataklarında direnç gelişimi ya da ciddi sistematik enfeksiyon gelişme riski gibi durumlar sebebi ile idrar kültürü alındı ise sonuçlara göre tedavi rejimi değiştirilir. İzolat duyarlılığına göre tercih edilme sırası; nitrofurantoin veya TMP-SXT, fosfomisin veya pivmesilinam olarak belirlenebilir (99).

Ampirik tedavi ile 48-72 saat geçmesine rağmen devam eden semptomlar varsa veya birkaç hafta içinde ÜSE semptomları tekrarladıysa, idrar kültürü ve duyarlılık testi gerektirir. Uygun antimikrobiyal tedavi ile semptomlar devam ederse, anatomik ve fonksiyonel anormallikleri değerlendirme amacıyla görüntüleme yapılmalıdır (79).

Sistit semptomları gerileyene kadar lüzum halinde fenazopiridin (günde üç defaya kadar) dizüri semptomunu azaltabilir (100).

### **2.7.2. Erkeklerde Akut Basit Sistit Tedavisi**

Literatürde sıklıkla erkeklerde sistit tablosu komplike ÜSE olarak kategorize edilse de nörojenik mesanesi olmayan sağlıklı erkeklerde hafif-orta şiddette dizüri, sık

idrara çıkma ve/veya idrara sıkışma hissi olup sistemik enfeksiyon belirtisi veya bulgusu yoksa, ÜSE basit sistit olarak değerlendirilebilir. Erkeklerde akut basit sistitin ampirik antimikrobiyal tedavisinde, kadınlar için önerilen birinci basamak tedavi rejimlerinden biri kullanılabilir. Bu tedavi rejimleri kadınlar için önerilen süre ve dozlarda olmak üzere nitrofurantoin monohidrat/makrokristaller, TMP-SXT ve fosfomisin (21,84).

Pivmesilinamin erkeklerdeki etkinliği iyi tanımlanmamıştır (92).

Nitrofurantoin, fosfomisin ve beta-laktamlar prostatta güvenilir doku konsantrasyonlarına ulaşmaz ve subklinik prostatiti yeterli şekilde tedavi edemeyebilir. Bu nedenle, daha şiddetli sistit semptomları veya prostatit şüphesi olan hastaların ampirik tedavisinde daha güvenilir doku konsantrasyonlarına ulaşan TMP-SXT veya bir florokinolon tercih edilmelidir (84).

Önerilen ajanlar arasındaki seçim, hastanın klinik durumu, yerel antimikrobiyal direnç oranları, ilaç temini ve maliyete göre kişiselleştirilebilir. Hasta önceki üç ay içinde bu ajanlardan biri ile tedavi edilmişse, farklı bir ajan tercih edilmelidir. Ülkemizdeki bölgesel direnç verileri göz önüne alındığında ampirik TMP-SXT kullanılması erkeklerde akut basit sistit tedavisi için uygun bir seçenek değildir (21,90).

Kadınlarda olduğu gibi, birinci basamak ilaç seçenekleri kullanıma uygun değilse, beta-laktamlar tercih edilebilir (21).

Sistit için antimikrobiyal tedavi bitiminden sonra semptomların devam etmesi veya kısa sürede tekrarlaması durumunda kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerine başvurulmalı bireyler prostatit açısından da değerlendirilmelidir (21,84).

### **2.7.3. Akut Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu Tedavisi**

Akut ÜSE'ler, yakın zamanda üriner sistem kateterizasyonu öyküsü, ileri yaş, diyabet veya üriner sistemde idrar akışını engelleyen bir anormallik gibi komplike edici faktörlerin varlığında daha ciddi bir seyir göstererek bakteriyemi, sepsis, septik şok ile sonuçlanabilir. Diyabeti veya üriner sistemde obstrüksiyonu bulunanlarda ÜSE'ler; piyelonefrit, renal kortikomedüller apse, perinefrik apse, amfizematöz piyelonefrit veya papillernekroz gibi komplikasyonlar ile sonuçlanabilir (101).

Hafif ve orta şiddetteki akut komplike ÜSE olan hastalar ayaktan tedavi edilebilir (101). Florokinolonlar çoğu üropatojene (*P. aeruginosa* dahil) karşı geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumu sağlar ve idrar yolunda yüksek seviyelere ulaşması

sebebiyle ÜSE'lerin tedavisinde ilk seçenек ajanlar arasında yer alırlar. Ancak ayaktan tedavi gören hastalarda saptanan üropatojenlerde dahi artan florokinolon direnci göz önünde bulundurulmalıdır (95). Çoklu ilaç direnci ile enfeksiyon riski düşük, florokinolon kullanımı açısından herhangi bir kontrendikasyonu olmayan hastalarda beş-yedi gün süreyle günde iki kez 500-750 mg dozunda siprofloksasin ya da günde bir kez 1000 mg uzatılmış salımlı siprofloksasin tablet verilebilir (98).

Kinolon dışındaki diğer oral seçeneklerden biri olan TMP-SXT forte tablet (160 mg/800 mg) tablet, amoksisilin-klavulanat 875-1000 mg günde üç kez, sefpodoksim 200 mg-400 mg günde iki kez, sefuroksim günde iki kez 500 mg, sefadroksil günde iki kez bir gr ağızdan sefiksim günde bir kez 400 mg dozda yedi gün süreyle tercih edilebilir (84).

Sepsis, kontrol edilemeyen yüksek ateş şiddetli ağrı, genel durum bozukluğu, belirgin halsizlik, oral alım azlığı veya yutma güçlüğü nedeniyle ağızdan ilaç alamama, tedavi uyumsuzluğu, üriner sistem obstrüksiyonu, gibi durumlar akut komplike ÜSE ile takip edilen hastalar için hastaneye yatış endikasyonu oluşturur (101).

Akut komplike ÜSE düşünülen tüm hastalarda ampirik antimikrobiyal tedavi idrar kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testi alındıktan sonra başlanmalıdır. Etken olan patojenin duyarlılık profili sonuçlandırıldığında antibiyoterapi yeniden düzenlenmelidir (102). Ampirik antimikrobiyal seçimi daha önce etken olan izolat duyarlılığına, hastanın önceki antimikrobiyal kullanım öyküsüne *Enterobacterales'* in yerel toplum direnç yaygınlığına ve ilaç toksisitesine/etkileşimlerine göre yapılır (84,103).

Kritik hastalarda, ürosepsis durumunda veya üriner sistemde obstrüksiyon şüphesi bulunan ve bu nedenle komplikasyon riski yüksek olan hastalarda toplumdaki direnç oranları da göz önünde bulundurularak ampirik antibiyoterapi için geniş spektrumlu ajanlardan biri seçilmelidir. Toplumda ÇİD organizmaların yaygınlığı düşük (%10'dan az) değilse veya oran bilinmiyorsa, ampirik tedavide beta laktam/beta laktamaz inhibitör kombinasyonu bir ajan veya karbapenem grubu bir antibiyotik başlanmalı, tedaviye gram pozitif bir bakteri ile enfeksiyon riski de değerlendirilerek ve vankomisin, daptomisin veya linezolid grubu dirençli gram pozitif bakterilere etkili bir antibiyotik eklenmelidir (84).

Akut komplike ÜSE nedeniyle hospitalize edilen ancak kritik durumda olmayan ve üriner sistemde obstrüksiyondan şüphelenilmeyen hastalarda ampirik antimikrobiyal

rejim seçimi ÇİD gram-negatif organizmaların enfeksiyon etkeni olma olasılığına göre belirlenir (84,103).

Çoklu ilaç direnci, gram-negatif organizma ile enfeksiyon için risk faktörü olmayan yatırılarak tedavi verilen hastaların tedavisinde IV seftriakson kullanılabilir. Hastanın son üç ay içinde florokinolon dirençli bir izolat ile enfeksiyon öyküsü yoksa ve toplumdaki *E. coli* suşlarında florokinolon direnci %10'dan düşük ise parenteral florokinolonlar (siprofloksasin veya levofloksasin) alternatif ajan olarak tedavide tercih edilebilir (84,104). Etken olarak duyarlı *Enterococcus* türlerinden şüphe ediliyorsa piperasilin tazobaktam ile tedavi edilebilir. Nötropeni, bir önceki ÜSE sırasında etkenin *P. aeruginosa* olması ya da hastanın *P. aeruginosa* ile enfeksiyon açısından riski bulunuyorsa ampirik tedavide piperasilin-tazobaktam, sefepim, seftazidim veya bir florokinolon tedavi için uygun seçeneklerdir. Parenteral fosfomisin, GSBL üreten organizmalara karşı aktivitesi olan komplike ÜSE tedavisinde kullanılacak bir ajandır; ancak kullanımı sırasında kısa sürede direnç geliştiği için tek başına tedavide tercih edilmez, çoğu zaman ÇİD mikroorganizmaların tedavisinde kombinasyon ajanı olarak yer alır (84,103).

Yeni bir sefalosporin sefidierokol, bazı GSBL üreten *Enterobacteriales*'e ve bazı durumlarda ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarına karşı etkin olup, akut komplike ÜSE'de kullanılabilir ancak yalnızca dirençli enfeksiyonlarda seçilmiş vakalarda kullanılmalıdır (105).

Akut komplike ÜSE olan ve ÇİD gram negatif organizmalarla enfeksiyon risk faktörü bulunan ayaktan hastalarda ertapenem IV/IM verilebilir. Florokinolon kullanımı açısından bir kontrendikasyon olmayan hastalarda ilk ertapenem dozunu takiben yukarıda belirtilen dozlarda 5-7 gün süreyle florokinolonlar verilebilir. Klinik deneyimi sınırlı olmakla birlikte sentetik bir sisomisin türevi olan plazomisin bu durumda kullanılacak potansiyel bir alternatiftir (84,106).

Mesane dışında yeterli doku konsantrasyonlarına ulaşamadıklarından akut komplike ÜSE'de nitrofurantoin, oral fosfomisin ve pivmesilinam tedavilerinden kaçınılmalıdır (97).

Akut komplike ÜSE'de ayaktan tedavi verilen hastalar tedavi yanıtının değerlendirilebilmesi için 48-72 saat sonra yeniden görülmelidir. Bu değerlendirme sırasında antimikrobiyal tedavi kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenmelidir.

Tedaviye uygun klinik yanıt veren hastalarda tedavi süresi 5-7 gün olarak önerilmektedir. Uygun tedaviye rağmen klinik yanıt alınamayan hastalar komplikasyon açısından görüntüleme ile değerlendirilmelidir. Apse saptanırsa drenaj gereklidir. Amfizematöz piyelonefrit varsa perkütan drenaj ya da nefrektomi ile tedavi edilebilir (79,84,100).

*Stafilococcus aureus* bakteriürisi olan hastalarda eş zamanlı bakteriyemi oranı yaklaşık %5-20 arasında değişmekte olup komplike ÜSE olan hastalarda *S. aureus* izole edilirse, bakteriyemi olasılığını dışlamak için iki set kan kültürü alınmalıdır (24).

Komplike ÜSE tanısı olan hastalarda komplike edici faktörün ortadan kaldırılması önerilmektedir. Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarında mümkünse kateter çıkarılmalıdır. Hastanın mutlaka kateter ile takibi gerekiyorsa tedavi öncesi kateter değiştirilmesi önerilir (84).

#### **2.7.4. Asemptomatik Bakteriüri Tedavisi**

Asemptomatik bakterirüri (ASB) için bazı özel durumlar dışında tedavi gerekmez. Geçmişte renal transplant sonrası ilk 2 ayda ortaya çıkan ASB'nin tedavi edilmesi önerilirken, güncel rehberler ASB tedavisinin ÜSE ve greft piyelonefriti insidansını azaltmadığı aksine bunların sıklığını ve antimikrobiyal direnç sorununu artırabildiğini bildiren yayınlar nedeniyle artık önerilmemektedir (19,107).

Gebeler ve üriner sistem mukozasına hasar verme ihtimali olan herhangi bir ürolojik girişim planlanan hastalarda asemptomatik bakterüri olması durumunda tedavi endikasyonu vardır (108).

Gebelerde ilk trimesterde ASB sıklığı %1,5-9,5 arasındadır. Daha önce ÜSE geçirme öyküsü veya düşük sosyoekonomik düzeyin, ASB sıklığını arttırdığı bildirilmektedir (109). Asemptomatik bakteriürisi olan gebelerde prematüre doğum oranında artış olduğu bildirilmektedir. Gebelikte ASB taranması ve hedefe yönelik başarılı tedavisi ile semptomatik enfeksiyon riski %80-90 oranında azalır (108,110).

Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF), doğum öncesi ilk muayenede ve gebeliğin 12-16. haftaları arasında idrar kültürü taraması yapılmasını önermektedir (111). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, gebelikte ABS tedavisi için 4-7 günlük antibiyotik tedavisini önermektedir (108). Gebelikte ABS taranması ve tedavisi, gebelerde piyelonefrit insidansını ve düşük doğum ağırlığı, prematürite gibi neonatal komplikasyon risklerini azaltır. Tedavinin optimal süresi

antimikrobiyale özgüdür. Nitrofurantoin, fosfomisin ve beta-laktam grubu antibiyotikler (genellikle ampisilin veya sefaleksim), gebe bireylerde güvenli oldukları için tercih edilir. Nitrofurantoin ve TMP-SXT kullanımı ilk trimesterde önerilmez. Nitrofurantoin diğer antimikrobiyallerin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir (98).

Mukozal hasar oluşma ihtimali bulunan ürolojik girişim planlanan hastalarda da asemptomatik bakteriüri tedavi edilmelidir. Bu hastalarda postoperatif bakteriyemi oranlarının yüksekliği nedeniyle işlem öncesi idrar kültür alınarak, işlemden 12 saat önce etkene yönelik antimikrobiyal tedavi verilmesi ve işlem sonrası tedavi kesilmesi önerilmektedir (112).

### **2.7.5. Kandidüri Tedavisi**

Kandidüri, sıklıkla üriner kateterizasyon ve kolonizasyon ile ilişkilidir. Özellikle yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda yaygın olarak görülür; ileri yaş, diyabet, uzun süreli hospitalizasyon öyküsü, parenteral beslenme risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (97,113). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin, 2016 yılında yayımlanan kandidiyazis tedavisine ilişkin güncellenmiş rehberinde asemptomatik kandidürinin sadece nötropenisi bulunan hastalar, düşük doğum ağırlığı olan (<1500 g) infantlar veya ürolojik girişim uygulanacak hastalarda tedavi edilmesini önermektedir. Semptomatik kandidüride tedavi ise azol duyarlı *Candida* spp. için 200 mg/gün oral flukonazol, piyelonefrit için 200-400 mg/gün oral flukonazol 14 gün süreyle önerilir. Azol dirençli *Candida* türlerinin neden olduğu sistit veya piyelonefrit hastalarında, 1-7 gün boyunca intravenöz amfoterisin B deoksikolat (günde 0,3-0,6 mg/kg) ile tedavi verilebilir (114).

### **2.7.6. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu Tedavisi**

Uygun antimikrobiyal tedavi sonrası relaps ya da reenfeksiyon durumlarında hastalar altta yatan ürolojik anormallikler, piyelonefrit, kronik bakteriyel prostatit gibi durumlar açısından değerlendirilmelidir. Altta yatan ürolojik anormallik, yapısal bozukluk, ürolitiazis gibi durumların varlığında relapsları önlemek adına hastalar cerrahi müdahale açısından değerlendirilmelidir. Cinsel aktif kadınlarda tekrarlayan sistit ataklarını önlemeye yönelik davranışsal öneriler, günde en az 2 litre su tüketimi, cinsel ilişki sonrası miksiyon, perineal bölgenin dışkı florası ile kontamine olmasını önlemek için önden arkaya doğru temizleme, spermisit kullanım öyküsü var ise korunma yönteminin değiştirilmesi, postmenopozal kadınlarda vajinal östrojen kullanımı önerilir. Metenamin veya cranberry (Gilaburu) kullanımının da tekrarlayan sistit

ataklarını azalttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (115). Probiyotik ve D-mannoz kullanımının ise tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarını engellediğine dair yeterli veri bulunmamaktadır (116). Rekürren ataklar cinsel ilişki ile ilişkilendiriliyor ise, postkoitus tek doz antimikrobiyal profilaksi (tek doz TMP-SXT ya da 100 mg nitrofurantoin) önerilebilir. Tekrarlayan ÜSE, bir predispozan faktörle ilişkilendirilemediği durumlarda semptomlar şiddetli ise sürekli antimikrobiyal profilaksi kullanılabilir. Sürekli antimikrobiyal profilaksi optimal süresi için fikir birliği yoktur (3-12 ay). Sürekli antimikrobiyal profilaksi için 50 mg nitrofurantoin ya da 40/200 mg TMP-SXT önerilebilir. Bu şekilde reenfeksiyon sıklığının azaldığı görülmüş ancak tamamen önlemek mümkün olmamıştır (114,116,117).

## 2.8. Antimikrobiyal Direnç

Mikroorganizmaların antimikrobiyal ilaçların etkilerine karşı koyabilmesi antimikrobiyal direnç olarak tanımlanır. Alexander Fleming 1928 yılında penisilinleri keşfettikten kısa bir süre sonra bakterilerin antimikrobiyal maddelere belirli bir süre maruziyet kaldıklarında direnç geliştirebileceğini belirtmiştir. Günümüzde antimikrobiyallere karşı gelişen direnç, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı haline gelmiştir. Dünya sağlık örgütü(DSÖ), antimikrobiyal dirençli (AMR) organizma sayısındaki artışı küresel sağlık için en büyük tehditlerden biri olarak kabul etmektedir.

Avrupa Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi(ECDC) ve ABD'nin Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezleri(CDC) 2008 yılında üç farklı tipte antimikrobiyal direnç paterni tanımlamıştır. Çoklu ilaç direnci, klinik pratikte üç veya daha fazla grup antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaları ifade etmektedir. Yaygın antimikrobiyal direnci bakteri izolatlarının yalnızca bir veya iki antimikrobiyal grup dışındaki tüm antibiyotik gruplarına, tüm ilaçlara direnç ise bütün antibiyotik gruplarına karşı direnç olarak adlandırılmıştır (119).

Antimikrobiyal direnç mekanizmalarını anlamak için antimikrobiyallerin etki yollarını bilmek önemlidir.

Antimikrobiyallerin bakterinin genetik yapısı sebebiyle bakteriye etkisiz kalması durumu doğal direnç olarak tanımlanır. Dirençli bakterilerin konjugasyon, transformasyon ya da transdüksiyon yolu ile direnç genlerini başka bir bakteriye

aktarması ile gelişen direnç ise kazanılmış dirençtir. Çevresel koşullara bağlı direnç ise in vitro testlerde duyarlı görünen bakterilerin, ortam oksijen düzeyi değişiklikleri, doku pH düzeyi ve antimikrobiyal enfeksiyon bölgesine ulaşamaması gibi nedenlerle in-vivo ortamda dirençli olmasıdır (121).

Antimikrobiyal direncin ana mekanizmaları: İlacın emilimini sınırlamak, ilaç hedefinin modifikasyonu, ilacın inaktivasyonu ve ilacın hücre dışarı atılmasıdır (efflux) (120).

### **2.8.1. Florokinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması**

Kinolon grubu antibiyotikler stafilokoklar, gram negatif ve anaerob bakteriler dahil geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Bakterinin DNA sentezinde görevli enzimlerde (DNA giraz ve topoizomeraz IV) ortaya çıkan değişiklikler ve antibiyotiğin efflux pompası ile hücre dışına atılması olmak üzere iki tip antimikrobiyal direnç mekanizması mevcuttur. DNA giraz sentezinde görev yapan gyrA, gyrB, Topoizomeraz IV sentezinde görevli parC ve parE genlerindeki gibi kromozomal mutasyonlar direncin en önemli basamağıdır. Bunun yanı sıra direnç genleri (qnr, aac(6')-Ib-cr) plazmidlerle de aktarılabilir. Enzim değişikliğinde, DNA giraz, ilacın afinitesini azaltacak şekilde kinolon direnç bölgesinde(QRDR) kümelenen gyrA veya gyrB alt birimleri tarafından mutasyona uğrar. Çoklu ilaç direnci durumunda efflux pompaları, hedef bölgeye ulaşmadan ilacın hücre dışına atılmasını artırarak etkinlik gösterir (121).

### **2.8.2. Sülfonamid Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması**

Sülfonamidler bakteriyel folat metabolizmasındaki basamakları bloke ederek etkisini gösteren bakteriostatik antibiyotiklerdir. Folik asit bakteri DNA ve RNA'sı için gerekli bir metabolittir. Sülfonamidler p-amino benzoik asit(PABA) yerine geçerek folik asit sentezini ve nükleik asit oluşumu engellerler. Gram pozitif, gram negatif ve aerobik bakterilere karşı etkinlikleri bulunmaktadır. Bu grup antibiyotiğe direnç kromozom veya plazmid kaynaklı olabilir. Bakteri sülfonamidlerin düşük afinite gösterdiği farklı türde bir dihidropteroat sentetaz (DHPS) enzimi sentezleyerek sülfonamidlerin etkisinden kurtulur. Trimetoprim sülfametaksazol bu grubun en yaygın kullanılan üyesidir. Trimetoprime karşı dirençte ise, bakterinin dihidrofolat redüktaz (DHFR) genleri ile trimetoprime dirençli bir DHFR enzimi sentezlenmesi rol oynar (122).

### 2.8.3. Aminoglikozid Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması

Aminoglikozitler, özellikle gram negatif mikroorganizmalara karşı bakterisidal etkili antibiyotiklerdir. Bu grupta yer alan antibiyotikler bakteri ribozomunun 30S alt birimine bağlanıp protein sentezini engelleyerek etkilerini gösterirler.

Gram negatif bakterilerde aminoglikozidlere karşı direnç gelişmesinden üç temel mekanizma sorumludur. İlk mekanizma antibiyotiğin bakteri ribozomuna bağlanma noktasında kromozomal mutasyon sonucu ortaya çıkan 16S rRNA metilasyonunun neden olduğu değişiklik sonucunda ribozomun antibiyotiğe bağlanma afinitesindeki azalmadır. İkinci mekanizma *P. aeruginosa* ve stafilokoklarda aminoglikozid transport genini etkileyebilen kromozomal mutasyondur. Bu mutasyon antibiyotiğin hücre içine girişini azaltarak düşük düzeyde bir dirence yol açar. Üçüncü mekanizma ise aminoglikozidlerin amino ya da hidroksil gruplarını enzimatik olarak değiştiren hücre içi enzimlerle gerçekleşir. Bu değişim sonucunda aminoglikozid molekülü ribozomlara iyi bağlanamadığından bakteri aminoglikozide direnç gösterir. Bu enzimlere aminoglikozid modifiye edici enzimler adı verilir. N-asetilasyon, O-nukleotidasyon ve O-fosforilasyon yaparak etki gösterir (119,123).

### 2.8.4. Fosfomisine Direnç Mekanizması

Gram pozitif ve *Enterobacterales* familyası üyeleri dahil olmak üzere çeşitli gram negatif bakterilerin hücre duvarı sentezini bozarak etki gösteren bakterisidal bir antibiyotiktir. Direnç kromozomal mutasyonlarla Gliserol-6-P veya heksoz P taşıyıcı moleküllerin modifikasyonu sonucu hücre permeabilitesindeki azalma ile ortaya çıkar. Antibiyotiğin hücre içine girişi bu yolla engellenir. Ayrıca fosfomisin hidrolazlarını kodlayan, kromozomal veya plazmidler aracılığı ile sentezlenen fosfomisin modifiye eden enzimlerin (FosA, B, X) üretimi sonucunda gerçekleşir. (124).

### 2.8.5. Beta-Laktam Grubu Antibiyotiklere Karşı Direnç

Beta laktam grubu antibiyotikler en sık kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Bakterilerde hücre duvarı sentezinden sorumlu penisilin bağlayan proteinlerin(PBP) transpeptidaz aktivitesini engelleyip peptidoglikan sentezini bozarak etkilerini gösterirler. Penisilin direnci gelişmesinde tanımlanan üç farklı mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan ilki bakterinin hücre duvarında bulunan ve penisilin grubu antibiyotiklerin etkin hale gelebilmesi için bağlanması gereken penisilin PBP'lerin

yapısında değişiklik ya da miktarlarında azalma olması nedeniyle antibiyotiğin bağlanamaması ve hücre içine girememesidir. İkinci mekanizma membranla ilişkili pompalar ile antibiyotiğin hücre dışına atılmasıdır. Son mekanizma ise bakterilerin beta laktamaz enzimi oluşturmasıdır (122).

Bu mekanizmalar arasına en önemli olanı beta laktamaz enzimi üretimidir. Beta laktamaz enzimi, antibiyotiklerin dört üyeli beta laktam halkasının parçalanması ve daha sonra inaktif bir ürünün ortaya çıkmasını sağlayarak bakterilere beta laktam antibiyotiklere karşı direnç kazandırır (125).

Bu enzimler bakteri kromozomları ya da plazmidler aracılığıyla sentezlenir. Ülkemizde bazı gram negatif bakteriler tarafından sentezlenen AmpC beta laktamazlar kromozomal beta laktamazlara, GSBL ve karbapenemazlar plazmid aracılı sentezlenen beta laktamazlara örnek gösterilebilir (126).

Tanımlanan ilk beta laktamazların sadece penisilin ve sefalosporinlere direnç oluşturabilen dar spektrumlu enzimler olmasına karşın yeni nesil beta laktamaların üretilmesi ve klinik pratikte kullanılması, bu bileşikleri hidrolize etme yeteneğine sahip mutant enzimlerin seğilimini indüklemiştir (127).

İlk tanımlanan plazmid aracılı beta laktamaz gram negatif bakterilerde 1960' lı yıllarda Yunanistan'da keşfedilmiştir. İzole edildiği hasta isminden (Temoniera) esinlenerek TEM adı verilmiştir. Ardından bu enzimle yakından ilişkili bir enzim daha keşfedilmiş ve TEM-2 olarak adlandırılmıştır (128).

Günümüzde bakteriler tarafından sentezlenen 4000'den fazla beta laktamaz bulunmaktadır. Beta laktamazlar moleküler yapılarına göre Ambler ve işlevsel olarak Bush-Jacobi olmak üzere iki farklı şekilde sınıflandırılmıştır. Beta laktamazlar Ambler sınıflandırmasında, protein moleküllerini oluşturan birincil dizilerine göre dört kategoriye A, B, C ve D olarak gruplandırılmıştır. Enzimin aktif bölgelerinde bir serin amino asiti bulunan beta laktamazlar A, C ve D sınıfında yer alır. B sınıfındaki beta laktamazlar ise enzim aktif bölgelerinde çinko kullanır, bu nedenle metallo beta laktamaz (MBL) olarak adlandırılmaktadır. Beta laktamazlar 2009 yılında güncellenen Bush-Jacobi işlevsel sınıflandırmasında beta laktam substratlarının parçalanmasına ve inhibitörlerin etkilerine bağlı olarak üç gruba ayrılır (Tablo 3) (125,126):

Grup 1: Moleküler yapılarına göre Ambler sınıflamasında sınıf C’de yer alan sefalosporinazları içerir.

Grup 2: Aktif merkezinde serin bulunan grup 1 dışındaki beta laktamazları içerir ve Ambler sınıflamasında A ve D sınıflarını içerir.

Grup 3: Metallo beta laktamazları içerir ve Ambler sınıflamasında B sınıfına karşılık gelir.

Sınıf A beta laktamazlar, kromozomal ve plasmid kökenli penisilinaz, sefalosporinaz ve karbapenemazları kapsamakta olup içlerinde en yaygın görülenleri SHV-1 ve TEM-1’dir. Sıklıkla Gram negatif basiller tarafından sentezlenir (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) (124).

Metallo beta laktamaz olarak isimlendirilen B grubu enzimler penisilinleri, sefalosporinleri, karbapenemleri hidrolize etme özelliğine sahiptir. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus fragilis*, *Aeromonas* ve *Legionella* spp.’de bulunurlar (129).

C grubu enzimler, kromozomal AmpC geniyle taşındıklarından AmpC enzimleri olarak isimlendirilirler. AmpC beta laktamaz üreten bakteri, penisilinlere, sefalosporinlere (oksiimino sefalosporinler dahil) ve sefamisinlere dirençli olup beta laktamazları genellikle sefalosporinazlardan oluşmaktadır. Enterobacter, Serratia türlerinde geniş spektrumlu sefalosporin direncinden sorumludurlar. Kromozomlarda bulunan AmpC genleri normal şartlarda eksprese olmazlar ancak bu genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucunda veya beta laktam antibiyotik varlığında bu genlerin indüklenmesi ile yüksek seviyede eksprese olurlar. Plazmid kökenli AmpC beta laktamaz genleri ise indüklenebilir nitelikte değildir (130)

D grubundaki beta laktamazlar, oksasilini hidrolize etmeleri nedeniyle OXA tipi beta-laktamazlar olarak adlandırılmışlardır. OXA grubu beta laktamazlar, beta laktamazlar arasında en fazla çeşitlilik gösteren enzim grubudur. OXA-11 ve OXA-15 GSBL aktivitesi gösterir. OXA-23 ve OXA-48’de ise karbapenemaz aktivitesi mevcuttur (122)

Karbapenemler; antibakteriyel spektrumlarının genişliği, AmpC ve GSBL enzimlerine dayanıklı olmaları nedeniyle çok ilaca dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında ilk sırada tercih edilen antibiyotik grubudur. Son yıllarda artan GSBL ve AmpC oranları ve bunun sonucunda artan karbapenem kullanımına paralel olarak,

karbapenemleri hidrolize eden beta laktamazların sayısı da artmaktadır. Ülkemizde en yaygın karbapenemaz OXA-48 olmakla birlikte, *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) ve New Delhi metallo beta laktamaz (NDM) enzimleri de giderek artmaktadır; OXA-48 ve NDM birlikteliği de %10'u geçmiştir (122).

Karbapenemazlar; A grubunda NMC, IMI, SME, KPC ve GES enzimleri, B grubunda IPM, VIM, GIM, SPM, NDM-1 enzimleri, D grubunda OXA enzimleri olarak tanımlanmıştır (123).



Tablo 3: Beta Laktamazların Bush-Jacobi ve Ambler Sınıflaması (125)

Bush-Jacoby (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros (1995)	Moleküler Sınıf	Ayır edici alt tabaka	İnhibisyon CA/TZB	EDTA	Belirleyici Özelliği	Temsilci Enzim
1	1	C	Sefalosporin	Hayır	Hayır	Sefalosporin (sefamisin) hidrolizi, Benzilpenisilinden daha iyidir.	E.coli AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1 MIR-1
1e	NI	C	Sefalosporin	Hayır	Hayır	Seftazidim ve diğer oksimino beta laktamazlara hidrolizi artmıştır	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penisilinler	Evet	Hayır	Penisilinin hidrolizi sefalosporinlerden daha iyidir.	PC1
2b	2b	A	Penisilinler, Sefalosporin	Evet	Hayır	Benzilpenisilin ve sefalosporinin benzer hidrolizi	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Geniş spektrumlu sefalosporin, monobaktam	Evet	Hayır	Oksimino-beta laktam artması hidroliz (sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim, aztreonam)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penisilinler	Hayır	Hayır	Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktama karşı direnç	TEM-30, SHV-10
2ber	NI	A	Geniş spektrumlu sefalosporin, monobaktam	Hayır	Hayır	Oksimino-beta laktamlarla klavulanik asit sulbaktam ve tazobaktam kombinasyonlarına artmış direnç	TEM-50
2c	2c	A	Karbenisilin	Evet	Hayır	Karbenisilin hidrolizi artmıştır	PSE-1, CARB-3
2ce	NI	A	Karbenisilin, Sefepim	Evet	Hayır	Karbenisilin, sefepim ve Cefpirom hidrolizi artmıştır	RTG-4
2d	2d	D	Kloksasilin	Değişken	Hayır	Kloksasilin veya oksasilin hidrolizi artmış	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Geniş spektrumlu sefalosporin	Değişken	Hayır	Kloksasilin veya oksasilin ve oksimino-Beta laktamların hidrolizi	OXA-11 OXA-15
2df	NI	D	Karbapenem	Değişken	Hayır	Kloksasilin veya oksasilin ve karbapenemlerin hidrolizi	OXA-23 OXA-48
2e	2e	A	Genişlemiş spektrumlu sefalosporin	Evet	Hayır	Sefalosporinle hidroliz olur. Klavulanik asitle inhibe ancak aztreonamla inhibe olmaz.	CepA
2f	2f	A	Karbapenem	Değişken	Hayır	Oksimino-β-laktamlar, sefamisinler, karbapenemlerin hidrolizi artmıştır,	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1) B (B3)	Karbapenem	Hayır	Evet	Geniş spektrumlu Karbapenemlerin hidrolizi monobaktamlar değil	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1 LI, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	3	B (B2)	Karbapenem	Hayır	Evet	Karbapenemleri öncelikle hidroliz eder	CphA, Sfh-1
NI	4	Bilinmeyen					

### 2.8.6. Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), penisilin, sefalosporin ve aztreonam dahil olmak üzere monobaktam grubu çoğu beta-laktam antibiyotiğe direnç gelişmesinden sorumlu olan enzimlerdir. Geniş spektrumlu beta laktam antimikrobiaların 1980'li yıllardan sonra yoğun şekilde kullanıma başlanmasıyla penisilin ve oksimino-sefalosporinlere (seftriakson, sefotaksim gibi) karşı direnç sağlayan enzimler bulunmuş ve etki spektrumlarıyla paralel olarak bu enzimler GSBL olarak adlandırılmıştır (125).

GSBL üreten suşlar genellikle hastanede uzun süre yatan, büyük cerrahi operasyon geçiren, kateterizasyon öyküsü bulunan ve özellikle yoğun bakım servislerindeki hastalarda görülmektedir. En sık hastane kökenli *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarında görülmekle birlikte, diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde de rastlanmaktadır ancak yıllar içerisinde toplum kökenli enfeksiyon etkenlerinde de görülme sıklığı artmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimi bulunan mikroorganizmaların neden olduğu toplum kökenli enfeksiyonlar, tüm dünyada önemli bir klinik sorun haline almıştır (131).

### 2.8.7. Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz Çeşitleri

En sık görülen GSBL enzimleri Ambler sınıf A'da bulunan TEM, SHV, CTX-M ve Ambler sınıf D'de bulunan OXA grubu enzimlerdir. Gram negatif bakterilerde, özellikle *Enterobacteriaceae* familyasında; TEM, SHV ve CTX-M tipi beta laktamazlar, en sık karşılaşılan GSBL'lerdir.

TEM ve SHV tipi GSBL' ler, genlerde meydana gelen nokta mutasyonlar sonucunda, tek aminoasit değişiklikleri ile şekillenmişlerdir ve kodlanan yeni enzimler rakamlar verilerek isimlendirilmiştir (TEM-3, TEM-4 ve diğerleri; SHV-3, SHV-4 ve diğerleri).

TEM kökenli GSBL, en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da saptanmakla birlikte; *Salmonella spp*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* ve *P. aeruginosa* türlerinde de bulunabilmektedir (132).

SHV grubu enzimler ise sıklıkla *K. pneumoniae*, *Citrobacter diversus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* türlerinde tanımlanmıştır.

CTX-M tipi beta-laktamazlar sefotaksim ve seftriaksonu iyi hidrolize ederler. Son on yılda sıklığı artmıştır. İlk olarak *E. coli*'de bildirilmiştir. *Salmonella* spp. başta olmak üzere birçok *Enterobacteriaceae* türünde saptanmıştır (133).

PER, VES ve GES gibi plazmid aracılı GSBL aileleri tanımlanmıştır. Ancak klinik pratikte önemleri kısıtlıdır, nadir rastlanırlar (125,134). PER enzimi ilk olarak Fransa'da bir Türk hastadan izole edilen bir *P. aeruginosa* suşunda saptanmıştır. *P. aeruginosa* dışında *Salmonella typhimurium*, *A. baumannii*, *E. faecalis* ve *P. mirabilis* suşlarında da gösterilmiştir (135).

### 2.8.8. Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz Tanı Yöntemleri

Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz enzimleri, plazmid aracılığıyla kolay yayılmaları, salgına neden olabilmeleri, bu suşların neden olduğu enfeksiyonlardaki tedavi başarısızlık oranı ve mortalitenin artışı gibi ciddi problemlerin ortaya çıkması sebebiyle günümüz hastanelerinde önemli bir direnç mekanizması haline gelmiştir. Bu nedenle bu enzimlerin laboratuvarında iyi tanımlanması, tedavinin doğru yönlendirilmesi açısından büyük önem taşır.

*Enterobacteriaceae* üyelerinde GSBL saptanmasına yönelik önerilen yaklaşım, ilk olarak oksimino - sefalosporinlere “duyarlı olmama” özelliğinin saptanması ile başlamaktadır. Bunun ardından fenotipik (bazen genotipik) doğrulama testleri uygulanmaktadır. Sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve sefpodoksım için EUCAST ve CLSI rehberleriyle uyumlu olarak, tarama sınır değerinin MİK > 1mg/L olması, önerilmektedir (Tablo 4):

Tablo 4: Sefotaksim, Seftriakson, Seftazidim ve Sefpodoksım için EUCAST ve CLSI Rehberleriyle Uyumlu MİK Değerleri

Yöntem	Antibiyotik	GSBL testi uygulanması için sınır değeri
Sıvı veya agar dilüsyon*	Sefotaksim/Seftriakson ve Seftazidim	MİK > 1mg/L
	Sefpodoksım	MİK > 1mg/L
Disk difüzyon*	Sefotaksim (5µg)	İnhibisyon zonu <21 mm
	Seftriakson (30 µg)	İnhibisyon zonu <23 mm
	Seftazidim (10 µg)	İnhibisyon zonu <22 mm
	Sefpodoksım (10 µg)	İnhibisyon zonu <21 mm

\*Tüm yöntemlerle sefotaksim veya seftriakson ve seftazidim veya tek ajan olarak sefpodoksım test edilebilir.

Fenotipik doğrulama yöntemleri: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz aktivitesinin in vitro şartlarda klavulanik asit ile inhibisyonu temeline dayanan fenotipik yöntemlerden aşağıda açıklanan dördü GSBL doğrulaması yapılabilmesi için kullanılabilir ancak fenotipik doğrulama yöntemlerinden hiçbiri gram negatif bakterilerde GSBL saptaması açısından %100 duyarlı ve özgül değildir.

1-Kombine disk yöntemi: McFarland 0,5 standart yoğunluğundaki bakteri süspansiyonunun yayıldığı Mueller-Hinton besiyerine, klavulanik asit (10 µg) içeren ve içermeyen seftazidim (30 µg) ile sefotaksim (30 µg) diskleri yerleştirilir. Bir gece 35°C’de inkübasyondan sonra, klavulanik asit içeren ve içermeyen disklerin etrafındaki inhibisyon zonları ölçülerek karşılaştırılır. Kombinasyon diskleri etrafındaki inhibisyon zonu, klavulanik asit içermeyen disk etrafındaki inhibisyon zonundan  $\geq 5$  mm daha geniş olan suşlar, GSBL üretimi açısından pozitif olarak kabul edilir.

2-Çift disk sinerji yöntemi: McFarland 0,5 standardına eşdeğer olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton besiyerine ekilir. Plâğin ortasına bir amoksisilin-klavulanik asit diski (AMC 20/10µg) ile disk merkezleri arasındaki uzaklık 30 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO) veya sefotaksim (CTX), aztreonam (ATM) veya sefpodoksim (POD) diskleri yerleştirilir. On sekiz saat 35°C’de inkübasyondan sonra test edilen sefalosporin veya aztreonam etrafındaki inhibisyon zonunun, AMC diskiye doğru genişlemesi veya arada bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması GSBL varlığını gösterir (Şekil 3) (127).



Resim 1: Çift Disk Sinerji Yöntemi

3-Mikrodilüsyon yöntemi: Sefotaksim, seftazidim ve sefepimin 0,125-512 mg/L arasında seri, iki katlı dilüsyonlarının tek başlarına ve eşit konsantrasyonda (4 mg/L) klavulanik asit ile birlikte içeren Mueller–Hinton sıvı besiyeri kullanılarak uygulanır. Klavulanik asit varlığında MİK değerlerinde  $\geq 8$  kat azalma GSBL pozitif olarak kabul edilir.

4-Gradyent test (şerit) yöntemi: Gradyent şeritlerinde klavulanik asit ile kombine edildiğinde sefalosporin MİK değerinde 8 kattan fazla düşüş gözleniyorsa veya bir “hayalet zon” ya da elips şeklinde bir bozulma varsa, test pozitifdir. GSBL gradyent şeritleri sadece GSBL doğrulaması için kullanılmalıdır; MİK saptanması için güvenilir değildir (Resim 2) (136).



Resim 2: Gradyent Test (Şerit) Yöntemi

Otomatize sistemler: Bakteriyolojide kullanılan VITEK 2 (bioMerieux, Marcy l’Etoile/Fransa) ve Phoenix (Becton Dickinson, Sparks, MD/ABD), Mikro-scan panel test gibi sistemler de GSBL üreten suşları saptayabilmektedirler. Ancak bu sistemlerin özellikle karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarındaki direnci saptamakta yetersiz olduğu bildirilmektedir.

Moleküler tanı yöntemleri: Özgül enzim tipini belirlemek için moleküler yöntemlerin kullanılması gereklidir. En sık ve en yaygın kullanılan moleküler yöntem beta laktamaz genlerine spesifik oligonükleotid öncüllerin kullanıldığı PCR’dır. Bu yöntemle enzimin bağlı olduğu aile saptanabilir ancak enzim varyantları arasında ayırım yapılamaz (137).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul Onay

“Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıklarının İncelenmesi ve Tedavi Uygunluğunun Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmamız, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 17.12.2024 tarihinde, 2024-149 karar numarası ile onaylanmıştır.

#### 3.2. Çalışma Örnekleminin Oluşturulması

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine 01 Ocak 2025-30 Haziran 2025 tarihleri arasında üriner sistem enfeksiyonu semptomu ile başvuran hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma prospektif gözlemsel bir çalışma olarak dizayn edildi.

Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri;

- Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran
- Çalışmaya katılmayı kabul eden
- 18 yaş üstü erişkin
- Üriner sistem enfeksiyonu semptomu olan (dizüri, ateş, bulantı, kusma, yan ağrısı, sık idrara çıkma)
- Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu kriterlerine uyan (Sağlık kuruluşunun dışında veya sağlık kuruluşuna kabulden sonraki 48 saat içinde gelişen ÜSE)
- İdrar kültürü alınmış, kültürde üremesi ve antibiyogram sonucu olan hastalar olarak belirlendi.

Dışlama Kriterleri;

- 18 yaş altında olan
- Genital akıntı, cinsel ilişki sırasında ağrı yakınması bulunan
- Son 3 üç ay içerisinde antibiyotik kullanan
- Son 3 üç ay içinde üriner girişim öyküsü bulunan
- Daimi üriner sondası veya nefrostomisi bulunan
- Temiz aralıklı kateterizasyon uygulanan
- Sağlık hizmeti veren kurumda ikamet eden (bakım evi, huzurevi)
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar olarak kabul edildi.

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde yapılan muayeneleri sırasında hastalarla yüz yüze görüşüldü. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun hastalar çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. Tüm hastaların idrar kültürleri alındı. Antibiyotik duyarlılık testleri istendi.

Sistemik bulguları olmayan sık idrara çıkma, dizüri, suprapubik ağrı, yeni başlayan idrar tutamama gibi semptomlarla başvuran hastalar akut basit sistit olarak değerlendirildi.

Dizüri, sık idrara çıkma gibi semptomlara ateş, üşüme titreme, bulantı, kusma, halsizlik, bel ağrısı gibi sistemik bulguların eşlik ettiği hastalar komplike üriner sistem enfeksiyonu olarak değerlendirildi (3).

Hastalar sepsis açısından 'Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımları (Sepsis-3)'nda kabul edilen SIRS kriterlerine göre değerlendirildi. İki veya üstü kriteri karşılayan ÜSE'li hastalar ürosepsis olarak kabul edildi. Ürosepsis düşünülen hastalardan kan kültürleri alındı.

Altı ay içinde iki veya üstünde ya da bir yıl içerisinde üç veya üstünde ÜSE geçirme öyküsü olan hastalar tekrarlayan ÜSE olarak değerlendirildi.

Hastaların son üç ay içinde antibiyotik kullanım ve hastaneye yatış öyküsü sorgulandı. Son üç ay içinde antibiyotik kullanan hastalar ve son 3 ay içinde hastane yatış öyküsü bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara, idrar kültürü sonuçlanmadan önce başlanan tedavi ampirik tedavi olarak tanımlandı. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık sonucu; başlanan ampirik antibiyotik tedavisine duyarlıysa ‘ampirik tedavi uygun’, deeskalasyon yapıldıysa ‘ampirik tedavi uygun, deescale edildi’, dirençliyse ‘ampirik tedavi uygun değil’ şeklinde üç şekilde sınıflandırılarak değerlendirildi.

Hasta verileri hazırlanan olgu takip formlarına kaydedildi.

### **3.3. Olgu Rapor Formu**

Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu tanısı konulan hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi demografik verileri, kronik hastalıkları (kronik böbrek hastalığı, diyabet, hipertansiyon, geçirilmiş serebrovasküler olay gibi), hazırlanmış olan olgu takip formlarına kaydedildi. İmmunosupresyona neden olan hastalık ya da ilaç kullanımı durumu sorgulandı. Son bir ay içerisinde immunosupresif bir ajan kullananlar, AIDS tablosunda olan HIV ile yaşayan bireyler immunosupresif hasta olarak değerlendirildi.

Üriner sistemde konjenital anomali, nörojenik mesane, malignite, üriner sistemde obstrüksiyona sebep olabilecek taş ya da tümör varlığı, hiperplazi, ürolojik girişim öyküsü, daimî idrar sondası varlığı, nefrostomi kateteri, sistostomi, temiz aralıklı kateterizasyon uygulaması gibi üriner kateterizasyon öyküsü irdelendi ve olgu takip formuna kaydedildi.

Üriner sistemde konjenital anomali, nörojenik mesane, malignite, üriner sistemde obstrüksiyona sebep olabilecek taş ya da tümör varlığı, hiperplazi, ürolojik girişim öyküsü, daimî idrar sondası varlığı, nefrostomi kateteri, sistostomi, temiz aralıklı kateterizasyon uygulaması gibi üriner kateterizasyon öyküsü irdelendi ve olgu takip formuna kaydedildi.

Olguların semptomları (dizüri, pollaküri, idrara sıkışma, hematüri, idrar inkontinansı, karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, üşüme-titreme, bilinç değişikliği, halsizlik, iştahsızlık, disparoni, vajinal/penil akıntı) sorgulandı.

Fizik muayene, (ateş, nabız, solunum sayısı, suprapubik hassasiyet, kostovertebral açığı hassasiyeti) ve laboratuvar bulguları (Tam idrar analizi, üre, idrar kültürü sonucu) formlara kayıt edildi.

Kültür ve antibiyogram sonuçları, reçete edilen antibiyotikler, hasta dosyaları ve tıbbi kayıtların incelenmesi ile elde edildi. Son üç ayda antibiyotik kullanım öyküsü ve hastane yatış öyküsü bulunmayan hastaların, tıbbi veri kayıtlarından son üç ayda yazılan reçeteleri ve tıbbi kayıtları incelenerek son üç ayda antibiyotik kullanımı ve hastane yatışı olmadığı bilgisi teyit edildi. Ampirik tedaviler değerlendirildi. Antibiyogram sonuçlarına göre uygun kategorizasyon yapılarak formlara işlendi.

Ayaktan takip edilen hastalara yatış kararı verildi ise kaydedildi. Hastanın hastaneye kabul edildikten veya ayaktan takibinde başladıktan sonra ÜSE ilişkili nedenlerle yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi 'yoğun bakıma sevk' yine ÜSE ilişkili ölüm 'eksitus', hastanın tedavisinin tamamlanarak taburcu edilmesi veya poliklinikten takip edilenlerin takibini tamamlaması ise 'şifa' olarak kaydedildi.

### **3.4. Araştırmanın Veri Toplama Araçları**

Hastalarla yapılan yüz yüze görüşme sırasında elde edilen fizik muayene ve anamnez bilgileri dosyaya not edildi. Hasta laboratuvar sonuçları ve takip verileri hastaların dosyaları ve tıbbi kayıtlarının incelenmesi ile elde edildi.

Çalışmada, hastaların demografik özelliklerinin dağılımı, etken dağılımı, etkenlerin antibiyotik duyarlılık oranları, ampirik başlanan tedavilerin uygunluk oranları incelendi. İdrar, kan kültürleri ve antimikrobiyal duyarlılık testleri Tıbbi Mikrobiyoloji AD laboratuvarında çalışıldı.

İdrar kültürleri koyun kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine kültür ekimi yapılarak 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. 10<sup>5</sup> kob/ml üzerindeki üremeler anlamlı kabul edildi. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları VITEK-2 Compact (BioMérieux, Fransa) sistemi kullanılarak belirlendi. Bakteri identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçları için güven aralığı %97-99 idi. Fosfomisin duyarlılık değerlendirilmesi kurum laboratuvarımızda yapılmamaktadır. Bu çalışmada fosfomisin tedavisine klinik yanıt alınan ve fosfomisin tedavisi sonrası alınan idrar kültüründe üreme olmayan hastalardaki etken üropatojenler fosfomisine duyarlı kabul edildi.

Üreyen etkenler ve antibiyogram sonuçları hasta formuna kaydedildi. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre; 'dirençli', ara değer olan sonuçlar 'artmış dozda duyarlı' ve 'duyarlı' olarak değerlendirildi. Genişletilmiş spektrumlu beta laktamazlar, üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize edebilen ancak klavulanik asit tarafından inhibe

edilen beta laktamaz grubudur (8). Çalışmamızda antibiyogram sonuçları değerlendirildiğinde üçüncü kuşak sefalosporin direnci saptanan mikroorganizmalar GSBL pozitif olarak gruplandırıldı. GSBL üretmeyen etkenler GSBL negatif olarak kaydedildi. Üç veya daha fazla antibiyotik sınıfına direnç gösteren mikroorganizmalar çoklu ilaç direnci pozitif bakteriler olarak gruplandırıldı.

### **3.5. Verilerin Analizi**

Çalışmadan elde edilen veriler IBM SPSS Statistics v30.0 programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (Q1–Q3) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerde ise Pearson ki-kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli modele alınarak Backward LR yöntemi ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizinde bağımlı değişken olarak yatış durumu kullanıldı ve sonuçlar olasılık oranı(OR) ile %95 güven aralıkları(GA) verilerek raporlandı. Tüm istatistiksel testlerde anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

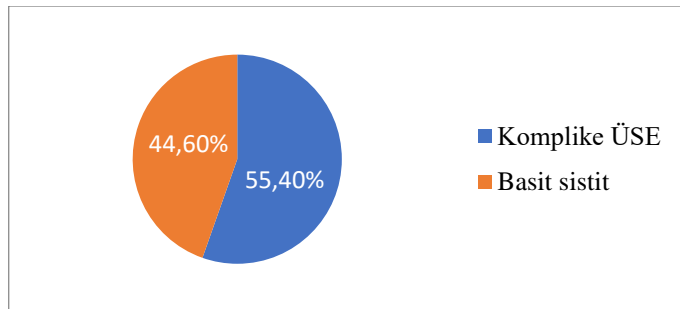
Çalışmamıza 01 Ocak 2025 ve 30 Haziran 2025 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran ve toplum kökenli ÜSE tanısı alan 276 olgu dahil edildi.

Olguların yaş ortalaması  $58,41 \pm 19,83$  yıl (minimum 20, maximum 94) olup, ortalanca yaş 61 (44–75) yıl olarak bulundu. Olguların %30,1'i (n=83) erkek, %69,9'u (n=193) kadındı. Eğitim düzeyi açısından değerlendirildiğinde %36,2'sinin (n=100) okuryazar olmadığı, %25,4'ünün (n=70) ilkokul, %9,8'inin (n=27) ortaokul, %19,6'sının (n=54) lise ve %9,1'inin (n=25) üniversite mezunu olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5: Olguların Demografik Özellikleri

	n (%)	
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	83 (30,07)
	Kadın	193 (69,93)
<b>Eğitim Düzeyi</b>	Okuryazar değil	100 (36,23)
	Okuryazar	70 (25,36)
	Ortaokul	27 (9,78)
	Lise	54 (19,57)
	Üniversite	25 (9,06)

Toplum kökenli üriner enfeksiyon tanısı alan olguların %44,6 (n=123)'sına basit sistit, %55,4 (n=153) 'üne komplike üriner sistem enfeksiyonu tanısı konuldu (Şekil 1).



Şekil 1: Olguların Aldıkları Tanıların Sınıflandırılması

Tanı açısından değerlendirildiğinde erkeklerde komplike üriner sistem enfeksiyonu sıklığının kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,001) (Tablo 6).

Tablo 6: Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Cinsiyet ile İlişkisi

Tanı	Erkek n (%)	Kadın n (%)	p
	83 (30,07)	193 (69,93)	
<b>Sistit</b>	22 (26,51)	101 (52,33)	<sup>a</sup> 0,001*
<b>Komplike ÜSE</b>	61 (73,49)	92 (47,67)	

a: Pearson ki-kare testi, \*p<0,001

Olguların %23,2'sinde (n=64) hayatlarının bir döneminde tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu öyküsü vardı. Bu olgularda son üç ayda enfeksiyon tablosu ve antibiyotik kullanım öyküsü yoktu. Bu nedenle çalışma grubuna dahil edildiler. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu öyküsü kadınlarda erkeklere göre daha fazla saptandı (p=0,010) (Tablo 7).

Tablo 7: Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu ve Cinsiyet İlişkisi

		Cinsiyet		
		Erkek n (%)	Kadın n (%)	p
Tekrarlayan ÜSE Öyküsü	Yok	72 (86,75)	140 (72,54)	<sup>a</sup> 0,010*
	Var	11 (13,25)	53 (27,46)	<sup>a</sup> 0,001**

a: Pearson ki-kare testi, \*p<0,01, \*\*p<0,001

Basit sistit ve komplike ÜSE tanıları ile izlenen hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında komplike ÜSE olgularında ortalama yaşın anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. (p<0,001) (Tablo 8).

Tablo 8: Üriner Sistem Enfeksiyonu ile Takip Edilen Olguların Yaş Ortalamaları

		Ortanca (Q1-Q3)	Ort.±SS	p
Yaş	Basit Sistit	54 (33-69)	52,41±20,12	<sup>a</sup> <0,001*
	Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu	65 (52-78)	63,23±18,28	

Olguların yaş gruplarına göre değerlendirilmesinde basit sistitin 20-30 yaş grubunda [%68,75 (n=22)], komplike ÜSE'nin> 60 yaş grubunda [%67,47 (n=56)] anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptandı (p<0,003). Yaş grupları ile tekrarlayan ÜSE arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p> 0,05) (Tablo 9).

Tablo 9: Tanıların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

		Yaş Grubu					p
		20-30 n(%)	31-40 n(%)	41-50 n(%)	51-60 n(%)	>61 n(%)	
Tanı	Basit sistit	22 (68,75)	16 (61,54)	35 (45,45)	22 (38,6)	27 (32,2)	*0,003*
	Komplike ÜSE	10 (31,25)	10 (38,46)	42 (54,55)	35 (61,4)	57 (67,8)	
Tekrarlayan ÜSE Öyküsü	Yok	22 (68,75)	20 (76,92)	57 (74,03)	44 (77,19)	69 (82,14)	*0,003*
	Var	10 (31,25)	6 (23,08)	20 (25,97)	13 (22,81)	15 (17,86)	

a: Pearson ki-kare testi, \*p<0,01

Olguların %72,8'inde (n=201) eşlik eden kronik hastalık/hastalıklar saptandı. Olgularda en sık görülen kronik hastalık hipertansiyon olup %53,2 (n=107) oranında izlendi. Bunu %50,7 oranı (n=102) ile nörolojik hastalıklar (Alzheimer, demans, Parkinson hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay), %38,3 (n=77) ile diyabet, %10,4 (n=21) ile kanser, %6 (n=12) ile immüsupresyon ve %2 (n=4) ile diğer hastalıklar (hipotiroidi, astım, KOAH) izlemekteydi (Tablo 10).

Tablo 10: Üriner Sistem Enfeksiyonu ile İzlenen Olguların Kronik Hastalıklarının Dağılımı

Eşlik Eden Kronik Hastalıklar*	n (%)
Hipertansiyon	107 (53,2)
Nörolojik hastalık	102 (50,7)
Diyabet	77 (38,3)
Kanser	21 (10,4)
İmmüsupresyon	12 (6)
Diğer	4 (2)

\*Birden fazla seçenek işaretlenebilmiştir.

Olguların %42,8'sinde (n=118) en az bir komplike edici faktör varlığı saptandı. En sık saptanan komplike edici faktör ürolitiazis olup %41,5 (n=49) oranında görüldü. Bunu %28 (n=33) oranı ile benign prostat hiperplazisi, %16,9 (n=20) ile üriner sistemde malignitesi, %15,3 (n=18) ile geçirilmiş ürolojik girişim, %9,3 (n=11) ile üriner sistem yapısal anomalisi, %1,7 (n=2) ile renal nakil ve %0,8 (n=1) ile gebelik izledi (Tablo 11).

Tablo 11: Üriner Sistem Enfeksiyonu ile İzlenen Olgularda Saptanan Komplike Edici Faktörler

<b>Komplike edici öykü*</b>	<b>n (%)</b>
Taş	49 (41,5)
Benign prostat hiperplazisi	33 (28)
Üriner sistemde malignite	20 (16,9)
Ürolojik girişim	18 (15,3)
Üriner sistemin yapısal anomalisi	11 (9,3)
Renal nakil	2 (1,7)
Gebelik	1 (0,8)

\*Birden fazla seçenek işaretlenebilmiştir.

Cinsel aktivitesi olmayan olguların oranı %50,7 (n=140), olanların oranı ise %49,3 (n=136) idi. Üriner sistem enfeksiyonu gelişim açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ).

Tanısı komplike ÜSE olanların kronik hastalık ve komplike edici faktör öyküsüne sahip olma sıklığı basit sistit olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0,001$ ).

Olgularda en sık görülen semptomlar dizüri [%77,5 (n=214)], kasık ağrısı [%61,2 (n=169)], sık idrara çıkma [%55,1 (n=152)] olarak gözlendi. Ateş ve/veya üşüme/titremler olguların sadece %47,8 (n=132)'inde saptandı. Tüm semptomlar Tablo 12'de özetlendi.

Tablo 12. Olguların Üriner Sistem Enfeksiyonu Semptomlarının Dağılımı

Semptomlar	n (%)
Dizüri	214 (77,54)
Kasık Ağrısı	169 (61,23)
Sık İdrara Çıkma	152 (55,07)
Ateş ve/veya üşüme/titreme	132 (47,83)
Bel Ağrısı/Yan Ağrısı	128 (46,38)
Halsizlik	126 (45,82)
Bulantı/Kusma	112 (40,58)
Oral Alım Azlığı	102 (36,96)
İdrar Tutamama	74 (26,81)
Hematüri	36 (13,04)
Bilinç Değişikliği	0(0)

Olgulardan alınan tam idrar tetkiklerinin %96,4 (n=266)'ünde lökosit pozitifliği, %80,1 (n=221)'inde eritrosit pozitifliği ve %42,4 (n=117)'ünde nitrit pozitifliği saptandı.

İdrar kültürlerinde en sık izole edilen mikroorganizma %63,8 ile *Escherichia coli* oldu. Bunu sırasıyla *Klebsiella* spp. (%19,2), *Proteus mirabilis* (%5,1), *Enterococcus faecalis* (%4), *Enterobacter cloacae complex* (%2,2), *Pseudomonas aeruginosa* (%1,8), *Streptococcus agalactiae* (%1,5), *Candida albicans* (%0,7), *Enterococcus faecium* (%0,7), *Staphylococcus epidermidis* (%0,7) izledi (Tablo 7). İdrar kültüründe üreme saptanmayan bir hastanın idrar örneğinde PCR ile *Ureaplasma* spp. [%0,4 (n=1)] saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: İdrar Kültüründe İzole Edilen Mikroorganizmalar

<b>Etkenler</b>	<b>n (%)</b>
<i>Escherichia coli</i>	176 (63,77)
<i>Klebsiella pneumoniae/K.oxytoca</i>	53 (19,2)
<i>Proteus mirabilis</i>	14 (5,07)
<i>Enterococcus faecalis</i>	11 (3,99)
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	6 (2,17)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (1,81)
<i>Streptococcus agalactia</i>	4 (1,45)
<i>Candida albicans</i>	2 (0,72)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (0,72)
<i>Stafilococcus epidermidis</i>	2 (0,72)
Toplam	275

Olguların %13,8 (n=38)'inde geçmişte [genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ve/veya çoklu ilaç direnci (ÇİD)] bulunan bir mikroorganizma ile ÜSE geçirme öyküsü mevcuttu.

Tür ayrımı yapılmadan idrar kültüründen izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde, en yüksek duyarlılık karbapenemlerde görüldü; izolatların neredeyse tamamı meropenem (%99,26), ertapenem (%98,15) ve imipenem (%98,13)'e duyarlıydı. Amikasin duyarlılığı %90,6 oranında saptandı. Nitrofurantoin (%88,56), piperasilin-tazobaktam (%86,52), seftazidim (%85,77) ve sefepim (%85,02) en yüksek duyarlılık oranlarına sahipti. Seftriakson duyarlılığı %74,53 ve amoksisilin-klavulanik asit duyarlılığı %45,05 oranında bulundu. İzole edilen mikroorganizmalar sefuroksime %34,46 duyarlı, %23,22 oranında ise artmış dozda duyarlı olarak saptandı. Ampisilin en yüksek direnç oranına (%67,4) sahip antibiyotik oldu. Üriner sistem enfeksiyonu olgularında etken ayrımı yapılmadan belirlenen antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 14'te özetlendi.

Tablo 14: Tür Ayırımı Yapılmadan Tüm Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları

	<b>Dirençli n (%)</b>	<b>Duyarlı n (%)</b>	<b>Artmış Dozda Duyarlı n (%)</b>
<b>Ampisilin</b>	184 (67,4)	89 (32,6)	0 (0)
<b>Amoksisilin- Klavulanik Asit</b>	150 (54,95)	123 (45,05)	0 (0)
<b>Sefuroksim</b>	113 (42,32)	92 (34,46)	62 (23,22)
<b>Trimetoprim- Sülfametoksazol</b>	78 (28,57)	189 (69,23)	6 (2,2)
<b>Siprofloksasin</b>	75 (27,78)	186 (68,89)	9 (3,33)
<b>Seftriakson</b>	68 (25,47)	199 (74,53)	0 (0)
<b>Sefepim</b>	39 (14,61)	227 (85,02)	1 (0,37)
<b>Seftazidim</b>	37 (13,86)	229 (85,77)	1 (0,37)
<b>Nitrofurantoin</b>	30 (11,07)	240 (88,56)	1 (0,37)
<b>Piperasilin- Tazobaktam</b>	30 (11,24)	231 (86,52)	6 (2,25)
<b>Amikasin</b>	24 (9,02)	241 (90,6)	1 (0,38)
<b>Ertapenem</b>	5 (1,85)	265 (98,15)	0 (0)
<b>İmipenem</b>	3 (1,12)	263 (98,13)	2 (0,75)
<b>Meropenem</b>	2 (0,74)	268 (99,26)	0 (0)

İdrar kültüründe izole edilen etken mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılık profilleri incelendiğinde *E. coli*'de ampisiline karşı duyarlılık %37,5, amoksisilin-klavulanik aside %52,27, sefuroksime %65,34 ve seftriaksona %80,11 olarak bulundu. Trimetoprim-sülfametoksazole karşı duyarlılık %78,98 oranında saptanırken, siprofloksasine duyarlılık %73,86 oranında bulundu. *Klebsiella* türlerinde ampisiline (%9,43) ve amoksisilin-klavulanik aside (%22,64) karşı duyarlılık oldukça düşük iken, karbapenemlere (%96,23–98,11) ve amikasin (%92,31) karşı duyarlılık oranı yüksekti. *Proteus mirabilis* izolatları amikasin, seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam ve karbapenemlere (%92,9–100) karşı yüksek oranda duyarlı bulundu. pseudomonaslarda piperasilin-tazobaktam (%80) ve karbapenemlere (%100) karşı duyarlılık yüksek, siprofloksasine duyarlılık ise %40 düzeyindeydi. *Enterobacter cloacae complex* izolatlarında ise duyarlılık ampisilin ve amoksisilin klavulonat dışındaki antibiyotiklere karşı duyarlılık düzeyleri (%83,3-%100) yüksekti. *Enterococcus faecalis*'te en yüksek duyarlılık ampisilin (%100), amoksisilin-klavulanik asit (%90,91), nitrofurantoin (%100)

ve glikopeptitlere (%100) karşı saptandı. En düşük duyarlılık ise siprofloksasin (%22,2) için saptandı. *Enterococcus faecium*'da en yüksek duyarlılık glikopeptitlere (%100) karşı saptandı. En yüksek direnç oranı ise ampisiline ve amoksisilin klavulanik asite (%100) karşı saptandı (Tablo 15). Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitifliğinin antibiyogram sonuçlarında bildirimi artık yapılmamakla birlikte, *E. coli*'lerde %22,29, klebsiellalarda %33,96 oranında saptandı.

Fosfomisin duyarlılık değerlendirilmesi kurum laboratuvarımızda yapılmamaktadır. Bu çalışmada fosfomisin tedavisine klinik yanıt alınan ve fosfomisin tedavisi sonrası alınan idrar kültüründe üreme olmayan hastalardaki etken üropatojenler fosfomisine duyarlı kabul edilmiştir. Fosfomisin tedavisi verilen 45 hastadan 41'inde klinik yanıt elde edildi ve mikrobiyolojik olarak kür sağlandı. Dört hastada ise klinik yanıt olmadığı için tedavi değişimi yapıldı. Bu 4 hastadan birinde etken *Ureoplasma spp.* saptandı. Fosfomisin tedavisi verilen hastalarda GSBL pozitifliği ve ÇİD saptanmadı.

Tablo 15: Etken Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları

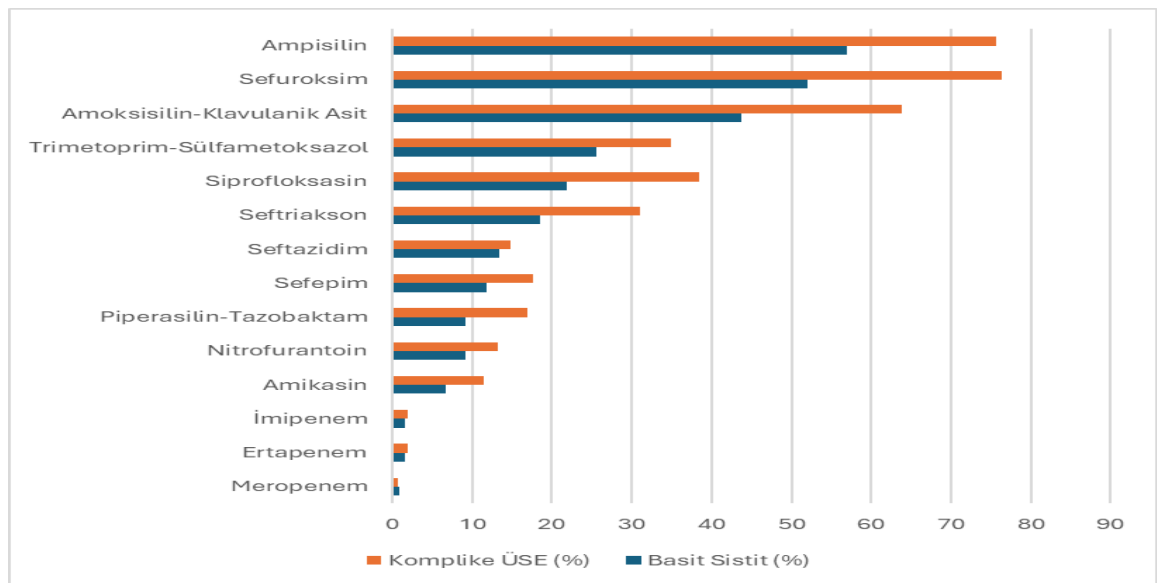
	<i>E. coli</i> n (%)	<i>Klebsiella</i> <i>spp.</i> n (%)	<i>Enterobacter</i> <i>cloacae</i> <i>complex</i> n (%)	<i>Proteus</i> <i>mirabilis</i> n (%)	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> n (%)
	176 (63,77)	53 (19,2)	6 (2,17)	14 (5,07)	5 (1,81)
<b>Ampisilin</b>	66 (37,5)	5 (9,43)	1 (16,67)	1 (7,14)	0 (0)
<b>Amoksisilin- Klavulanik Asit</b>	92 (52,27)	12 (22,64)	1 (16,67)	3 (21,43)	0(0)
<b>Trimetoprim- Sülfametoksazol</b>	139 (78,98)	30 (56,6)	5 (83,33)	8 (57,14)	0 (0)
<b>Siprofloksasin</b>	130 (73,86)	34 (64,15)	5 (83,33)	11 (78,57)	2 (40)
<b>Nitrofurantoin</b>	171 (97,16)	42 (79,25)	5 (83,33)	0 (0)	0 (0)
<b>Sefuroksim</b>	115 (65,34)	24 (45,28)	2 (33,33)	7 (50)	0 (0)
<b>Seftazidim</b>	157 (89,2)	41 (77,36)	5 (83,33)	13 (92,86)	3 (60)
<b>Sefepim</b>	156 (88,64)	41 (77,36)	5 (83,33)	13 (92,86)	2 (40)
<b>Piperasilin- Tazobaktam</b>	160 (90,91)	43 (81,13)	5 (83,33)	13 (92,86)	4 (80)
<b>Seftriakson</b>	141 (80,11)	35 (66,04)	5 (83,33)	11 (78,57)	0(0)
<b>Amikasin</b>	168 (95,45)	48 (92,31)	6 (100)	13 (92,86)	4 (80)
<b>İmipenem</b>	176 (100)	51 (96,23)	6 (100)	14 (100)	5 (100)
<b>Ertapenem</b>	176 (100)	51 (96,23)	6 (100)	14 (100)	0 (0)
<b>Meropenem</b>	176 (100)	52 (98,11)	6 (100)	14 (100)	5 (100)

Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında oral kullanım seçeneği olan ampisilin ( $p=0,001$ ), amoksisilin-klavulanik asit ( $p<0,001$ ), siprofloksasin ( $p=0,004$ ), sefuroksim'e ( $p<0,001$ ) ve seftriakson'a ( $p=0,019$ ) direnç basit sistite göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Diğer antibiyotikler açısından tanı grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16) (Şekil 2).

Tablo 16: Antibiyotik Duyarlılıklarının Tanıyla Karşılaştırılması

	Tanı		
	Basit sistit n (%)	Komplike ÜSE n (%)	p
Ampisilin	69 (57,02)	115 (75,66)	<sup>a</sup> 0,001**
Amoksisilin- Klavulanik Asit	53 (43,8)	97 (63,82)	<sup>a</sup> <0,001***
Trimetoprim- Sülfametoksazol	31 (25,62)	53 (34,87)	<sup>a</sup> 0,100
Siprofloksasin	26 (21,85)	58 (38,41)	<sup>a</sup> 0,004**
Nitrofurantoin	11 (9,17)	20 (13,25)	<sup>a</sup> 0,295
Sefuroksim	62 (52,1)	113 (76,35)	<sup>a</sup> <0,001***
Seftazidim	16 (13,45)	22 (14,86)	<sup>a</sup> 0,741
Sefepim	14 (11,76)	26 (17,57)	<sup>a</sup> 0,187
Piperasilin- Tazobaktam	11 (9,24)	25 (16,89)	<sup>a</sup> 0,069
Seftriakson	22 (18,49)	46 (31,08)	<sup>a</sup> 0,019*
Amikasin	8 (6,78)	17 (11,49)	<sup>a</sup> 0,191
İmipenem	2 (1,67)	3 (2,03)	<sup>b</sup> 1,00
Ertapenem	2 (1,65)	3 (2,01)	<sup>b</sup> 1,00
Meropenem	1 (0,83)	1 (0,67)	<sup>b</sup> 1,00

a: Pearson ki-kare testi, b: Fisher's Exact test, \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001



Şekil 2: Antibiyotik Dirençlerinin Tanıyla Karşılaştırılması

Üreyen mikroorganizmaların %25,88’inde GSBL pozitifliği saptanırken, %74,12’sinde negatifti.

İdrar kültüründe izole edilen mikroorganizmalara göre GSBL pozitiflik oranları değerlendirildi. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitifliği *Klebsiella spp.* izolatlarında en yüksek oranda (%33,96) saptandı. *Enterobacter cloacae complex* izolatlarında ise %33,33 oranında gözlemlendi. *E. coli*’de GSBL pozitifliği %22,29, *Proteus mirabilis*’te %21,43 bulundu (Tablo 17).

Tablo 17: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Pozitifliğinin Etkenlere göre Dağılımı

Mikroorganizmalar	GSBL	
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)
<i>Klebsiella spp.</i>	35 (66,04)	18 (33,96)
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	4 (66,67)	2 (33,33)
<i>Escherichia coli</i>	136 (77,71)	39 (22,29)
<i>Proteus mirabilis</i>	11 (78,57)	3 (21,43)

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitifliği erkeklerde kadınlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ( $p=0,005$ ). Yaş gruplarına göre incelendiğinde  $\geq 60$  yaş grubunda GSBL pozitifliği  $<60$  yaş grubuna göre daha fazlaydı ( $p=0,031$ ). Eğitim düzeyi ortaokul altı olanlarda pozitiflik anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p=0,036$ ). Kronik hastalığı olanlarda ( $p=0,019$ ), komplike ÜSE tanısı olanlarda ( $p=0,031$ ), tekrarlayan ÜSE öyküsü bulunanlarda ( $p=0,003$ ), oral alım azlığı olanlarda ( $p=0,048$ ) GSBL pozitifliği anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Daha önce dirençli mikroorganizma üreme öyküsü olanlarda da GSBL pozitifliği belirgin düzeyde yüksekti ( $p<0,001$ ). Diğer değişkenlerle GSBL pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığına Göre Demografik ve Klinik Değişkenlerin Dağılımı

		GSBL		p
		Negatif (n (%))	Pozitif (n (%))	
Cinsiyet	Erkek	46 (62,16)	28 (37,84)	<sup>a</sup> 0,005**
	Kadın	143 (79,01)	38 (20,99)	
Yaş grubu	<60	95 (80,51)	23 (19,49)	<sup>a</sup> 0,031*
	≥60	94 (68,61)	43 (31,39)	
Eğitim düzeyi	Ortaokul altı	110 (69,62)	48 (30,38)	<sup>a</sup> 0,036*
	Ortaokul ve üstü	79 (81,44)	18 (18,56)	
Cinsel Aktivite	Yok	92 (71,32)	37 (28,68)	<sup>a</sup> 0,302
	Var	97 (76,98)	29 (23,02)	
Kronik Hastalık	Yok	60 (84,51)	11 (15,49)	<sup>a</sup> 0,019*
	Var	129 (70,11)	55 (29,89)	
Komplike Edici Öykü	Yok	115 (77,18)	34 (22,82)	<sup>a</sup> 0,185
	Var	74 (69,81)	32 (30,19)	
Tanı	Basit sistit	92 (80,7)	22 (19,3)	<sup>a</sup> 0,031*
	Komplike ÜSE	97 (68,79)	44 (31,21)	
Tekrarlayan ÜSE Öyküsü	Yok	154 (78,57)	42 (21,43)	<sup>a</sup> 0,003**
	Var	35 (59,32)	24 (40,68)	
Dizüri	Yok	38 (65,52)	20 (34,48)	<sup>a</sup> 0,089
	Var	151 (76,65)	46 (23,35)	
Bel Ağrısı/Yan Ağrısı	Yok	99 (72,79)	37 (27,21)	<sup>a</sup> 0,606
	Var	90 (75,63)	29 (24,37)	
Kasık Ağrısı	Yok	71 (73,96)	25 (26,04)	<sup>a</sup> 0,964
	Var	118 (74,21)	41 (25,79)	
Üşüme/Titreme	Yok	105 (78,36)	29 (21,64)	<sup>a</sup> 0,104
	Var	84 (69,42)	37 (30,58)	
Hematüri	Yok	166 (75,11)	55 (24,89)	<sup>a</sup> 0,355
	Var	23 (67,65)	11 (32,35)	
Sık İdrara Çıkma	Yok	81 (71,05)	33 (28,95)	<sup>a</sup> 0,315
	Var	108 (76,6)	33 (23,4)	
İdrar Tutamama	Yok	136 (72,73)	51 (27,27)	<sup>a</sup> 0,401
	Var	53 (77,94)	15 (22,06)	
Bulantı/Kusma	Yok	116 (76,32)	36 (23,68)	<sup>a</sup> 0,330
	Var	73 (70,87)	30 (29,13)	
Oral Alım Azlığı	Yok	126 (78,26)	35 (21,74)	<sup>a</sup> 0,048*
	Var	63 (67,02)	31 (32,98)	
Halsizlik	Yok	106 (77,94)	30 (22,06)	<sup>a</sup> 0,126
	Var	82 (69,49)	36 (30,51)	
Lökosit	Negatif	8 (100)	0 (0)	<sup>b</sup> 0,117
	Pozitif	181 (73,28)	66 (26,72)	
Eritrosit	Negatif	43 (86)	7 (14)	<sup>a</sup> 0,032*
	Pozitif	146 (71,22)	59 (28,78)	
Nitrit	Negatif	110 (78,01)	31 (21,99)	<sup>a</sup> 0,114
	Pozitif	79 (69,3)	35 (30,7)	
Daha önce dirençli m.o. üreme öyküsü	Yok	179 (82,11)	39 (17,89)	<sup>a</sup> <0,001***
	Var	10 (27,03)	27 (72,97)	

a: Pearson ki-kare testi, b: Fisher's Exact test, \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitif mikroorganizmalarda antibiyotik dirençleri karbapenem grubu ve amikasin dışındaki tüm antibiyotiklerde (Beta laktam + betalaktamaz kombinasyonları dahil) anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ( $p < 0,001$ ). Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitifliği bulunan olgularda siprofloksasine 6 (%9,09), imipeneme 2 (%3,03), piperasilin tazobaktama 4 (%6,06) oranında artmış dozda duyarlılık saptandı (Tablo 19).

Tablo 19: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığına göre Antibiyotik Duyarlılıkları

		GSBL		
		Negatif (n (%))	Pozitif (n (%))	p
Ampisilin	Dirençli	116 (61,38)	64 (96,97)	$a < 0,001^{**}$
	Duyarlı	73 (38,62)	2 (3,03)	
Amoksisilin-Klavulanik Asit	Dirençli	84 (44,44)	61 (92,42)	$a < 0,001^{**}$
	Duyarlı	105 (55,56)	5 (7,58)	
Trimetoprim-Sülfametoksazol	Dirençli	36 (19,05)	37 (56,06)	$a < 0,001^{**}$
	Duyarlı	153 (80,95)	29 (43,94)	
Siprofloksasin	Dirençli	31 (16,4)	50 (75,76)	$a < 0,001^{**}$
	Duyarlı	158 (83,6)	16 (24,24)	
Nitrofurantoin	Dirençli	7 (3,7)	21 (31,82)	$a < 0,001^{**}$
	Duyarlı	182 (96,3)	45 (68,18)	
Sefuroksim	Dirençli	102 (53,97)	65 (98,48)	$a < 0,001^{**}$
	Duyarlı	87 (46,03)	1 (1,52)	
Seftazidim	Dirençli	2 (1,06)	34 (51,52)	$a < 0,001^{**}$
	Duyarlı	187 (98,94)	32 (48,48)	
Sefepim	Dirençli	1 (0,53)	37 (56,06)	$a < 0,001^{**}$
	Duyarlı	188 (99,47)	29 (43,94)	
Piperasilin-Tazobaktam	Dirençli	4 (2,12)	31 (46,97)	$a < 0,001^{**}$
	Duyarlı	185 (97,88)	35 (53,03)	
Seftriakson	Dirençli	0 (0)	61 (92,42)	$a < 0,001^{**}$
	Duyarlı	189 (100)	5 (7,58)	
Amikasin	Dirençli	4 (2,12)	11 (16,92)	$b < 0,001^{**}$
	Duyarlı	185 (97,88)	54 (83,08)	
İmipenem	Dirençli	0 (0)	4 (6,06)	$b 0,004^*$
	Duyarlı	189 (100)	62 (93,94)	
Ertapenem	Dirençli	0 (0)	4 (6,06)	$b 0,004^*$
	Duyarlı	189 (100)	62 (93,94)	
Meropenem	Dirençli	0 (0)	1 (1,52)	$b 0,239$
	Duyarlı	189 (100)	65 (98,48)	

Çoklu ilaç direnci dirençli mikroorganizma oranı ise %16,85 olarak bulundu. Çoklu ilaç direnci oranı en yüksek olan etken *Pseudomonas aeruginosa* (%80) iken bunu *Klebsiella spp.* %30,19, *Enterobacter cloacae complex* %16,67, *Proteus mirabilis* %14,29 ve *E. coli* %13,07 izledi. *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* izolatlarında ÇİD pozitifliği görülmedi (Tablo 20).

Tablo 20. Etken Mikroorganizmalarda Çoklu İlaç Direnci

Mikroorganizmalar	Çoklu İlaç Direnci	
	Yok n (%)	Var n (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (20)	4 (80)
<i>Klebsiella spp.</i>	37 (69,81)	16 (30,19)
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	5 (83,33)	1 (16,67)
<i>Proteus mirabilis</i>	12 (85,71)	2 (14,29)
<i>Escherichia coli</i>	153 (86,93)	23 (13,07)

Çoklu ilaç direnci varlığı ile cinsiyet, yaş grubu, eğitim düzeyi, cinsel aktivite, komplike edici öykü ve tanı gibi değişkenler arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Ancak geçmişte tekrarlayan ÜSE öyküsü olanlarda ÇİD oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ( $p=0,039$ ). Ayrıca daha önce dirençli mikroorganizma üreme öyküsü bulunanlarda ÇİD pozitifliği belirgin şekilde yüksekti ( $p<0,001$ ). Diğer klinik ve demografik değişkenlerde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21: Çoklu İlaç Direnci Varlığına göre Demografik ve Klinik Değişkenlerin Dağılımı

		Çoklu İlaç Direnci		
		Yok n (%)	Var n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	66 (80,49)	16 (19,51)	<sup>a</sup> 0,441
	Kadın	161 (84,29)	30 (15,71)	
Yaş grubu	<60	110 (86,61)	17 (13,39)	<sup>a</sup> 0,154
	≥60	117 (80,14)	29 (19,86)	
Eğitim düzeyi	Ortaokul altı	137 (80,59)	33 (19,41)	<sup>a</sup> 0,146
	Ortaokul ve üstü	90 (87,38)	13 (12,62)	
Cinsel Aktivite	Yok	115 (82,14)	25 (17,86)	<sup>a</sup> 0,648
	Var	112 (84,21)	21 (15,79)	
Kronik Hastalık	Yok	65 (90,28)	7 (9,72)	<sup>a</sup> 0,060
	Var	162 (80,6)	39 (19,4)	
Komplike Edici Öykü	Yok	132 (84,62)	24 (15,38)	<sup>a</sup> 0,455
	Var	95 (81,2)	22 (18,8)	
Tanı	Basit sistit	102 (84,3)	19 (15,7)	<sup>a</sup> 0,651
	Komplike ÜSE	125 (82,24)	27 (17,76)	
Tekrarlayan ÜSE Öyküsü	Yok	180 (85,71)	30 (14,29)	<sup>a</sup> 0,039*
	Var	47 (74,6)	16 (25,4)	
Dizüri	Yok	54 (87,1)	8 (12,9)	<sup>a</sup> 0,345
	Var	173 (81,99)	38 (18,01)	
Bel Ağrısı/Yan Ağrısı	Yok	121 (82,88)	25 (17,12)	<sup>a</sup> 0,897
	Var	106 (83,46)	21 (16,54)	
Kasık Ağrısı	Yok	93 (87,74)	13 (12,26)	<sup>a</sup> 0,107
	Var	134 (80,24)	33 (19,76)	
Üşüme/Titreme	Yok	120 (84,51)	22 (15,49)	<sup>a</sup> 0,533
	Var	107 (81,68)	24 (18,32)	
Hematüri	Yok	198 (83,54)	39 (16,46)	<sup>a</sup> 0,655
	Var	29 (80,56)	7 (19,44)	
Sık İdrara Çıkma	Yok	105 (85,37)	18 (14,63)	<sup>a</sup> 0,376
	Var	122 (81,33)	28 (18,67)	
İdrar Tutamama	Yok	168 (84,42)	31 (15,58)	<sup>a</sup> 0,357
	Var	59 (79,73)	15 (20,27)	
Bulantı/Kusma	Yok	131 (80,86)	31 (19,14)	<sup>a</sup> 0,223
	Var	96 (86,49)	15 (13,51)	
Oral Alım Azlığı	Yok	142 (83,04)	29 (16,96)	<sup>a</sup> 0,950
	Var	85 (83,33)	17 (16,67)	
Halsizlik	Yok	122 (83,56)	24 (16,44)	<sup>a</sup> 0,823
	Var	104 (82,54)	22 (17,46)	
Lökosit	Negatif	9 (100)	0 (0)	<sup>b</sup> 0,365
	Pozitif	218 (82,58)	46 (17,42)	
Eritrosit	Negatif	46 (85,19)	8 (14,81)	<sup>a</sup> 0,656
	Pozitif	181 (82,65)	38 (17,35)	
Nitrit	Negatif	134 (85,9)	22 (14,1)	<sup>a</sup> 0,161
	Pozitif	93 (79,49)	24 (20,51)	
Dirençli etken üreme öyküsü	Yok	207 (88,09)	28 (11,91)	<sup>a</sup> <0,001**
	Var	20 (52,63)	18 (47,37)	

a: Pearson ki-kare testi, b: Fisher's Exact test, \*p&lt;0,05, \*\*p&lt;0,001

Çoklu ilaç direnci pozitif olgularda antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildiği, karbapenemler (imipenem %95,65; ertapenem %91,3; meropenem %97,83) ile amikasin (%73,33) duyarlılığı en yüksek olan antibiyotiklerdi. En düşük duyarlılık ise ampisilin (%6,52), amoksisilin-klavulanik asit (%10,87) ve siprofloksasin (%17,39) için saptandı (Tablo 22).

Tablo 22: Çoklu İlaç Direnci Olan ve Olmayan Grupta Saptanan Antibiyotik Duyarlılıkları

		ÇİD		
		Yok (n (%))	Var (n (%))	p
<b>Ampisilin</b>	Dirençli	141 (62,11)	43 (93,48)	<b>a&lt;0,001**</b>
	Duyarlı	86 (37,89)	3 (6,52)	
<b>Amoksisilin-Klavulanik Asit</b>	Dirençli	109 (48,02)	41 (89,13)	<b>a&lt;0,001**</b>
	Duyarlı	118 (51,98)	5 (10,87)	
<b>Trimetoprim-Sülfametoksazol</b>	Dirençli	50 (22,03)	34 (73,91)	<b>a&lt;0,001**</b>
	Duyarlı	177 (77,97)	12 (26,09)	
<b>Siprofloksasin</b>	Dirençli	41 (18,3)	43 (93,48)	<b>a&lt;0,001**</b>
	Duyarlı	183 (81,7)	3 (6,52)	
<b>Nitrofurantoin</b>	Dirençli	11 (4,89)	20 (43,48)	<b>a&lt;0,001**</b>
	Duyarlı	214 (95,11)	26 (56,52)	
<b>Sefuroksim</b>	Dirençli	132 (59,73)	43 (93,48)	<b>a&lt;0,001**</b>
	Duyarlı	89 (40,27)	3 (6,52)	
<b>Seftazidim</b>	Dirençli	15 (6,79)	23 (50)	<b>a&lt;0,001**</b>
	Duyarlı	206 (93,21)	23 (50)	
<b>Sefepim</b>	Dirençli	17 (7,69)	23 (50)	<b>a&lt;0,001**</b>
	Duyarlı	204 (92,31)	23 (50)	
<b>Piperasilin-Tazobaktam</b>	Dirençli	14 (6,33)	22 (47,83)	<b>a&lt;0,001**</b>
	Duyarlı	207 (93,67)	24 (52,17)	
<b>Seftriakson</b>	Dirençli	34 (15,38)	34 (73,91)	<b>a&lt;0,001**</b>
	Duyarlı	187 (84,62)	12 (26,09)	
<b>Amikasin</b>	Dirençli	13 (5,88)	12 (26,67)	<b>b&lt;0,001**</b>
	Duyarlı	208 (94,12)	33 (73,33)	
<b>İmipenem</b>	Dirençli	1 (0,45)	4 (8,7)	<b>b0,003*</b>
	Duyarlı	221 (99,55)	42 (91,3)	
<b>Ertapenem</b>	Dirençli	1 (0,45)	4 (8,7)	<b>b0,003*</b>
	Duyarlı	223 (99,55)	42 (91,3)	
<b>Meropenem</b>	Dirençli	1 (0,45)	1 (2,17)	<b>b0,312</b>
	Duyarlı	223 (99,55)	45 (97,83)	

a: Pearson ki-kare testi, b: Fisher's Exact test, \*p<0,01, \*\*p<0,001

Olguların %68'i (n=187) ayaktan takip edilirken, %32'si (n=88) hastaneye yatırılarak tedavi edildi.

Yatırılarak tedavi verilen olguların %34'ü (n=30) idrar kültüründe dirençli patojen üreme sebebiyle ayaktan takipte verilebilecek antibiyotik seçeneği olmaması sebebiyle hospitalize edildi. Dirençli patojen üremesi olmayan ancak akut böbrek yetmezliği sebebiyle yatırılarak takip edilen hasta sayısı ise %31,8 (n=28) idi. Poliklinikte yapılan

fizik muayene sırasında hastalarda ateş yüksekliği, taşikardi, takipne saptanmamıştır. Ancak ateş yüksekliği yakınması bulunan ve WBC >12.000 hücre/mm<sup>3</sup> veya <4000 hücre/mm<sup>3</sup> olan 17 (%6) hastada sepsis düşünülerek yatış verilmiştir. Yatırılarak tedavi edilen hastaların tümünde oral alım azlığı ve halsizlik yakınması mevcuttu. Dirençli üreme öyküsü, sepsis veya akut böbrek yetmezliği saptanmayan hastalarda yatış sebebi hastaların oral alım azlığı ve halsizlik sebebiyle oral antibiyoterapiye ve ayaktan IV/ IM tedaviye uygun olmamasıdır. Ayaktan takip edilen hastalardan 27'sinde gününbirlik veya ayaktan IV/IM antibiyotik tedavisi tercih edildi. Bu olgularda en sık tercih edilen antibiyotik seftriakson (%9) idi, bunu amikasin (%3) ve ertapenem (%3) izledi.

Sistit tanısı alan 12(%4) hastaya dirençli patojen üremesi sebebiyle yatış verildi.

Hospitalize edilen tüm hastalardan kan kültürü alındı. Alınan kan kültürlerinin %7,9 (n=7)'unda üreme saptandı. Olguların kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar ile aynı cinste idi. Duyarlılık sonuçlarının da aynı olduğu saptandı.

Olguların ayaktan ampirik tedavisinde en sık kullanılan üç antibiyotik fosfomisin (%22,46), nitrofurantoin (%22,46) ve sefiksim (%21,39) idi. Yatış kararı verilen olgularda ampirik tedavide sırasıyla seftriakson (%43,18), piperasilin-tazobaktam (%21,59) ve meropenem (%21,59) tercih edildi.

Basit sistitte ampirik tedavide en sık kullanılan antibiyotikler fosfomisin (%27,64), sefiksim (%20,33) ve nitrofurantoin (%17,07) iken komplike ÜSE olgularında ise seftriakson (%29,41), sefiksim (%13,73) ve nitrofurantoin (%13,73) en sık tercih edilen antibiyotiklerdi.

Ayaktan takip edilen ve yatırılarak takip edilen olgularda kullanılan antibiyotiklerin durumu Tablo 23' te özetlendi.

Tablo 23: Olguların Tedavisinde Kullanılan Ampirik Antibiyotiklerin Takip Durumu ve Tanısına göre Dağılımı

	Takip		Tanı	
	Ayaktan takip edilen n (%)	Yatırılarak takip edilen n (%)	Basit sistit n (%)	Komplike ÜSE n (%)
<b>Fosfomisin</b>	42 (22,46)	3 (3,41)	34 (27,64)	11 (7,19)
<b>Siprofloksasin</b>	17 (9,09)	1 (1,14)	8 (6,5)	10 (6,54)
<b>Amikasin</b>	5 (2,67)	1 (1,14)	4 (3,25)	2 (1,31)
<b>Sefksim</b>	40 (21,39)	6 (6,82)	25 (20,33)	21 (13,73)
<b>Seftriakson</b>	17 (9,09)	38 (43,18)	11 (8,94)	45 (29,41)
<b>Piperasilin-Tazobaktam</b>	0 (0)	19 (21,59)	2 (1,63)	17 (11,11)
<b>Ertapenem</b>	5 (2,67)	0 (0)	1 (0,81)	4 (2,61)
<b>Trimetoprim-Sülfametoksazol</b>	5 (2,67)	0 (0)	3 (2,44)	2 (1,31)
<b>Nitrofurantoin</b>	42 (22,46)	0 (0)	21 (17,07)	21 (13,73)
<b>Sefuroksim</b>	7 (3,74)	0 (0)	4 (3,25)	3 (1,96)
<b>Meropenem</b>	0 (0)	19 (21,59)	3 (2,44)	16 (10,46)
<b>Amoksisilin-Klavulanik Asit</b>	1 (0,53)	0 (0)	1 (0,81)	0 (0)
<b>Sefdinir</b>	6 (3,21)	1 (1,14)	6 (4,88)	1 (0,65)

Olgulara verilen ampirik tedavinin uygunluğu değerlendirildiğinde olguların %83'ünde (n=229) izole edilen mikroorganizmanın başlanan ampirik tedaviye duyarlı olduğu saptandı ve tedaviye devam edildi. Olguların %5,8'inde (n=16) başlanan ampirik tedavi izole edilen mikroorganizmaya etkin bulundu, ancak mikroorganizma daha dar spektrumlu antibiyotiklere de duyarlı olduğundan antibiyograma göre de-eskalasyon yapıldı. Olguların %11,2'sinde (n=31) izole edilen mikroorganizmanın başlanmış olan ampirik tedaviye dirençli olması sebebi ile antibiyograma göre tedavi genişletildi. Tedavisi genişletilen olguların büyük bölümünün tedavisi yatırılarak uygulandı.

Ampirik tedavinin izole edilen mikroorganizmaya etkin olmaması sebebi ile tedavi değişimi gereken antibiyotikler değerlendirildiğinde en sık seftriakson (%38)

tedavisinde değişim gereksinimi olmuş bunu sefiksim (%22) ve piperasilin tazobaktam (%16) tedavisi izlemiştir ( Tablo 24).

Tablo 24: Değişim Yapılan Antibiyotikler ve Değişim Sebepleri

Antibiyotik	Değişim Sebebi		
	GSBL	ÇİD	Diğer
Sefiksim %22 (n=7)	% 9( n=3)	%3 ( n=1)	%12(n=4) Enterokok, %3(n=1) <i>Candida spp.</i>
Seftriakson %38 (n=12)	%29 ( n=9)	%12 ( n=4)	%9 ( n=3) Enterokok
Piperasilin Tazobaktam %16 (n=5)	%16 (n=5)	% 9( n=3)	
Fosfomisin %12 ( n=4)	0	0	%3(n=1) <i>Ureoplasma spp.</i> , Fosfomisin tedavisine klinit yanıtızsızlık
Siprofloksasin %6 (n=2)	%3 ( n=1)	%3 ( n=1)	%3 ( n=1)Enterokok
Sefuroksim %3 ( n=1)	0	0	Sefuroksim direnci bulunan <i>E. coli</i>

Olgulara uygulanan tedavi süresi ortalama  $6,38\pm3,05$  gün olup, ortanca tedavi süresi 7 (5–8) gün olarak bulundu. Yatış gerektiren olgularda tedavi süresinin anlamlı derecede daha uzun olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Tedavi sürelerine bakıldığında komplike ÜSE grubunda anlamlı düzeyde daha uzun olduğu görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo 25).

Tablo 25: Tanılara Göre Tedavi Süreleri

		Ortanca (Q1-Q3)	Ort.±SS	p
Tedavi süresi (Gün)	Basit Sistit	5 (1-7)	5,11±2,81	<sup>a</sup> <0,001*
	Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu	7 (5-10)	7,4±2,85	

Erkeklerde yatış oranı kadınlara göre daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Cinsel aktivitesi olmayanların büyük bölümü geriatrik yaş grubunda olup bu gruptaki hastalarda ( $p=0,001$ ), kronik hastalığı olanlarda ( $p<0,001$ ) ve eğitim düzeyi ortaokul altı olanlarda ( $p<0,001$ ) yatış oranı daha yüksekti. Dizüri ( $p<0,001$ ), kasık ağrısı ( $p=0,001$ ), üşüme/titreme ( $p<0,001$ ), sık idrara çıkma ( $p<0,001$ ) ve idrar tutamama ( $p=0,025$ ) semptomlarının oranı ayaktan takip edilen hastalarda anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,001$ ).

Oral alım azlığı ( $p<0,001$ ) ve halsizlik ( $p<0,001$ ) semptomları varlığında ve dirençli mikroorganizma üreme öyküsü olan hastalarda( $p<0,001$ ), yatış oranı anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Tablo 26). Basit sistit tanılılarda ayaktan takip edilme oranı (%90,2) daha yüksek iken, komplike üriner sistem enfeksiyonu olanlarda (%50) göre daha yüksek ise yatış oranı daha fazla bulundu ( $p<0,001$ ). Ampirik olarak başlanan oral antibiyotik tedavisine duyarlı olması ve klinik yanıt alınması nedeniyle komplike üriner sistem enfeksiyonu olgularının %50'si ayaktan takip edildi.



Tablo 26: Klinik Sonuçlara Göre Demografik Faktörler, Risk Faktörleri ve Klinik Değişkenlerin Dağılımı

		<b>Ayaktan takip edilen n (%)</b>	<b>Hastanede takip edilen n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	38 (45,8)	45(54,2)	<sup>a</sup> <0,001***
	Kadın	149 (77,2)	44 (22,8)	
<b>Cinsel Aktivite</b>	Yok	82 (58,6)	58 (41,4)	<sup>a</sup> 0,001**
	Var	105 (77,21)	31 (22,79)	
<b>Kronik Hastalık</b>	Yok	65 (86,67)	10(13,33)	<sup>a</sup> <0,001***
	Var	122 (60,7)	79(39,3)	
<b>Eğitim Düzeyi</b>	Ortaokul altı	98 (57,7)	72 (42,3)	<sup>a</sup> <0,001***
	Ortaokul ve üstü	89 (83,96)	17 (16,04)	
<b>Komplike Edici Faktörlerin Varlığı</b>	Yok	119 (75,32)	39 (24,68)	<sup>a</sup> 0,001**
	Var	68 (57,7)	50 (42,3)	
<b>Tekrarlayan ÜSE Öyküsü</b>	Yok	140 (66,1)	72 (33,9)	<sup>a</sup> 0,287
	Var	47 (73,44)	17 (26,56)	
<b>Dizüri</b>	Yok	22 (35,5)	40 (64,5)	<sup>a</sup> <0,001***
	Var	165 (77,1)	49 (22,9)	
<b>Bel Ağrısı/Yan Ağrısı</b>	Yok	94 (63,6)	54 (36,4)	<sup>a</sup> 0,122
	Var	93 (72,66)	35 (27,34)	
<b>Kasık Ağrısı</b>	Yok	60 (56,1)	47 (43,9)	<sup>a</sup> 0,001**
	Var	127 (75,15)	42 (24,85)	
<b>Üşüme/Titreme</b>	Yok	111 (77,08)	33 (22,92)	<sup>a</sup> <0,001***
	Var	76 (57,6)	56 (42,4)	
<b>Hematüri</b>	Yok	158 (65,9)	82 (34,1)	<sup>a</sup> 0,083
	Var	29 (80,56)	7 (19,44)	
<b>Sık İdrara Çıkma</b>	Yok	67 (54,1)	57 (45,9)	<sup>a</sup> <0,001***
	Var	120 (78,95)	32 (21,05)	
<b>İdrar Tutamama</b>	Yok	129 (63,9)	73 (36,1)	<sup>a</sup> 0,025*
	Var	58 (78,38)	16 (21,62)	
<b>Bulantı/Kusma</b>	Yok	118 (71,95)	46 (28,05)	<sup>a</sup> 0,088
	Var	69 (61,7)	43 (38,3)	
<b>Oral Alım Azlığı</b>	Yok	151 (86,78)	23 (13,22)	<sup>a</sup> <0,001***
	Var	36 (35,3)	66 (64,7)	
<b>Halsizlik</b>	Yok	130 (87,25)	19 (12,75)	<sup>a</sup> <0,001***
	Var	56 (44,1)	71 (55,9)	
<b>Tanı</b>	Basit sistit	111 (90,24)	12 (9,76)	<sup>a</sup> <0,001***
	Komplike üriner sistem enfeksiyonu	76 (49,7)	77 (50,3)	
<b>Daha Önce Dirençli Mikroorganizma Üreme Öyküsü</b>	Yok	170 (71,5)	68 (28,5)	<sup>a</sup> <0,001***
	Var	17 (44,74)	21 (55,26)	

a: Pearson ki-kare testi, bFisher's Exact test, \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

Backward LR lojistik regresyon analizi sonucunda, yaş (OR=1,056; %95 GA: 1,029–1,084;  $p<0,001$ ) ve halsizlik yakınması (OR=2,851; %95 GA: 1,063–7,642;  $p=0,037$ ) yatış gereksinimini bağımsız olarak artıran faktörlerdi. Modelin açıklayıcılığı yüksekti (Nagelkerke  $R^2=0,625$ ), sınıflama başarısı %85,8 olarak saptandı. Hosmer–Lemeshow testi modelin uyumunun kabul edilebilir düzeyde olduğunu gösterdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 27).

Tablo 27: Yatış Durumunu Etkileyen Bağımsız Risk Faktörleri

Model	B	Std. Hata	p	OR (Exp(B))	%95 GA (Alt–Üst)
Yaş	0,055	0,013	<0,001	1,056	1,029 – 1,084
Komplike edici öykü	0,730	0,388	0,060	2,074	0,970 – 4,435
Dizüri	-1,158	0,438	0,008	0,314	0,133 – 0,740
Oral alım azlığı	0,819	0,490	0,094	2,268	0,869 – 5,925
Halsizlik	1,048	0,503	0,037	2,851	1,063 – 7,642
Tedavi süresi (gün)	0,421	0,090	<0,001	1,524	1,278 – 1,817

Çalışmaya dahil edilen hastalarda mortalite gözlenmedi, relaps ve reenfeksiyon görülmedi.

## 5. TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları, tüm dünyada en sık görülen enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hızla tedavi edilmeyen üriner sistem enfeksiyonları, böbrek hasarı veya sepsis ile sonuçlanabileceğinden en kısa sürede uygun tedavinin başlanması önemlidir (1). Üriner sistem enfeksiyonları, enfeksiyonun geliştiği ortama göre toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı olarak kategorize edilirler. Toplum kaynaklı ÜSE semptomların toplumda veya hastaneye yatışın ilk 48 saatinde ortaya çıktığı ve son 90 gün içinde en az 48 saat boyunca hastane yatış öyküsü olmayan, son 90 gün içinde antimikrobiyal kullanım öyküsü olmayan, üriner kateterizasyonu bulunmayan (daimi sonda, temiz aralıklı kateterizasyon, sistostomi, nefrostomi ) ve sağlık bakımı veren bir kurumda ikamet etme (huzurevi, bakım evi) durumu olmayan hastalarda gelişen ÜSE olarak tanımlanır (138). Çalışmamızda bu tanımlamaya göre son 90 gün içinde hastane yatış öyküsü ve antimikrobiyal kullanım öyküsü olmayan, üriner kateterizasyonu bulunmayan) ve sağlık bakımı veren bir kurumda ikamet etme (huzurevi, bakım evi) durumu olmayan hastalarda gelişen ÜSE toplum kökenli ÜSE olarak kabul edilmiştir.

Toplumdaki enfeksiyon etkenlerinin antibiyotik direnç durumunu takip etmek akılcı antimikrobiyal yönetim için önemlidir (11). Bu nedenle bölgesel direnç oranlarını saptamaya yönelik periyodik olarak çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında da klinik özellikler, etkenler ve antimikrobiyal duyarlılık oranları coğrafi konum ve zamana göre değişkenlik göstermektedir. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık paternlerinin incelenmesi, antimikrobiyal direnç için risk faktörlerinin gözden geçirilmesi ve bölgesel antimikrobiyal direnç durumunun bilinerek raporlanması, ampirik tedavi rejiminin doğru bir şekilde düzenlenmesi, ÜSE ile ilişkili mortalite ve morbiditenin azalmasına katkı sağlayacaktır.

Çalışmamıza Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran ve toplum kökenli ÜSE tanımına uyan 276 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların demografik özellikleri, semptomları, tanıları, enfeksiyon etkenleri, bu etkenlerin antimikrobiyal duyarlılık sonuçları incelenmiş ve ampirik olarak başlanan tedavilerin uygunluğu incelenmiştir.

Üriner sistem enfeksiyonları ile ilgili tanımlar zaman içinde çeşitli değişiklikler göstermiştir. Komplike üriner sistem enfeksiyonları da yıllar içinde farklı şekillerde tanımlanmıştır. Geçmişte ÜSE ile ilgili kabul edilen tanımlarda, herhangi bir ürolojik anormalliği, diyabeti, ateşi olmayan, gebe olmayan kadınlardaki ÜSE komplike olmayan ÜSE, komplike edici faktörü olmayan kadınlardaki piyelonefrit tablosu akut piyelonefrit ve bu iki klinik tablo dışındaki ÜSE tabloları ise komplike ÜSE olarak sınıflandırılmaktaydı. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin 2025 yılında yayınladığı kılavuzdaki yeni sınıflamada ise enfeksiyonun mesane ile sınırlı olmadığını düşündürecek sistemik semptom ve bulguların varlığı durumunda klinik tablo komplike üriner sistem enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır. Sistemik semptomu olmayan hastalarda enfeksiyonun mesanede sınırlı olduğu düşünülerek hastalık komplike olmayan ÜSE (basit sistit) olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada hasta tanılarının sınıflandırılması IDSA'nın güncel kılavuzuna göre yapılmıştır (84).

Olguların %44,6'sına basit sistit, %55,4'üne komplike ÜSE tanısı konulmuştur. Farklı ülkeler ve bu ülkelerin içinde farklı bölgelerde yaşayanlar arasında bu oranların farklılık gösterdiğini bildiren pek çok çalışma mevcuttur. Bu farklılıklar çoğu zaman üriner sistem enfeksiyonu tanımları ve çalışma gruplarını oluşturan popülasyonlar arasındaki farklılıklar ile de ilişkidir. Ayrıca sağlık hizmetlerinin kullanımı açısından yaşanan farklılıkların da tanıların dağılımına katkısı bulunmaktadır. Örneğin ülkemizde hastalar randevu alarak poliklinik muayenesine gelmek yerine daha kolay başvurabildikleri acil servisleri yoğun olarak kullanmaktadır. Yine sistemik semptomlar ile seyreden ÜSE olguları da daha çok acil servislere başvurmaktadır. Basit sistit semptomları olan olgular ise enfeksiyon hastalıkları polikliniklerinin yanısıra kadın doğum, üroloji, nefroloji ve aile hekimliği polikliniklerine başvurmaktadır. Bu nedenle olgularımızın dağılımı (basit sistit, komplike ÜSE) ile ilgili oranlar gerçeği yansıtmıyor olabilir.

Türkiye’ de yapılan toplum kökenli ÜSE etkenlerinin incelendiği bir çalışmada olguların 149 (%78)’u komplike, 42 (%22)’si komplike olmayan ÜSE tanısı almıştır (139). Stefaniuk ve Korkmazer’in (140,141) yaptığı çalışmalarda da çalışmamıza benzer şekilde komplike ÜSE tanısı alan hastaların oranı daha fazladır. Bu çalışmalarda ise değişen tanımların oranlara etkisi dikkat çekmektedir (85). Ancak Arslan ve Şencan (142,143) yaptıkları çalışmalarda basit sistiti daha fazla gördüklerini bildirmişlerdir.

Toplum kaynaklı ÜSE’lerin, her yaş grubundan bireyi etkilediği, görülme sıklığının yaşla birlikte artış gösterdiği bilinmektedir (32). Çalışmamızda da ÜSE ile başvuran hastaların yaş ortalaması 58, 4’dür. Olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde literatürle uyumlu olarak ÜSE’lerin yaş ilerledikçe daha sık görüldüğü saptanmış; 50 yaş üstündeki hasta oranımız %65 iken 65 yaş üstü hastalarımızın ise tüm olguların %45’ini oluşturduğu izlenmiştir. Basit sistit ve komplike ÜSE tanıları ile izlenen hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında ise komplike ÜSE olgularında ortalama yaşın anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Toplum kaynaklı ÜSE değerlendirildiği çalışmalarda da yaşla ilgili benzer sonuçlar bildirilmiştir (141,144–146). Bazı çalışmalarda ise ileri yaş grubundaki popülasyonun sağlık bakımına ihtiyacının artması nedeniyle bu grupta toplum kaynaklı değil daha çok hastane kaynaklı enfeksiyonların daha fazla görüldüğü şeklinde sonuçlar bildirilmektedir (34, 61, 148).

Üretranın daha kısa olması ve perianal bölgeye yakın komşuluğu nedeniyle ÜSE’ler tüm yaş gruplarında kadınlarda daha sık görülmektedir (141,142). Nitekim bizim olgularımızın %69,9’unu (n=193) kadınlar oluşturmuştur. Üretranın daha uzun olması, perine ile komşuluğunun yakın olmaması, prostat sıvısının antibakteriyel etkinliğinin olması gibi çeşitli anatomik ve fizyolojik nedenlerle ÜSE’nin erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha azdır (4). Olgularımızın %30,1’i (n=83) erkeklerden oluşmuştur. Bu durum Uluğ ve Gözüküçük’ün (148,149) çalışmalarında da benzerlik göstermektedir. Cinsiyet ve tanı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise erkeklerde komplike üriner sistem enfeksiyonu sistite göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, kadınlarda ise basit sistit daha yüksek oranda izlenmiş ancak fark anlamlı bulunmamıştır. Literatür incelendiğinde benzer çalışmalarda da erkek hastalarda komplike üriner sistem enfeksiyonu oranı daha yüksek saptanmıştır (140,141,147).

Hastaların eğitim düzeylerine bakıldığında ÜSE’ler %36,2 ile en fazla okur yazar olmayan grupta görüldüğü, en düşük oranda ise %9,2 ile üniversite mezunu olan grupta

olduğu saptanmıştır. Bu durum eğitim düzeyinin artışı ile üriner sistem enfeksiyon gelişme riskinin azaldığını düşündürmekle birlikte literatürde bununla ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır(150). Farklı bir modelleme çalışması ile eğitim düzeyindeki artışın sepsis, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve deri yumuşak doku enfeksiyonlarının riskini azalttığı bildirilmiştir (151). Yine çocukluk döneminde verilen koruyucu önlemlerle ilgili eğitimlerin tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarını önlemede etkili olduğu bildirilmektedir (152).

Eşlik eden komorbiditeler tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi üriner sistem enfeksiyon gelişiminde de kolaylaştırıcı faktördür (38). Eşlik eden komorbiditeler farklı çalışmalarda çeşitli indekslerle değerlendirilmiştir (örneğin Charlson komorbidite indeksi, Elixhauser Eşlik Eden Hastalık İndeksi). Çalışmamızda eşlik eden kronik hastalıklarla ilgili indeks kullanılmamıştır ancak olguların kronik hastalıkları sorgulanmıştır. En sık eşlik eden kronik hastalık %53,2 ile hipertansiyon olup bunu %50,7 oranı ile nörolojik hastalıklar (demans, Alzheimer, Parkinson, serebrovasküler olay öyküsü, epilepsi), %38,3'le diyabet, %10,4 ile kanser öyküsü izlemiş, immunsupresyonu olan hasta oranı %6 olarak saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda eşlik eden kronik hastalıkların dağılımı çalışma popülasyonların farklılığı nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Ayhan ve ark.'nın (153) yaptığı geriatric hastalarda üriner sistem enfeksiyonlarını incelediği çalışmada eşlik eden komorbid hastalıklar olarak en sık hipertansiyon (%41,5), diyabet (%30,0) ve demans (%18,6) saptanmıştır. Bian ve ark.'nın (154) yaptığı toplum kökenli ÜSE etkenlerinde direnç için risk faktörlerinin incelendiği çalışmada en sık saptanan kronik hastalıklar diyabet (%31), hipertansiyon (%30), ve koroner arter hastalığı (%27) saptanmıştır. Ülkemizde yapılan toplum kökenli ÜSE etkenlerinin incelendiği çalışmada en sık eşlik eden kronik hastalıklar hipertansiyon (%28), diyabet (%23.6), serebrovasküler olay (%15. 9) olarak saptanmıştır (141). Çalışmalarda eşlik eden kronik hastalıklarının dağılımı çalışma popülasyonların farklılığı nedeniyle değişkenlik göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen olgularda komplike edici faktör varlığı %42,8 oranında tespit edilmiştir. En sık görülen komplike edici faktör ürolitiazis (%41,5) olarak saptanmış, bunu benign prostat hipertrofisi (%28), üriner sistem malignitesi (%16,9), ürolojik girişim öyküsü (%15,3), üriner sistemin yapısal anomalisi (%9,3), renal nakil (%1,7) ve gebeliğin (%0,8) izlediği görülmüştür.

Üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinde antimikrobiyal direnç için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada olguların %62'sinde üriner kateterizasyon ve üriner sisteme invaziv girişim öyküsü bulunurken, hastaların %66'sında üriner sistemde obstrüksiyon (ürolitiazis, malignite, yapısal anomali) saptanmıştır (137). Ülkemizde yapılan ÜSE etkenlerinin incelendiği bir çalışmada eşlik eden komplike edici faktörlerin oranları; benign prostat hipertrofisi % 46, ürolitiazis %29, nörojenik mesane %29, üriner invaziv girişim öyküsü oranı ise %29 olarak saptanmıştır (139). Korkmazer ve ark.'nın yaptığı çalışmada ÜSE tanısı alan hastalarda ürolitiazis (%10,6) ve benign prostat hipertrofisinin (% 8,1) en sık saptanan komplike edici faktörler olduğu görülmüştür (141). Gebelikte ÜSE gelişimi sıklığı artmaktadır (37). Çalışmamıza dahil edilen hastalardan sadece biri gebedir. Bu sonuç gebe takip protokollerinde şikayeti olmasa bile gebeliğin 14. haftasında rutin olarak tam idrar tetkiki ve idrar kültürü alınması şeklinde bir uygulamanın yer alması, rehberlerin asemptomatik bakteriüri durumunda bile tedavi verilmesi ile önerisi ile ilişkilendirilebilir(112). Gebe hastaların azlığı yine ÜSE ile ilişkili semptomları olan gebelerin daha çok kadın doğum polikliniğine başvurması ile de ilişkili olabilir.

Hastalarının kronik hastalık varlığı ve komplike edici öykü varlığı ile tanı arasındaki ilişki incelendiğinde kronik hastalık varlığı ve komplike edici öykü varlığı ile komplike ÜSE arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tekrarlayan ÜSE, 12 ayda üç veya 6 ayda iki idrar yolu enfeksiyonu atağının görülmesidir (155). Tekrarlayan ÜSE için risk faktörleri olarak ürolojik invaziv girişim öyküsü, renal nakil, kalıcı veya aralıklı üriner kateterizasyon, üriner sistemde obstrüksiyona yol açan taş, malignite veya yapısal anomali gibi patolojiler ve nörojenik mesane sayılabilir. Görülme sıklığı %44 kadar yüksek oranlarda olabilir (12). Kayalı ve ark.'nın (139) yaptığı tekrarlayan ÜSE için risk faktörlerinin incelendiği çalışmada erkek cinsiyet ve ileri yaş risk faktörü olarak saptanmıştır. Çalışmamızda olguların %23,2'sinde tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu öyküsü saptanmıştır. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları kadın hastalarda daha fazla gözlenmiştir. Yakın zamanda cinsel aktivite öyküsünün varlığı tekrarlayan ÜSE riskini artırmaktadır. Hooton ve ark.'nın (156) genç kadınlarda ÜSE için risk faktörlerini incelediği çalışmasında yakın zamanda cinsel aktivite, sık cinsel aktivite (haftada üçten fazla), spermisit kullanımı, son bir yıl içinde cinsel partner değişimi ÜSE gelişimi ve tekrarlayan ÜSE için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Nicolle ve ark.'nın (157) cinsel aktivite ve ÜSE gelişimi ilişkisini

incelediği çalışmada semptomdan bağımsız olarak bakteriüri epizodları incelenmiş ve 19 bakteriüri epizodunun 15'inin cinsel ilişki sonrasındaki ilk 24 saatte geliştiği görülmüştür. Çalışmamızda yakın zamanda cinsel aktivite varlığı ile ÜSE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Üriner sistem enfeksiyonu bulunan hastalarda dizüri, pollaküri, suprapubik ağrı yakınmalarının yanı sıra komplike üriner sistem enfeksiyonu bulunan hastalarda ateş, üşüme titreme, bulantı, kusma, kostovertebral ağrı/ hassasiyet, iştahsızlık, halsizlik yakınmaları görülebilir (137). Şencan ve ark.'ları (143) toplum kaynaklı ÜSE'leri incelediği çalışmalarında ÜSE geçiren hastalarda en sık saptanan semptomların sırasıyla dizüri, pollaküri ve idrara sıkışma hissi olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen ÜSE olgularının en sık saptanan semptomları da Şencan'ın çalışması (143) ile benzer şekilde sırasıyla dizüri (%78), kasık ağrısı (%61) ve sık idrara çıkma (%55) olarak saptanmıştır. Bu bulguların daha sık saptanmasının hem basit sistitte hem de komplike ÜSE'de görülebilmesi ve hastalarının yaklaşık yarısının basit sistit tanısı alması nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Özellikle geriatric yaş grubundaki hastalarda sık görülen bilinç değişikliği bizim olgularımızda hiç gözlemlenmemiştir. Bu durum bilinç durumu değişikliği olan hastaların poliklinik yerine acil servise başvurmaları ile ilişkilendirilebilir.

Tam idrar tetkiki ÜSE tanısı koymada yardımcı bir yöntem olup ÜSE varlığında piyüri, hematüri, nitrit pozitifliği saptanabilir ancak hiçbirisi tek başına tanı koymada yeterli değildir (61,64,65). Ürdün'de ÜSE tanısında kullanılan testlerin tanısal değerinin incelendiği bir çalışmada nitrit pozitifliği %59 ve lökosit esteraz pozitifliği %68,5 oranında saptanmıştır (158). Öztürk ve ark.'nın (159) tam idrar tetkikinin ÜSE tanısında tanısal performansını değerlendirdiği çalışmada lökosit esteraz pozitifliği %85 ve nitrit pozitifliği %40 oranında saptanmıştır, lökosit esteraz testinin pozitif prediktif değeri %69, nitrit pozitifliğinin pozitif prediktif değeri ise %97 saptanmıştır. Piyüri varlığının ÜSE tanısında rolünü değerlendiren bir çalışmada bakteriürisi olmayan ve ÜSE semptomu bulunmayanların %1'den azında piyüri saptanmıştır (61). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ÜSE tanısı alan hastalardan alınan tam idrar tetkiklerinde piyüri %82, hematüri %61 oranında saptanmıştır (160). Çalışmamızda olgulardan alınan tam idrar tetkikleri idrar dipstick yöntemi ile değerlendirilmiştir. Olgulardan alınan idrar örneklerinin %96'sında lökosit pozitifliği, %81'inde eritrosit pozitifliği ve %42'sinde nitrit pozitifliği saptanmıştır. Nitrit pozitifliğinin sadece nitrit pozitif bakteriler ile gelişen

enfeksiyonlarda saptanabileceği, nitrit negatifliğinin ÜSE'yi dışlamada kullanılamayacağı akılda bulundurulmalıdır.

İdrar kültürü ÜSE teşhisinde altın standart tanı yöntemidir (1). Toplum kaynaklı ÜSE'lerde en sık saptanan mikroorganizma *E. coli*'dir. Dağlar ve ark.'ın (161) yaptığı çalışmada ÜSE geçiren hastalardan alınan 1644 idrar kültürü içinde izole edilen bakteriler arasında %52,1'inde *E. coli* saptanarak ilk sırayı almıştır. *Enterococcus spp.* %7,1 oranla en sık izole edilen gram pozitif mikroorganizma olmuştur. Sundvall ve ark. (162) yaptığı çalışmada ÜSE etkeni olarak en sık saptanan etken *E. coli*, en sık saptanan ikinci etken *Klebsiella spp.* ve en sık saptanan gram pozitif etken de *Enterococcus faecalis* olarak saptanmıştır. İtalya'da Trinchera ve ark.'ın (163) yaptığı toplum kökenli ve hastane kaynaklı ÜSE etkenlerinin incelendiği çalışmada toplum kökenli ÜSE etkenlerinden en sık izole edilen etkenler %58 ile *E. coli*, %24 ile *K. pneumoniae*, %5 ile *Enterococcus spp.* olarak saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan idrar kültürü alınmıştır. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda da en sık izole edilen mikroorganizmalar %63 oranında *E. coli* ile %19,2 oranında *Klebsiella spp.* iken en sık izole edilen gram pozitif mikroorganizma %4 ile *Enterococcus faecalis* olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar farklı toplumlarda olsa toplum kaynaklı ÜSE etkenlerinin benzer olduğunu göstermektedir.

Literatür incelendiğinde ÜSE geçirenlerde %9-30 oranında bakteriyemi gelişebildiği görülmüştür (164,165). İspanya'da yapılan bir çalışmada komplike toplum kaynaklı ÜSE'si olan 279 hastanın %37,6'sında kan kültürlerinde pozitiflik saptandığı bildirilmiştir (166). Kore'de yapılan ateşi bulunan ve toplum kaynaklı ÜSE tanısı alan hastalarda bakteriyeminin değerlendirildiği çalışmada bakteriyemi oranı %30 saptanmıştır (165). Tayvan'da yapılan toplum kökenli ÜSE tanısı alan olguların incelendiği bir çalışmada ÜSE tanısı alan olguların %27'sinde bakteriyemi saptanmıştır (146). Çalışmamızda hastaların %23,9'unda bakteriyemi düşünülüp kan kültürü alınmıştır. Alınan kan kültürlerinin %7,9'unda (n=7) üreme saptanmıştır. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmaların idrar kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve duyarlılık paternlerinin ile aynı olduğu gözlemlenmiştir. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar sırası ile *E. coli*, *Klebsiella spp.* ve *Enterococcus faecalis*'tir. Bakteriyemi oranının düşüklüğü ülkemizde sistemik semptomları bulunan hastaların genellikle acil servise başvurmaları ve hastane kaynaklı ÜSE hastalarının çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıkları ile ilgili ülkemizde ve dünyada birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda bildirilen duyarlılık sonuçları bölgelere ve yıllara göre belirgin farklılıklar göstermektedir. İspanya'da 2021 yılında toplum kökenli ÜSE etkenlerinin duyarlılıklarının incelendiği çalışmada idrar kültüründen elde edilen *E. coli* izolatlarının nitrofurantoin duyarlılıkları %99, fosfomisine %96, üçüncü kuşak sefalosporinlere %91, sefuroksime %87, TMP-SXT'e %76, kinolonlara ise %74 olarak saptanmıştır. Bu *E. coli* izolatlarında GSBL pozitifliği oranı %8,6 olarak bulunmuştur (167). Stefaniuk ve ark.'nın (168) Polonya'da yaptığı toplum kökenli ÜSE etkenlerini incelediği çok merkezli bir diğer çalışmada *E. coli* izolatlarının duyarlılık oranları siprofloksasine %66, nitrofurantoin %64, TMP-SXT'e %65 ve fosfomisine %66, ampisiline %43, amoksisilin/klavulanik aside %88, sefuroksime %90 ve sefotaksime %94 saptanmış, GSBL üreten *E. coli* oranı % 10,4 olarak bulunmuştur. Aytaç ve ark.'nın (169) yaptığı toplum kökenli ÜSE etkeni olan *E. coli*'lerde direncin yıllar içindeki değişimini incelediği çalışmada 2010 yılında siprofloksasin direnci oranı %14 iken 2014 yılında %28'e yükselmiştir, aynı şekilde seftirakson direnci oranı da 2010 yılında %8 iken 2014 yılında %22'ye yükselmiştir. Kısa sürede direnç oranlarındaki bu artış endişe vericidir. Şencan ve ark' nın (170) 2019-2020 yılları arasında toplum kökenli ÜSE patojenlerini incelediği çok merkezli çalışmada *E. coli*'lerde ampisiline % 50, TMP -SXT' e % 27, siprofloksasine %21, sefuroksim aksetile % 14 oranında direnç saptandığı bildirilmiştir. İzolat sayısı oldukça yüksek olan bu kesitsel çalışmada direnç oranlarının oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Aynı yıl Eroğlu ve ark.'nın (171) yaptığı çalışmada GSBL pozitif *E. coli*'lerde direnç oranları sefuroksime %99, siprofloksasine %68, nitrofurantoin %15, fosfomisine %12,5, amikasine %8,7, meropeneme %1,4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda izole edilen *E. coli* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotik ampisilin iken en az direncin görüldüğü antibiyotik grubu aminoglikozidler olmuş karbapenem direnci saptanmamıştır. *Escherichia coli*'lerin karbapenemlere %100, nitrofurantoin %97, amikasine %96, seftriaksona %80, TMP-SXT'e %79, siprofloksasine %74, sefuroksim aksetile %65, amoksisilin-klavulanik aside %52 ve ampisiline %38 oranında duyarlı olduğu görülmüştür. Üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde oral verilebilecek antibiyotik seçenekleri arasında olan TMP-SXT, siprofloksasin, sefuroksim aksetil antibiyotiklerine direnç oranının %20' nin üzerinde olduğu görülmüştür. Çalışmamızda izole edilen *E. coli* 'ler içerisinde GSBL pozitifliği %22 oranında saptanırken, ÇİD varlığı % 13 oranında görülmüştür.

Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında en sık ikinci etken olan *Klebsiella spp.*'de yıllar içinde artan direnç oranları dikkati çekmektedir. Öner ve ark.'nın (172) 2021-2024 yılları arasında toplum kökenli ve hastane kaynaklı ÜSE etkeni olan *Klebsiella spp.*'de direnç durumunu incelediği çalışmasında 1991 idrar örneği içerisinde toplum kaynaklı *Klebsiella spp.*'de ÇİD pozitifliği oranı %29 saptanmış bu oran hastane kaynaklılarda %54 olarak toplum kökenlilere kıyasla ciddi oranda yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada *Klebsiella spp.* izolatları arasında amikasine %10,2, imipeneme ve meropeneme %12,9 oranında direnç saptanmıştır. En yüksek antimikrobiyal direnç oranları ise ampisiline %74, ampisilin/sulbaktama %64,7, sefazoline %62,3 ve seftazidime %57,4 olarak görülmüştür. Llor ve ark.'nın (173) İspanya'da toplum kökenli ÜSE etkenlerini incelediği çalışmada *Klebsiella spp.* duyarlılık oranları üçüncü kuşak sefalosporinlere %89, sefuroksime %87, kinolonlara %84 amoksisilin ve klavulanata %84 ve fosfomisine ise %71 oranında tespit edilmiştir. *Klebsiella spp.* içinde GSBL üretme oranı %10 olarak görülmüştür. Ülkemizde Korkmazer ve ark.'nın (141) çalışmasında toplum kökenli ÜSE'lerde etken üropatojen olarak saptanan *Klebsiella spp.* türlerinin duyarlılıklarını incelediği çalışmada *K. pneumoniae* incelendiğinde direnç oranları seftriaksona %59, siprofloksasine %65, TMP-SXT'e %41, amoksisilin klavulanik asite %69 olarak saptanmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitifliği *K.pneumoniae*'de %41 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde *Klebsiella spp.*'de direnç oranlarının *E. coli*'lere kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. *Klebsiella spp.*'de ampisiline (%9) ve amoksisilin-klavulanik aside (%23) duyarlılık oldukça düşük iken, karbapenemlere (%96 –98) ve amikasine (%92) yüksek duyarlılık saptanmıştır. Diğer antibiyotiklerdeki duyarlılıklar ise sıra ile nitrofurantoin %79, seftriakson %66, siprofloksasin %64, TMP-SXT %57 ve sefuroksim %45 olarak saptanmıştır. *Klebsiella spp.* suşlarında GSBL oranı ise %33,9 olarak bulunmuştur. *Klebsiella spp.*'de ÜSE'lerde en sık saptanan ikinci etken olarak tüm antibiyotik gruplarında artan direnç oranları ve GSBL pozitifliği oranının yüksekliği endişe vericidir. Çalışmamızda fosfomisin duyarlılığı çalışılmadığı için fosfomisin ile ilgili yorum yapılamamıştır. Ancak *Klebsiella spp.* suşlarında direnç oranı %20'nin altında olan hiçbir oral antibiyotik seçeneğinin bulunmaması dikkati çekmektedir.

Enterokoklar ÜSE etkenleri arasında en sık saptanan gram pozitif etkenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde Ergin ve ark.'nın (174) yaptığı çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. faecalis* için direnç oranları siprofloksasin için %90,

ampisilin için %38, vankomisin için %5, ve teikoplanin için %0 olarak bulunmuştur. *Enterococcus faecium* türü için direnç oranları ampisilin, penisilin, siprofloksasin için %100, vankomisin için %11, teikoplanin için %6 saptanmıştır. Terek ve ark.'nın (175) yaptığı çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. faecium* türlerinde ampisiline %39, siprofloksasine %75, vankomisin ve teikoplanine %100 oranında duyarlı olarak saptanmıştır. *Enterococcus faecalis* türünde ampisiline %0, siprofloksasine %78, vankomisin ve teikoplanine %100 duyarlı olarak saptanmıştır. Korkmazer ve ark.'nın (141) toplum kökenli ÜSE etkenlerini incelediği çalışmada enterokok suşlarında vankomisin ve teikoplanine direnç tespit edilmemiştir. *Enterococcus faecalis* suşlarında ampisilin direnci oluşmamış *E. faecium*'da ampisilin direnci %67 bulunmuştur. Çalışmamızda yer alan enterokok suşlarında antimikrobiyal duyarlılık oranları yüksek olup, ÇİD saptanmamıştır. *Enterococcus faecalis* suşlarının ampisilin duyarlılığı %100 iken *Enterococcus faecium* suşlarının tamamı ampisiline dirençli saptanmıştır. Her iki enterokok türünde de vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamıştır. *Enterococcus faecalis*' te siprofloksasin duyarlılığı %77, nitrofurantoin duyarlılığı ise %100 olarak saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen enterokok izolatı sayısı genelleme yapmak için az olsa da ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer duyarlılık profilleri görülmüş olup etken olarak *Enterococcus faecalis*'in saptandığı suşlarda ampisilinin ve nitrofurantoinin oral olarak kullanılabilirlik seçenekleri olduğu görülmüştür.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz türleri, ilk olarak saptandığı 1980'li yıllardan bu yana önemli bir endişe kaynağı olmuştur. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten mikroorganizmaların yıllar içindeki artışı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de enfeksiyon yönetiminde önemli bir sorun oluşturmaktadır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitif etkenlerin hastane kaynaklı enfeksiyonlarda yaygın olduğu ve sıklığının giderek arttığı bilinmektedir. Ancak toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da GSBL pozitif etken oranının yüksek seviyelere ulaştığını görmekteyiz. Bu artışta pek çok faktörün rolü bulunmaktadır. Calbo ve ark.'nın (176). yaptığı çalışmada toplum kökenli ÜSE etkeni *E.coli* ve *Klebsiella spp.*'lerde ileri yaş, kadın cinsiyeti, diabetes mellitus, tekrarlayan ÜSE öyküsü, invaziv ürolojik girişim öyküsü ve geçmişte aminopenisilin, sefalosporin ve florokinolon gibi antibiyotiklerin kullanılmış olması GSBL üretimi açısından belirleyici risk faktörleri olarak bulunmuştur . 2017-2022 yılları arasında Zhou ve ark.'nın (177) Çin'de toplum kökenli ÜSE etkenlerini incelemeye yönelik yaptığı çalışmada GSBL pozitifliği oranı % 48 olarak

saptanmış ve üriner sistemde solid organ tümörü, ürolitiazis, ürolojik cerrahi öyküsü, son 6 ay içerisinde hastaneye yatış, hastane dışında kalıcı üriner kateterizasyon ve antibiyotik kullanımı (çoğunlukla üçüncü kuşak sefalosporinler) ile GSBL pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ülkemizde toplum kökenli ÜSE etkenlerinde GSBL pozitifliği saptanmasına yönelik çalışmalarda GSBL oranının yıllar içinde artış gösterdiği görülmüştür. Arslan ve ark. (142) komplike olmayan ÜSE'lerden izole edilen *E. coli* izolatlarının %6,3'ünde ve komplike ÜSE'lerden izole edilen *E. coli* izolatlarının %17,4'ünde GSBL pozitifliği tespit etmiştir. Geçirilmiş üçten fazla ÜSE, son üç ayda bir beta-laktam antibiyotik kullanımı ve prostat hastalığının GSBL pozitifliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada GSBL üreten izolatlarda diğer antibiyotik sınıflarında da direnç oranlarının artışı dikkati çekmiştir; GSBL pozitif etkenlerin %39'unun TMP-SXT, siprofloksasin ve gentamisine dirençli olduğu bulunmuştur. Gülcan ve ark.'ın (178) ÜSE geçiren hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların duyarlılıklarını incelediği çalışmada izole edilen *Enterobacteriaceae* suşlarında GSBL oranları %24,6 olarak tespit edilmiştir. Erkek cinsiyet, 40 yaş üzerinde olmak ve hastanede yatış öyküsü olanlarda GSBL pozitifliği oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aytaç ve ark.'ın (169) toplum kökenli ÜSE etkeni olan *E. coli*'lerdeki antimikrobiyal direncin yıllar içindeki değişimini incelediği çalışmada 2010 yılındaki GSBL pozitifliği oranı %6 iken bu oran 2014 yılında %12 olarak bulunmuş ve kısa sürede hızla artan dirence dikkat çekmiştir. Eroğlu ve ark.'nın (172) yaptığı toplum kökenli ÜSE geçiren hastalardan alınan 2913 idrar kültüründe izole edilen etkenlerden %19,3'ünün GSBL pozitif olduğu görülmüştür. Korkmazer ve ark. (141) çalışmalarında toplum kökenli ÜSE etkenlerinde tür ayrımı yapmadan GSBL pozitifliğini %40 oranında bildirmişlerdir. Coşkun ve ark.'nın (179) yaptığı çalışmada ise GSBL pozitifliği oranı *E. coli*'lerde %48, *Klebsiella spp.*'de ise %60 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitif etkenlerde beta laktam dışı antibiyotik gruplarında da direnç oranlarının yüksek olması ve oral antibiyotik seçeneklerinin sınırlı olması, bu etkenlerle enfekte olan bireylerin tedavisinde problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda izole edilen etkenlerde saptanan GSBL pozitif bakteri oranı %25,88 olarak saptanmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitifliği en sık %33 oran ile *Klebsiella spp.*'de görülmüştür. Çalışmamızda GSBL pozitifliği erkeklerde kadınlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Şu ana kadar sunduğumuz çalışmalardan da anlaşıldığı gibi ileri yaş GSBL pozitifliği için önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (142,144). Bizim çalışmamızda da  $\geq 60$  yaş grubunda GSBL

pozitifliği daha yüksek oranda saptanmıştır. Eğitim düzeyi de antibiyotik direncini etkileyen faktörlerden biridir. Nitekim olgularımızdan eğitim düzeyi ortaokul altında olanlarda GSBL pozitifliği anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Komorbid durumların varlığı GSBL üretimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (180). Çalışmamızda da benzer şekilde kronik hastalığı olanlar, komplike üriner sistem enfeksiyonu tanısı olanlar, tekrarlayan ÜSE öyküsü bulunanlar ve daha önce dirençli bir mikroorganizma ile enfekte olma öyküsü olanlarda GSBL pozitifliği anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Çoklu ilaç direnci üç veya daha fazla antibiyotik grubunda, grubun en az bir üyesine direnç görülmesi durumu için kullanılan bir tanımdır. Güçlü ve ark. (181) toplum kökenli ÜSE geçiren 240 hastanın idrar kültürlerinde tanımlanan patojenlerin %53,8'inde (n=129) ÇİD saptandığını bildirmiştir. İleri yaş, erkek cinsiyet, daha önce ÜSE geçirme ve antibiyotik kullanım öyküsü bulunanlarda ÇİD daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Malcolm ve ark.'nın (182) toplum kökenli ÜSE olgularında ÇİD için risk faktörlerini incelediği çalışmada, herhangi bir antibiyotiğe son maruziyetten 7-9 ay, nitrofurantoin ve trimetoprim'e maruziyetten 10-12 ay sonrasına kadar ÇİD'in yüksek oranda saptanmıştır. Şencan ve ark.'ın (183) toplum kökenli ÜSE geçiren hastaların 1588 idrar kültürünün değerlendirildiği çalışmasında ÇİD %36 oranı saptanmıştır. Bu oran en sık saptanan iki etken olan *E. coli*'de %36 iken, *Klebsiella spp.*'de %57 olarak bildirilmiştir. En sık saptanan gram pozitif etken olan enterokoklarda (intrensek direnci hariç) ise ÇİD oranı %5 olarak saptanmıştır. Gebelik, diabetes mellitus, ürolitiazis, benign prostat hiperplazisi, menopoz, genital kanser, prostat kanseri ve üriner sisteme invaziv girişim öyküsünün ÇİD ile ilişkisi araştırılmış, erkek cinsiyet, ileri yaş ve belirtilen risk faktörlerinden iki veya daha fazlasına sahip olma arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Silva ve ark.'nın (184) Portekiz'de yaptığı ve toplum kökenli ÜSE etkenlerinin incelendiği bir çalışmada ise *K. pneumoniae* izolatlarında %40, *P. aeruginosa*'larda ise %35 oranında ÇİD bildirilmiştir. *Escherichia coli*' de ise ÇİD %23,3 oranında görülmüştür. Çoklu ilaç direnci için risk faktörleri olarak artan yaş ve erkek cinsiyet olarak tanımlanmıştır. Sonuçlar aynı bölgenin 10 yıl önceki sonuçlarıyla karşılaştırdığında genel olarak bakteriyel dirençte bir artış olduğu dikkati çekmiştir. Çalışmamızda ÇİD %16,85 oranında saptandı. Çoklu ilaç direncinin en yaygın görüldüğü mikroorganizmalar %80 ile *P. aeruginosa*, %30 ile *Klebsiella spp.* olarak saptandı. ÇİD'in cinsiyet, yaş, komplike edici öykü, klinik bulgular ve demografik değişkenlerle anlamlı bir ilişkisinin olmadığı izlendi. Ancak tekrarlayan ÜSE öyküsü ve bu nedenle

antibiyotik kullanımını olanlarda ÇİD oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Ayrıca geçmişte dirençli mikroorganizma ile enfekte olma öyküsü bulunanlarda ÇİD pozitifliği belirgin şekilde daha yüksekti.

Her ne kadar toplum kökenli ÜSE tanısı toplumdan edinilen veya hastanede yatışın ilk 48 saatinde gelişen enfeksiyon olarak tanımlansa da toplum kökenli ÜSE etkenlerinin incelendiği çalışmalarda standart olmayan dışlama kriterleri nedeniyle direnç oranlarında çeşitlilik görülmektedir. Bakımevinde kalma, hastaneye yatış öyküsü bulunmasa bile hastanede yatan birine refakatçi olma, antibiyotik kullanım öyküsü durumu (Son 1, 3, 6 ay) gibi çeşitli dışlama kriterlerinin varlığı toplum kökenli ÜSE'lerde direnç oranlarının olduğundan daha düşük veya yüksek çıkmasına neden olabilir. Çalışmamızda saptanan GSBL üreten ve çoklu ilaç direnci bulunan izolatların oranının ülkemizde son yapılan çalışmalara kıyasla daha düşük oranda olmasının dirençli etken saptama açısından risk faktörleri bulunan hastaların büyük çoğunluğunun son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü bulunması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde temel yaklaşım ampirik antibiyotik tedavisidir. Ampirik antibiyotik tedavisinde yerel direnç oranları %10-20 altında olan antibiyotiklerin seçilmesi önerilmektedir. Kültür sonuçları elde edildikten sonra tedavi hastalık etkeni olan mikroorganizmanın duyarlılık paternine göre yeniden düzenlenmelidir (21). Basit sistitin ampirik tedavisinde önerilen birinci basamak ajanlar; fosfomisin, nitrofurantoin, trimetoprim sülfametoksazol'dür. Birinci basamak ajanların kullanılmadığı durumlarda, ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit; sefalosporinler ve beta laktamların kullanılmadığı durumlarda, florokinolonların kullanılması önerilir. Çalışmamızda basit sistit tanısı alan hastalarda en sık tercih edilen ampirik antimikrobiyal tedavinin sırası ile fosfomisin, nitrofurantoin, sefiksim olarak saptanmıştır. Tedavi uygunluğu açısından değerlendirildiğinde nitrofurantoin %92 gibi yüksek oranda uyumlu sonuçlanmıştır. Merkezimizde fosfomisin duyarlılığı değerlendirilememekle birlikte fosfomisin tedavisine klinik ve laboratuvar yanıtı alınan hastalarda tedavi uygun kabul edilmiş ve fosfomisin tedavi uygunluğu %97 olarak saptanmıştır. Sefiksim tedavisinde ise uygunluk %79 oranında saptanmıştır, olguların %16'sında izole edilen mikroorganizmanın dirençli saptanması nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştır, %5'inde ise ampirik tedavi etken mikroorganizmaya duyarlı saptanmış ve deeskalasyon yapılmıştır. Sefiksim akut basit sistit olgularının ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak

kullanılmamalıdır. Bu antibiyotiğin hem hastane, hem de toplum kaynaklı ÜSE’lerde GSBL üreten suşların artışı tetiklediğini bildiren çalışmalarda bu öneriyi pekiştirmektedir (185). Çalışmamızda TMP-SXT ve siprofloksasin direnci %28 oranında saptanmıştır. Bu nedenle TMP-SXT ve siprofloksasin de ampirik tedavi için uygun ajanlar değildir. Bu direnç oranları göz önünde bulundurulduğunda Çorum ilinde basit sistit düşünülen hastaların ampirik tedavisinde nitrofurantoin ve fosfomisin ilk seçilecek ajanlar olarak önerilebilir. GSBL pozitif etkenlerde ise amikasin ve karbapenemlerin ilk tercih edilebilecek ajanlar olduğu görülmüştür.

Komplike ÜSE’lerin ampirik tedavisinde çoklu ilaç direnci için risk faktörü bulunmuyor ise seftriakson, yerel direnç oranı % 10’ un altında ise florokinolonların kullanılması önerilmektedir (84). Florokinolon dışındaki oral tedavi seçenekleri TMP – SXT ve üçüncü kuşak sefalosporinlerdir (84) Çoklu ilaç direnci için risk faktörü bulunan hastaların ampirik tedavisinde ise karbapenemler önerilmektedir (84). Çalışmamızda komplike ÜSE tanısı alan hastalarda en sık tercih edilen ampirik antibiyotiğin sefiksime, seftriakson ve piperasilin-tazobaktam olduğu saptanmıştır. Seftriakson tedavisinde tedavi uygunluğu %71 olarak bulunmuştur, antibiyogram sonucuna göre seftriakson tedavisine dirençli üreme olması nedeniyle tedavi değişikliği oranı ise %21 olarak saptanmıştır. Piperasilin tazobaktam tedavisinde ise verilen ampirik tedavi etkin olarak saptanıp, deeskalasyon oranı %40, uygun bulunup tedaviye devam edilme oranı %32, direnç nedeniyle antibiyotik değişim oranı ise %28 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Antimikrobiyal direnç için risk faktörü bulunan ve ampirik tedavide piperasilin tazobaktam kullanılan her üç hastadan birinde izole edilen etkenin piperasilin tazobaktama dirençli olduğu görülmüştür.

Hastalara verilen ampirik antibiyotik tedavilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ampirik tedavilerin uygunluğu %78 oranında saptanmıştır (187). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ampirik tedavi %82 oranında etkin olduğu saptanmış olup, %15 oranında deeskalasyon uygulandığı bildirilmiştir (141) . Üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik tedavi uygunluğunun değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada ampirik tedavi %88 oranında uygun saptanmıştır (186) . Çalışmamızda akılcı antimikrobiyal kullanım ilkeleri gereği uygun spektrumda ve etken mikroorganizmalara etkin olduğu düşünülen tedaviler “uygun tedavi” olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızda genel olarak bakıldığında ampirik antibiyotik tedavi uygunluğunun yüksek oranda olduğu söylenebilir. Olgularımızın %83’ünde kültürde izole edilen mikroorganizmanın başlanan ampirik tedaviye duyarlı

olduğu saptanmış ve tedaviye devam edilmiştir. Yine olguların %5,8'inde başlanan ampirik tedavi izole edilen mikroorganizmaya etkin bulunmuş ancak mikroorganizma daha dar spektrumlu antibiyotiklere de duyarlı olduğundan tedavide de-eskalasyon yapılmıştır. Direnç nedeniyle %11,2 oranında tedavi değişikliği yapılmıştır.

Üriner sistem enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda önerilen tedavi süresi bakteriyeminin tabloya eşlik etmesi ile bağlantılı olarak değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda ortalama tedavi süresi ise 6 gündür. Bu süre hastaneye yatırılarak takip edilen hastalarda 8,5 iken ayaktan takip edilen hastalarda ise 5,3 gün olarak tespit edilmiştir. Tedavi süresi verilen hastanın genel durumu, verilen antibiyotik çeşidi, hastanın aldığı tanı gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olarak hasta özelinde belirlenir. Çalışmamızda hastanın klinik durumu gözetilerek uzamış antibiyotik kullanımının önüne geçmek amacıyla kılavuzların önerisi doğrultusunda verilen antibiyotik tedavileri mümkün olan en kısa sürede tamamlanmıştır (21).

Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu ile takip edilen olgulardan alınan idrar kültürlerinden izole edilen etkenin direnç durumu, olgunun genel durumu, eşlik eden hastalıklar gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak hastaneye yatış kararı verilebilir. Aryee ve ark.'nın (187) ÜSE nedeniyle birinci basamak sağlık hizmetine başvuran hastaları değerlendirdiği çalışmasında olguların %4'ü yatırılarak tedavi edilmiştir. Gharbi'nin (188) yaptığı çalışmada ÜSE nedeniyle tedavi başlanan hastalarda hastane yatış oranı %14.8 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise olguların %32'si hastaneye yatırılarak tedavi aldı. Çalışmamıza dahil edilen olgular arasında erkeklerde ve kronik hastalığı olanlarda hastaneye yatış oranı daha yüksek saptandı. Hastaneye yatış oranları arasındaki bu farklılıkların çalışma popölasyonlarına dahil edilen hastalarda yaş, eşlik eden komorbidite, antimikrobiyal direnç durumu dağılımı gibi etkenlerin değişkenlik göstermesi nedeniyle olduğu düşünölmüştür.

Bryan ve ark.'nın (189) yaptığı çalışmada ÜSE tanısı alan hastaların %14'ünde mortalite saptanmıştır ancak bunların sadece %4'ünün ÜSE ilişkili bakteriyemi nedeniyle olduğu yorumu yapılmıştır. Tayvan'da yapılan ÜSE olgularının incelendiği bir çalışmada mortalite oranı % 0,5 olarak saptanmıştır (190). Horcajada ve ark.'nın (191) yaptığı çalışmada ÜSE tanısı alan bakteriyemik hastalarda mortalite oranı toplum kökenli ÜSE'de %2 olarak tespit edilmiştir. Literatür mortalite oranının çalışmalara dahil edilen hasta popölasyonlarının farklılık göstermesi nedeniyle değişken olduğu dikkati

çekmektedir. Bizim çalışmamızda hiçbir olguda mortal seyir gözlenmemiştir. Bu sonucun çalışma gruplarını oluşturan popülasyonlar arasındaki farklılıklar ve sağlık hizmetleri kullanımı ile ilişkili farklılıklar sebebiyle olduğunu düşünmekteyiz. Ülkemizde sistemik semptomları olan daha ciddi seyirli ÜSE olguları genellikle acil servislere başvurmaktadır, çalışmamıza genel durumu iyi olan, ayaktan polikliniğe başvuran hastaların dahil edilmesi sebebiyle mortalite gözlenmediği söylenebilir.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Antibiyotiklerin keşfi 20. yüzyılda bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede bir dönüm noktası olmuştur. Penisilin antimikrobiyal olarak kullanımına başlanmasından sadece iki yıl sonra bakteriyel direnç gelişimi başlamıştır. Gelişen antibiyotik direnci yıllar içinde endişe verici boyuta ulaşmış ve günümüzde sessiz bir pandemi halini almıştır. Dünya Sağlık Örgütü ve CDC tarafından küresel anlamda endişe verici bir durum olan antimikrobiyal dirence dikkat çekmektedir (15). Antimikrobiyal direncin temel sebebi antibiyotiklerin aşırı kullanımınıdır. Aşırı antibiyotik kullanım nedenleri gereksiz antibiyotik reçetelendirilmesinin yanı sıra tarım ve gıda endüstrisinde antibiyotiklerin yaygın kullanımınıdır. Alexander Fleming 1945 yılında yaptığı Nobel ödülü konuşmasında, penisilini kötüye kullananları, dirençli bakteriler sebebiyle ölen insanların ölümlerinden ahlaki olarak sorumlu tutmuştur. Tüm klinisyenler akılcı antimikrobiyal kullanımı konusunda üzerine düşen görevi yapmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonları tüm dünyada en sık görülen enfeksiyonlardandır ve en sık antibiyotik reçete edilen hastalıklardandır. Hem hastane kaynaklı hem de toplum kökenli ÜSE etkenlerinde artmakta olan direnç oranları ÜSE kaynaklı morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarında temel yaklaşım ampirik tedavidir. Ampirik tedavi seçiminde yerel direnç oranlarının bilinmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda toplum kökenli ÜSE etkenlerinin yerel direnç durumlarını belirlemeyi ve ampirik tedavide kullandığımız antibiyotiklerin uygunluğunu akılcı antibiyotik kullanımı ilkeleri doğrultusunda değerlendirilmeyi amaçlandı. Toplum kökenli ÜSE tanısı alan ve dahil etme kriterlerine uyan 276 hasta çalışmaya dahil edildi. Alınan idrar kültürlerinden izole edilen üropatojenlerde GSBL oranı %23, ÇİD oranı ise %16 olarak saptandı. GSBL pozitifliği erkek cinsiyette, 60 yaş ve üstünde, eğitimi ortaokul düzeyinin altında olanlarda, kronik hastalığı olanlarda, tekrarlayan ÜSE öyküsü bulunanlarda, geçmişte kültürlerinde dirençli mikroorganizma üreme öyküsü olanlarda ve komplike üriner sistem enfeksiyonu tanısı alanlarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Çoklu ilaç direnci için risk faktörleri incelendiğinde ise literatürdeki aksine ÇİD varlığı ile cinsiyet, yaş grubu,

komplike edici öykü ve klinik bulgular ile ilişki saptanmadı. Ancak tekrarlayan ÜSE ve geçmişte dirençli mikroorganizma üreme öyküsü olanlarda ÇİD oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

İdrar kültürlerinde elde edilen tüm izolatların antimikrobiyal duyarlılıkları incelendiğinde gram negatif mikroorganizmalarda ampisilin ve amoksisilin klavulanik asite direnç oranlarının yüksek olduğu saptandı. Buna karşılık *E. fecalis* suşlarının hepsi ampisilin ve amoksisilin klavulanik asite duyarlı bulundu. Tüm etkenlerin karbapenem ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere duyarlılığı oldukça yüksek oranda gözlemlendi. Oral tedavi seçenekleri arasında bulunan TMP-SXT'e %29, siprofloksasine %28, sefiksime %26, nitrofurantoin %11 oranında direnç olduğu belirlendi. Yerel direnç oranlarının %10-20'nin üstünde olan antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılması önerilmemektedir. Bu durumda oral antibiyotikler arasında ampirik olarak kullanabileceğimiz tek antibiyotik nitrofurantoin gibi görülmektedir. Fosfomisin duyarlılığı rutin olarak çalışılmadığı için etkinliği klinik ve tedavi sırasında kültür negatifliğinin sağlanması ile değerlendirildi. Olgularımızda tedaviye yanıt oranı %97 olarak bulundu. Bu sonuç fosfomisinin ampirik tedavide hala tercih edilebilecek bir ajan olduğunu düşündürdü.

Parenteral tedavi seçeneklerinden seftriaksona %26, piperasilin tazobaktama %11 oranında direnç saptandı. Direnç açısından risk taşıyan olgularda ampirik olarak başlanan piperasilin-tazobaktam tedavisine %32 olguda uygun nedeniyle devam edildi, %40 olguda spektrumun genişliği nedeniyle deeskalasyon yapıldı. Direnç nedeniyle antibiyotik değişim ihtiyacı ise %28 gibi yüksek bir oranda saptandı. Sonuçlarımız değerlendirildiğinde toplumdan gelen ve risk faktörleri nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik başlanması gereken 3 hastadan birinde beta laktam- beta laktamaz inhibitörü içeren antibiyotiklere dahi direnç olduğu görüldü. Özellikle toplumdan gelen hastalarda bu direnç paternlerinin saptanması dikkat çekiciydi. Çalışmamızda genel olarak bakıldığında ampirik antibiyotik tedavi uygunluğu %83 gibi yüksek bir orandaydı. Ampirik tedavide deeskalasyon oranı %6 saptandı. Bu çalışma sonuçlarından da anlaşılacağı gibi ÜSE tedavisinde kullanılacak ampirik tedavi seçimine yol göstermesi için benzer çalışmaların ülkemizin farklı bölgelerinde ve belli aralıklarla tekrarlanması gerekmektedir. ÜSE etkeni patojenlerin yerel direnç oranları güncel şekilde izlenmelidir. Yerel direnç durumunun ve direnç için risk faktörlerinin bilinmesi uygun ampirik tedavi verilmesine ve dolayısı ile ÜSE ilişkili olumsuz sonuçların azaltılmasına olanak sağlar.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gökçe İ, Çiçek N, Güven S, Altuntaş Ü, Bıyıklı N, Yıldız N, et al. Changes in bacterial resistance patterns of pediatric urinary tract infections and rationale for empirical antibiotic therapy. *Balk Med J.* 2017;34(5): 432–435.
2. Trautner BW, Cortes-Penfield NW, Gupta K, Hirsch EB, Horstman M, Moran GJ. Complicated Urinary Tract Infections (cUTI): Clinical Guidelines for Treatment and Management. *Infectious Diseases Society of America.* 2025. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/complicated-urinary-tract-infections/> of subordinate document. Accessed 10 Oct 2025.
3. Wagenlehner FM, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Koves B, Kranz J, Pilatz A, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol.* 2020;17(10): 586–600.
4. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am.* 2008;35(1): 1–12.
5. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis.* 2007;45(3): 273–280.
6. Echols RM, Tosiello RL, Haverstock DC, Tice AD. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1): 113–119.
7. Odoki M, Almustapha Aliero A, Tibyangye J, Nyabayo Maniga J, Wampande E, Drago Kato C, et al. Prevalence of bacterial urinary tract infections and associated factors among patients attending hospitals in Bushenyi district, Uganda. *Int J Microbiol.* 2019;2019(1): 4246780.
8. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3): 268–281.
9. Shaker M, Zaki A, Asser SL, Sayed IE. Trends and predictors of antimicrobial resistance among patients with urinary tract infections at a tertiary hospital facility in Alexandria, Egypt:

- a retrospective record-based classification and regression tree analysis. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1): 246.
10. Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Infect Chemother.* 2018 Mar;50(1): 67–100.
  11. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* 2017;129(2): 242–258.
  12. Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol.* 2017;12(3): 239–246.
  13. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(1): 73–79.
  14. Wolfe AJ, Brubaker L. “Sterile urine” and the presence of bacteria. *Eur Urol.* 2015;68(2):173.
  15. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host–pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(4): 211–226.
  16. Gajdács M, Ábrók M, Lázár A, Burián K. Urinary tract infections in elderly patients: a 10-year study on their epidemiology and antibiotic resistance based on the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification. *Antibiotics.* 2021;10(9): 1098.
  17. Kunin CM. Guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection: additional considerations. *Clin Infect Dis.* 1992;15(6): 1041–1044.
  18. Karah N, Rafei R, Elamin W, Ghazy A, Abbara A, Hamze M, et al. Guideline for urine culture and biochemical identification of bacterial urinary pathogens in low-resource settings. *Diagnostics.* 2020;10(10): 832.
  19. Luu T, Albarillo FS. Asymptomatic bacteriuria: prevalence, diagnosis, management, and current antimicrobial stewardship implementations. *Am J Med.* 2022;135(8):e236–e244.
  20. Wagenlehner FM, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Koves B, Kranz J, Pilatz A, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol.* 2020;17(10): 586–600.
  21. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in

women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103– e120.

22. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3): 304–377.
23. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İdrar Yolu Enfeksiyonları. *Enfeksiyon Hastalık ve Mikrobiyolojisi, Üçüncü Baskı İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri*. 2008;1487–1499.
24. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin*. 2014;28(1): 1–13.
25. Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infection: pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(6): 437–451.
26. Paduch DA. Viral lower urinary tract infections. *Curr Urol Rep*. 2007;8(4): 324–335.
27. Mercer F, Johnson PJ. *Trichomonas vaginalis*: pathogenesis, symbiont interactions, and host cell immune responses. *Trends Parasitol*. 2018;34(8): 683–693.
28. Onile O, Awobode H, Oladele V, Agunloye A, Anumudu C. Detection of urinary tract pathology in some *Schistosoma haematobium* infected Nigerian adults. *J Trop Med*. 2016;2016(1): 5405207.
29. Yılmaz D, Bayrak E, Mızrak M. İkinci basamak bir hastanede takip edilen üriner şistozomiazis olgusu. *Klimik Derg*. 2024;37(3): 208.
30. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *The Lancet*. 2020;395(10237): 1659–1668.
31. Szmulik M, Trzeźniewska-Ofiara Z, Mendrycka M, Woźniak-Kosek A. A novel approach to screening and managing the urinary tract infections suspected sample in the general human population. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:915288.
32. Zeng Z, Zhan J, Zhang K, Chen H, Cheng S. Global, regional, and national burden of urinary tract infections from 1990 to 2019: an analysis of the global burden of disease study 2019. *World J Urol*. 2022;40(3): 755–763.

33. Alqasim A, Abu Jaffal A, Alyousef AA. Prevalence of multidrug resistance and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase carriage of clinical uropathogenic escherichia coli isolates in riyyadh, saudi arabia. *Int J Microbiol.* 2018;2018(1):3026851.
34. Alpay Y, Aykin N, Korkmaz P, Gulduren HM, Caglan FC. Urinary tract infections in the geriatric patients. *Pak J Med Sci.* 2018;34(1): 67.
35. Nicolle LE. Update in adult urinary tract infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(6): 552–560.
36. Hernández-Hernández D, Padilla-Fernández B, Ortega-González MY, Castro-Díaz DM. Recurrent urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in adults. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2022;17(1): 1–12.
37. Tegegne KD, Wagaw GB, Gebeyehu NA, Yirdaw LT, Shewangashaw NE, Kassaw MW. Prevalence of urinary tract infections and risk factors among diabetic patients in Ethiopia, a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2023;18(1):e0278028.
38. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends Mol Med.* 2016;22(11): 946–957.
39. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(1): 1–7.
40. Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(10): 631–635.
41. Xu K, Wang Y, Jian Y, Chen T, Liu Q, Wang H, et al. Staphylococcus aureus ST1 promotes persistent urinary tract infection by highly expressing the urease. *Front Microbiol.* 2023;14:1101754.
42. Roddy K, Tobin EH, Leslie SW, Rathish B. Genitourinary tuberculosis. StatPearls Publishing. 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557558> of subordinate document. Accessed 10 Oct 2025.
43. Govindarajan DK, Kandaswamy K. Virulence factors of uropathogens and their role in host pathogen interactions. *Cell Surf.* 2022;8:100075.
44. Jacobsen SM, Shirtliff ME. Proteus mirabilis biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Virulence* 2011;2(5): 460-465.

45. Amankwah S, Abdella K, Kassa T. Bacterial biofilm destruction: A focused review on the recent use of phage-based strategies with other antibiofilm agents. *Nanotechnol Sci Appl*. 2021;161–77.
46. Van Buul LW, Vreeken HL, Bradley SF, Crnich CJ, Drinka PJ, Geerlings SE, et al. The development of a decision tool for the empiric treatment of suspected urinary tract infection in frail older adults: a Delphi consensus procedure. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(9): 757–764.
47. Subashchandrabose S, Mobley HLT. Virulence and fitness determinants of uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. 2015;3(4): 235-261.
48. Argemi X, Hansmann Y, Prola K, Prévost G. Coagulase-negative staphylococci pathogenomics. *International journal of molecular sciences*, 2019;20(5): 1215.
49. Schroll C, Barken KB, Krogfelt KA, Struve C. Role of type 1 and type 3 fimbriae in *Klebsiella pneumoniae* biofilm formation. *BMC Microbiol*. 2010;10(1): 179.
50. Singh KV, Nallapareddy SR, Murray BE. Importance of the *ebp* (endocarditis and biofilm-associated pilus) locus in the pathogenesis of *Enterococcus faecalis* ascending urinary tract infection. *J Infect Dis*. 2007;195(11): 1671–1677.
51. Spaulding CN, Hultgren SJ. Adhesive pili in UTI pathogenesis and drug development. *Pathogens*. 2016;5(1): 30.
52. Yuan F, Huang Z, Yang T, Wang G, Li P, Yang B, et al. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* in catheter-associated urinary tract infections. *Urol Int*. 2021;105(5–6): 354–361.
53. Hou Y, Lv Z, Hu Q, Zhu A, Niu H. The immune mechanisms of the urinary tract against infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15: 1540149.
54. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol*. 2017;8: 1566.
55. Bradshaw CS, Morton AN, Garland SM, Morris MB, Moss LM, Fairley CK. Higher-risk behavioral practices associated with bacterial vaginosis compared with vaginal candidiasis. *Obstet Gynecol*. 2005;106(1): 105–114.
56. Fischer H, Lutay N, Ragnarsdottir B, Yadav M, Jönsson K, Urbano A, et al. Pathogen specific, IRF3-dependent signaling and innate resistance to human kidney infection. *PLoS Pathog*. 2010;6(9):e1001109.

57. Lundstedt AC, McCarthy S, Gustafsson MC, Godaly G, Jodal U, Karpman D, et al. A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis. *PloS One*. 2007;2(9):e825.
58. Raffi HS, Bates JM, Flournoy DJ, Kumar S. Tamm-Horsfall protein facilitates catheter associated urinary tract infection. *BMC Res Notes*. 2012;5(1): 532.
59. Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5):10–1128.
60. Limpawattana P, Phungoen P, Mitsungnern T, Laosuangkoon W, Tansangworn N. Atypical presentations of older adults at the emergency department and associated factors. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;62: 97–102.
61. Linsenmeyer T, Bodner D, Creasey G, Green B, Groah S, Joseph A, et al. Bladder management for adults with spinal cord injury: a clinical practice guideline for health-care providers. *J Spinal Cord Med*. 2006;29(5): 527–573.
62. Stamm W. Criteria for the diagnosis of urinary tract infection and for the assessment of therapeutic effectiveness. *Infection*. 1992;20(3): 151–154.
63. Stamm W, Wagner KF, Amsel R, Alexander ER, Turck M, Counts GW, et al. Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med*. 1980;303(8): 409–415.
64. Öncel S. Nötropenik ateş ve laboratuvar. *Acta Medica Nicomedia*. 2022;5(2): 85–88.
65. Cheng B, Zaman M, Cox W. Correlation of pyuria and bacteriuria in acute care. *Am J Med*. 2022;135(9): e353–e358.
66. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8): 1150-1158.
67. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4): 240–250.
68. Johnson CC. Definitions, classification, and clinical presentation of urinary tract infections. *Med Clin North Am*. 1991;75(2): 241–252.
69. Tapsall JW, Bfl SM, Taylor PC, Smith DD. Relevance of “significant bacteriuria” to aetiology and diagnosis of urinary-tract infection. *Lancet*. 1975;2(7936): 637-639.

70. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*. 2002;22;287(20):2701–2710.
71. Xu R, Deebel N, Casals R, Dutta R, Mirzazadeh M. A new gold rush: a review of current and developing diagnostic tools for urinary tract infections. *Diagnostics*. 2021;11(3): 479.
72. Holm A, Aabenhuis R. Urine sampling techniques in symptomatic primary-care patients: a diagnostic accuracy review. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1): 72.
73. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8): 1150–1158.
74. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary tract infection. *Ann Intern Med*. 2017;160(7): 49-64.
75. Schmiemann G, Kranz J, Mandraka F, Schubert S, Wagenlehner F, Gágyor I. The diagnosis, treatment, and prevention of recurrent urinary tract infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(11): 373-382
76. Wang S, Zhao S, Jin S, Ye T, Xinling P. Sepsis risk in diabetic patients with urinary tract infection. *Plos One*. 2024;19(5):e0303557.
77. McAteer J, Tamma PD. Diagnosing and managing urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2024;38(2): 361–380.
78. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Marra M, Zummo S, Biondo C. Urinary tract infections: the current scenario and future prospects. *Pathogens*. 2023;12(4): 623.
79. Smith AD, Nikolaidis P, Khatri G, Chong ST, De Leon AD, Ganeshan D, et al. ACR Appropriateness Criteria acute pyelonephritis: 2022 update. *J Am Coll Radiol*. 2022;19(11): 224–239.
80. Tamburrini S, Lugarà M, Iannuzzi M, Cesaro E, De Simone F, Del Biondo D, et al. Pyonephrosis ultrasound and computed tomography features: a pictorial review. *Diagnostics*. 2021;11(2): 331.
81. Zulfiqar M, Ubilla CV, Nicola R, Menias CO. Imaging of renal infections and inflammatory disease. *Radiol Clin*. 2020;58(5): 909–923.

82. Andrews S, Brooks P, Hanbury D, King C, Prendergast C, Boustead G, et al. Ultrasonography and abdominal radiography versus intravenous urography in investigation of urinary tract infection in men: prospective incident cohort study. *BMJ*. 2002;324(7335): 454.
83. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12): 653–660.
84. Trautner BW, Cortes-Penfield NW, Gupta K, Hirsch EB, Horstman M, Moran GJ. Complicated Urinary Tract Infections (cUTI): Clinical Guidelines for Treatment and Management. Infectious Diseases Society of America. 2025. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/complicated-urinary-tract-infections/> of subordinate document. Accessed 10 Oct 2025.
85. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103–e120.
86. Brosh-Nissimov T, Navon-Venezia S, Keller N, Amit S. Risk analysis of antimicrobial resistance in outpatient urinary tract infections of young healthy adults. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(2): 499–502.
87. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9): 2456–2464.
88. Singh N, Gandhi S, McArthur E, Moist L, Jain AK, Liu AR, et al. Kidney function and the use of nitrofurantoin to treat urinary tract infections in older women. *Cmaj*. 2015;187(9): 648–656.
89. Arredondo-García JL, Figueroa-Damián R, Rosas A, Jáuregui A, Corral M, Costa A, et al. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(4): 840–843.
90. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T, et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(3):897–900.

91. Aykan ŞB, Çiftci İH. Türkiye’de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: Bir meta-analiz. *Mikrobiyol Bul.* 2013;47(4): 603–618.
92. Eroğlu A, Alaşehir E. Türkiye’de toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında tedavi uygulamalarının ve antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi ve literatür eşliğinde gözden geçirilmesi. *J Urol Surg.* 2020;7(2): 114-119.
93. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9): 1862–1877.
94. Kaye KS, Santerre Henriksen A, Sommer M, Frimodt-Møller N. Safety and tolerability of pivmecillinam during more than four decades of clinical experience: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2025;80(2): 280–299.
95. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO- SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22(2) :49–52.
96. Wagenlehner F, Perry CR, Hooton TM, Scangarella-Oman NE, Millns H, Powell M, et al. Oral gepotidacin versus nitrofurantoin in patients with uncomplicated urinary tract infection (EAGLE-2 and EAGLE-3): two randomised, controlled, double-blind, double-dummy, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet.* 2024;403(10428): 741–755.
97. Dunne MW, Aronin SI, Das AF, Akinapelli K, Zelasky MT, Puttagunta S, et al. Sulopenem or ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women: a phase 3, randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2023;76(1): 66–77.
98. Ansaldi Y, Martinez de Tejada Weber B. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(10): 1249–1253.
99. Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Infect Chemother.* 2018;50(1): 67-100.
100. Klimberg I, Shockey G, Ellison H, Fuller-Jonap F, Colgan R, Song J, et al. Time to symptom relief for uncomplicated urinary tract infection treated with extended-release ciprofloxacin: a prospective, open-label, uncontrolled primary care study. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(8): 1241–1250.

101. Yen DHT, Hu SC, Tsai J, Kao WF, Chern CH, Wang LM, et al. Renal abscess: early diagnosis and treatment. *Am J Emerg Med.* 1999;17(2): 192–197.
102. Ward G, Jordan RC, Severance HW. Treatment of pyelonephritis in an observation unit. *Ann Emerg Med.* 1991;20(3): 258–261.
103. Nelson Z, Aslan AT, Beahm NP, Blyth M, Cappiello M, Casaus D, et al. Guidelines for the prevention, diagnosis, and management of urinary tract infections in pediatrics and adults: a WikiGuidelines Group consensus statement. *JAMA Netw Open.* 2024;7(11):e2444495–e2444495.
104. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology.* 2008;71(1): 17–22.
105. Naseer S, Weinstein EA, Rubin DB, Suvarna K, Wei X, Higgins K, et al. US Food and Drug Administration (FDA): benefit-risk considerations for cefiderocol. *Clin Infect Dis.* 2021;72(12):e1103–e1111.
106. Bilinskaya A, Linder KE, Kuti JL. Plazomicin: an intravenous aminoglycoside antibacterial for the treatment of complicated urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(8): 705–720.
107. Antonio MEE, Cassandra BGC, Emiliano RJD, Guadalupe OLM, Lilian REA, Teresa TGM, et al. Treatment of asymptomatic bacteriuria in the first 2 months after kidney transplant: a controlled clinical trial. *Transpl Infect Dis.* 2022;24(6):e13934.
108. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68(10):e83-e110.
109. Luu T, Albarillo FS. Asymptomatic bacteriuria: prevalence, diagnosis, management, and current antimicrobial stewardship implementations. *Am J Med.* 2022;135(8):e236–e244.
110. Sheppard M, Ibiebele I, Nippita T, Morris J. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2023;63(5): 696–701.

111. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama*. 2019;322(12): 1188–1194.
112. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):e83-e110.
113. Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD, Newman CA. *Candida* urinary tract infections—diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(6): 452–456.
114. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1–e50.
115. Williams G, Stothart CI, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11(11):CD001321
116. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther*. 2008;30(3): 453–468.
117. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38: 36–41.
118. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(7): 420-427.
119. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3): 268–281.
120. Kayış U. Antimikrobiyal direnç mekanizmaları. *Aydın Sağlık Derg*. 2019;5(1): 1–12.
121. Blondeau JM. Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(2): 73–78.
122. Pikiş A, Donkersloot JA, Rodriguez WJ, Keith JM. A conservative amino acid mutation in the chromosome-encoded dihydrofolate reductase confers trimethoprim resistance in *streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1998;178(3): 700–706.

123. Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH. Gram-negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları: Son gelişmeler ve Türkiye sonuçları. *Flora*. 2000;5(3): 168–178.
124. Pontikis K, Karaikos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(1): 52–59.
125. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3): 969–976.
126. Akalın H. Karbapenem dirençli enterobacteriaceae enfeksiyonlarının tedavisi. *Turk Klin Infect Dis-Spec Top*. 2023;16(1): 45–60.
127. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4): 657–686.
128. Thai QK, Bös F, Pleiss J. The Lactamase Engineering Database: a critical survey of TEM sequences in public databases. *BMC Genomics*. 2009;10(1): 390.
129. Galleni M, Lamotte-Brasseur J, Rossolini GM, Spencer J, Dideberg O, Frère JM, et al. Standard numbering scheme for class B  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(3): 660–663.
130. Hanson ND, Sanders CC. Regulation of inducible AmpC beta-lactamase expression among Enterobacteriaceae. *Curr Pharm Des*. 1999;5(11): 881–894.
131. Doi Y, Park YS, Rivera JI, Adams-Haduch JM, Hingwe A, Sordillo EM, et al. Community-associated extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2013;56(5): 641–648.
132. Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect*. 2003;47(4): 273–295.
133. Jacoby GA, Muñoz-Price LS. The new  $\beta$ -lactamases. *N Engl J Med*. 2005;352(4):380–391.
134. Bush K, Macielag MJ. New  $\beta$ -lactam antibiotics and  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Expert Opin Ther Pat*. 2010;20(10): 1277-1293.

135. Nordmann P, Ronco E, Naas T, Duport C, Michel-Briand Y, Labia R. Characterization of a novel extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(5): 962–969.
136. Koksall E, Tulek N, Sonmezer MC, Temocin F, Bulut C, Hatipoglu C, et al. Investigation of risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Investig Clin Urol.* 2019;60(1): 46–53.
137. Rogers TR, Verweij PE, Castanheira M, Dannaoui E, White PL, Arendrup MC, et al. Molecular mechanisms of acquired antifungal drug resistance in principal fungal pathogens and EUCAST guidance for their laboratory detection and clinical implications. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(8): 2053–2073.
138. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care–associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137(10): 791–797.
139. Gülenç N, Avcı M, Mermut G, Havuk A, Arı A, Ayten S. Toplum kaynaklı komplike ve komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *İzmir Eğitim ve Araştır Hastan Tıp Derg.* 2013;17(3): 135–141.
140. Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(8): 1363–1369.
141. Korkmazer R, Kayaaslan B, Kaya-Kalem A, Oktay Z, Eser F, Hasanoğlu İ, et al. Causative microorganisms in community-acquired urinary tract infections and risk factors for the development of infection with Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing species. *Infect Dis Clin Microbiol.* 2024;6(2): 112.
142. Arslan H, Azap ÖK, Ergönül Ö, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(5): 914–918.
143. Şencan İ, Karabay O, Altay FA, Yildiz SS, Şimşek H, Gözükara MG, et al. Multidrug resistance in pathogens of community-acquired urinary tract infections in Turkey: a multicentre prospective observational study. *Turk J Med Sci.* 2023;53(3): 780–790.
144. Guclu E, Halis F, Kose E, Ogutlu A, Karabay O. Risk factors of multidrug-resistant bacteria in community-acquired urinary tract infections. *Afr Health Sci.* 2021;21(1):214–219.

145. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, Montero M, Salvadó M, Grau S, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect.* 2012;64(5): 478–483.
146. Chen LF, Chiu CT, Lo JY, Tsai SY, Weng LC, Anderson DJ, et al. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility pattern of hospitalised patients with community-acquired urinary tract infections at a regional hospital in Taiwan. *Healthc Infect.* 2014;19(1): 20–25.
147. Broughton E, Bektas M, Colosia A, Kuper K, Fernandez MM, Al-Taie A, Kotb R. A systematic literature review of the epidemiology of complicated urinary tract infection. *Infect Dis Ther.* 2025;14(6): 1157-1181.
148. Uluğ M, Gül İ. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan yaşlı hastalarda idrar kültürü sonuçlarının ve ampirik antibiyotik tedavisi yaklaşımının irdelenmesi. *Klimik Derg.* 2012;25(2): 71-76.
149. Gözüküçük R, Çakıroğlu B, Nas Y. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu etkeni olarak saptanan *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. *JAREM.* 2012;2(3): 101–103.
150. Fauci AS, Touchette NA, Folkers GK. Emerging infectious diseases: a 10-year perspective from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Int J Risk Saf Med.* 2005;17(3–4): 157–167.
151. Liu J, Ren J, Gao X, Zhang C, Deng G, Li J, et al. A causal relationship between educational attainment and risk of infectious diseases: A Mendelian randomisation study. *J Glob Health.* 2024;14: 04089.
152. Ahmadi Z, Shamsi M, Roozbahani N, Moradzadeh R. The effect of educational intervention program on promoting preventive behaviors of urinary tract infection in girls: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2020;20(1): 79.
153. Ayhan M, Kaya Kalem A, Hasanoğlu İ, Kayaaslan B, Güner R. Evaluation of urinary tract infections and causative agents in geriatric patients. *Turk Bull Hyg Exp Biol.* 2022;79(1): 115–122.
154. Bian C, Zhu Y, Fang X, Ding R, Hu X, Lu J, et al. Risk factors and economic burden for community-acquired multidrug-resistant organism-associated urinary tract infections: A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(21):e38248.

155. Kayalı S. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel üropatojenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2022;36(3): 83–91.
156. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335(7): 468–474.
157. Nicolle LE, Harding GK, Preiksaitis J, Ronald AR. The association of urinary tract infection with sexual intercourse. *J Infect Dis.* 1982;146(5): 579–583.
158. Al-Daghistani HI, Abdel-Dayem M. Diagnostic value of various urine tests in the Jordanian population with urinary tract infection. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(10): 1048–1051
159. Öztürk A, Gınıs Z, Hancı T, Yıldız Z, Taşlıpınar MY, Uçar F, et al. Evaluation of diagnostic performance of routine automated urinalysis and association between urinary tract infection and leukocytosis. *Acta Medica.* 2015;46(1): 42–47.
160. Karacaer Z, Filiz M, Yalçı A, Artuk C, Avcı İY. Toplumdan kazanılmış komplike üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik antibiyotik tedavilerinin değerlendirilmesi. *J Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2020;73(1): 36-41.
161. Dağlar D, Demirbakan H, Yıldırım Ç, Öztürk F, Özcan A, Sipen N, et al. Microorganisms isolated from urine samples and their antimicrobial susceptibilities. 2005;35(3): 189-194.
162. Sundvall PD, Ulleryd P, Gunnarsson RK. Urine culture doubtful in determining etiology of diffuse symptoms among elderly individuals: a cross-sectional study of 32 nursing homes. *BMC Fam Pract.* 2011;12(1): 36.
163. Trinchera M, Midiri A, Mancuso G, Lagrotteria MA, De Ani CA, Biondo C. A four-year study of antibiotic resistance, prevalence and biofilm-forming ability of uropathogens isolated from community-and hospital-acquired urinary tract infections in southern Italy. *Pathogens.* 2025;14(1): 59.
164. Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, et al. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary? *Clin Infect Dis.* 2003;37(8): 1127–1130.
165. Oh WS, Kim YS, Yeom JS, Choi HK, Kwak YG, Jun JB, et al. Developing a model to estimate the probability of bacteremia in women with community-onset febrile urinary tract infection. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(11): 1222–1229.

166. Madrazo M, López-Cruz I, Piles L, Artero S, Alberola J, Aguilera JA, et al. Risk factors for bacteremia and its clinical impact on complicated community-acquired urinary tract infection. *Microorganisms*. 2023;11(8):1995.
167. Llor C, Mallecot YH, Moragas A, Troncoso-Mariño A, Bjerrum L, Villmones HC. New paradigms on antibiotic recommendations for community-acquired infections in Spain. *Aten Primaria*. 2023;55(8): 102648.
168. Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(8): 1363–1369.
169. Aytaç Ö, Mumcuoğlu İ, Çetin F, Aksoy A, Aksu N. Erişkin hastalarda toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllara göre değişimi (2010-2014). *Türk Hij ve Deney Biyol Derg*. 2015;72(4): 273–280.
170. Şencan İ, Karabay O, Altay FA, Yıldız SS, Şimşek H, Gözükara MG, et al. Multidrug resistance in pathogens of community-acquired urinary tract infections in Turkey: a multicentre prospective observational study. *Turk J Med Sci*. 2023;53(3): 780–790.
171. Eroğlu A, Alaşehir E. Türkiye’de toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında tedavi uygulamalarının ve antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi ve literatür eşliğinde gözden geçirilmesi. *J Urol Surg*. 2020;7(2): 114-119.
172. Öner SZ, Kaleli İ, Demir M, Çalışkan A, Mete E, Şenol H, et al. İdrar kültüründen izole edilen hastane ve toplum kökenli *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal direnç paternleri. *ANKEM Derg*. 2024;38(3): 96–103.
173. Fernández-García S, Moragas Moreno A, Giner-Soriano M, Morros R, Ouchi D, García-Sangenís A, et al. Urinary tract infections in men in primary care in Catalonia, Spain. *Antibiotics*. 2023;12(11): 1611.
174. Ergin ÖY, Bayram ED, Uzun B, Güngör S, Demirdal T. İdrar kültürlerinden izole edilen *Enterococcus* türleri ve antibiyotik dirençleri. *Ankem Derg*. 2013;27(4): 173–178.
175. Terek E. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi. *Ege Tıp Derg*. 2013;52(3): 136–140.

176. Calbo E, Romaní V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(4): 780–783.
177. Zhou Y ling, Long B li, Liu HL, Wu J, Xia H. Risk factors and drug resistance of adult community-onset urinary tract infections caused by *Escherichia coli*-producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in the Chongqing region, China: a retrospective case–control study. *BMJ Open.* 2024;14(10):e090665.
178. Gülcan A, Aslantürk A, Gülcan E. İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılık durumları. *Abant Med J.* 2012;1(3): 129–135.
179. Coşkun B. Evaluation of community-acquired lower urinary tract infections. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2022;75(3): 388–393.
180. Almomani BA, Hayajneh WA, Ayoub AM, Ababneh MA, Al Momani MA. Clinical patterns, epidemiology and risk factors of community-acquired urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase producers: a prospective hospital case-control study. *Infection.* 2018;46(4): 495–501.
181. Guclu E, Halis F, Kose E, Ogutlu A, Karabay O. Risk factors of multidrug-resistant bacteria in community-acquired urinary tract infections. *Afr Health Sci.* 2021;21(1):214–219.
182. Malcolm W, Fletcher E, Kavanagh K, Deshpande A, Wiuff C, Marwick C, et al. Risk factors for resistance and MDR in community urine isolates: population-level analysis using the NHS Scotland Infection Intelligence Platform. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1): 223–230.
183. Şencan İ, Karabay O, Altay FA, Yildiz SS, Şimşek H, Gözükara MG, et al. Multidrug resistance in pathogens of community-acquired urinary tract infections in Turkey: a multicentre prospective observational study. *Turk J Med Sci.* 2023;53(3): 780–790.
184. Dias Neto JA, Martins ACP, Silva LDMD, Tiraboschi RB, Domingos ALA, Cologna AJ, Tucci JrS. Community acquired urinary tract infection: etiology and bacterial susceptibility. *Acta Cirurgica Brasileira,* 2003;18: 33-36.
185. Delory T, Le Bel J, Lariven S, Peiffer-Smadja N, Lescure FX, Bouvet E, Jeanmougin P, Tubach F, Boëlle PY. Computerized decision support system (CDSS) use for surveillance of antimicrobial resistance in urinary tract infections in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(2): 524-530.

186. Gimenez-Perez M, Hernandez S, Padullas A, Boix-Palop L, Grau S, Badia JM, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program indicator on the appropriateness of the empiric antibiotic treatment of urinary source Escherichia coli bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2024;64(2): 107202.
187. Aryee A, Rockenschaub P, Robson J, Priebe M, Ahmed Z, Fhogartaigh CN, Ball D, Hayward A, Shallcross L. Hospital admission after primary care consultation for community-onset lower urinary tract infection: a cohort study of risks and predictors using linked data. *Br J Gen Pract*. 2023;73(734): e694-e701.
188. Gharbi M, Drysdale JH, Lishman H, Goudie R, Molokhia M, Johnson AP, Holmes AH, Aylin P. Antibiotic management of urinary tract infection in elderly patients in primary care and its association with bloodstream infections and all cause mortality: population based cohort study. *BMJ*. 2019;364:l525.
189. Bryan CS, Reynolds KL. Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome. *J Urol*. 1984;132(3): 494–497.
190. Chen LF, Chiu CT, Lo JY, Tsai SY, Weng LC, Anderson DJ, et al. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility pattern of hospitalised patients with community-acquired urinary tract infections at a regional hospital in Taiwan. *Healthc Infect*. 2014;19(1): 20–25.
191. Horcajada J, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Benito N, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(10): 962–968.

## **8. EKLER**

### **Ek-1: Etik Kurul Onayı**

### **Ek-2: Olgu Rapor Formu**

•ADI SOYADI :

•CİNSİYET :

•YAŞ :

•SEKSÜEL AKTİVİTE: (Son 6 hafta içinde): O VAR O YOK

•KRONİK HASTALIK :

-DİYABET - HİPERTANSİYON -KANSER - ROMATOLOJİK HASTALIK -DİĞER( BELİRTİNİZ)

•EĞİTİM DÜZEYİ :

- OKURYAZAR DEĞİL -İLKOKUL ORTAKUL -LİSE -ÜNİVERSİTE

•KOMPLİKE EDİCİ ÖYKÜ :

-KONJENİTAL ANOMALİ

- MALİGNİTE :

- OBSTRÜKSİYON YAPAN KİTLE (TAŞ, TÜMÖR, PROSTAT HİPERPLAZİSİ ) :

- ÜROLOJİK GİRİŞİM: O VAR O YOK

- ÜRİNER KATETERİZASYON (TEMİZ ARALIKLI KATETERİZASYON, DAİMİ SONDA) O VAR O YOK

- Diğer :

•SON 3 AYDA HASTANEYE YATIŞ ÖYKÜSÜ : O VAR O YOK

•SON 3 AYDA ANTİBİYOTİK KULLANIM ÖYKÜSÜ: O VAR O YOK

•SEMPTOMLAR:

Genital akıntı: Cinsel ilişki sırasında ağrı: İdrar yaparken yanma:

Bel ağrısı /Yan ağrısı: Kasık ağrısı: Ateş/Üşüme titreme: İdrarda kan görme:

Sık idrara çıkma: Yeni başlayan idrar tutamama: Bulantı kusma:

Diğer:

•TANI : O SİSTİT O PYELOENEFRİT:

•TEDAVİ : KULLANILAN ANTİBİYOTİK: SÜRESİ:

•TAM İDRAR TETKİKİ : LÖKOSİT: ERİTROSİT: NİTRİT :

•İDRAR KÜLTÜR SONUCU :

•SEPSİS: O EVET O HAYIR

•YATIŞ: O EVET O HAYIR