



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**ÜROLOJİ SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA 6 YILLIK
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ TRENDİ VE KULLANILAN
ANTİBAKTERİYEL İLAÇ TRENDİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Muhammet ÇİÇEK
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Eylül, 2022



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**ÜROLOJİ SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA 6 YILLIK
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ TRENDİ VE KULLANILAN
ANTİBAKTERİYEL İLAÇ TRENDİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Muhammet ÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet TAHRA

İSTANBUL

Eylül, 2022

İmza Sayfası

Dr. Muhammet ÇİÇEK tarafından hazırlanan “Üroloji servisinde yatan hastalarda 6 yıllık antimikrobiyal direnç trendi ve kullanılan antibakteriyel ilaç trendi ile karşılaştırılması” başlıklı bu yüksek lisans/doktora tezi, Üroloji Anabilim Dalında hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet TAHRA

.....

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman
Yalçın Şehir Hastanesi

Üyeler:

Prof. Dr. Asif YILDIRIM

.....

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman
Yalçın Şehir Hastanesi

Prof. Dr. Metin İshak ÖZTÜRK

.....

Kurumu: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı

Tez Savunma Tarihi: 14/09/2022

Bildirim

Hazırladığım tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt ederim.

Dr. Muhammet Çiçek

Danışmanlığını yaptığım işbu tezin tamamen öğrencinin çalışması olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığını taahhüt ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet TAHRA

Yazar Bildirimi

“Üroloji Servisinde Yatan Hastalarda 6 Yıllık Antimikrobiyal Direnç Trendi ve Kullanılan Antibakteriyel İlaç Trendi İle Karşılaştırılması” isimli uzmanlık tezinde Dr. Muhammet Çiçek

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2022

Dr. Muhammet ÇİÇEK

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu projenin hazırlanmasında, datanın elde edilmesi ve değerlendirilmesinde Dr. Ahmet TAHRA, Dr. Burak TÜFEKÇİ, Dr. Elbrus FEHRUZLU, Dr. Muhammet KÖSE; verilerin analizinde Dr. Hülya ÇAŞKURLU; çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi ve son halinin yazılması konusunda Prof. Dr. Asif YILDIRIM ve Dr. Ahmet TAHRA ek katkı sağlamıştır. Her birine teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Muhammet ÇİÇEK



Varlığı, yol göstericiliği, her daim altında güvende hissettiğimiz gölgesiyle bizleri memleketimizin en şanslı asistan hekimleri olarak hissettiren, paylaşmayı, ekip olmayı, birlikte iş başarabilme duygusunu bizlere nakış işler gibi öğreten saygıdeğer hocam Prof. Dr. Asif YILDIRIM hocama;

Güçlü karakteri, keskin muhakeme kabiliyeti ve kendisinden bize miras kalan çalışma ve iş disiplini vasıflarını bir ömür koruyacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Turhan ÇAŞKURLU'ya;

Kitaplarda bulunmayacak cerrahi prensipleri öğrendiğimiz yetenekli ve usta hocam Prof. Dr. Ramazan Gökhan ATIŞ'a, kendisiyle çalışmış olmaktan onur duyduğum, mesleki ve insani başarıda bizler için idol olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mesrur Selçuk SILAY'a, kıymetli hocam Prof. Dr. Bülent EROL'a;

Cerrahi kabiliyetine ve beyefendi kişiliğine hep gıpta ettiğim bu tezin yazılması süresince baştan sona bana destek veren kıymetli abim, hocam Dr. Öğr. Üyesi Ahmet TAHRA'ya, yetişmemde büyük emeği olan, en temel şeyleri öğrendiğim, en acemi zamanlarımda yanımda olup akademik ve cerrahi olarak yetişmeme büyük katkı sunan kıymetli abim, sevgili hocam Doç.Dr. Mehmet Çağlar ÇAKICI'ya, her biri benim için ayrı birer örneklik vesikası olan güzel anılar biriktirdiğim uzman abilerim Doç. Dr. Turgay TURAN, Dr. Öğretim Üyesi Meftun ÇULPAN, Op. Dr. Özgür ARIKAN, Op. Dr. Özgür Efiloğlu, Doç. Dr. Yavuz Onur DANACIOĞLU, Op. Dr. Taha UÇAR, Op. Dr. Hüseyin Özgür KAZAN, Op. Dr. Kenan TOPRAK ve Op. Dr. Ferhat KESER'e;

Engin cerrahi bilgileri ve hayat tecrübeleriyle her daim yanımızda olan kıymetli büyüklerim Op. Dr. Ömer Faruk MEMİŞ'e, Op. Dr. Osman Fatih URAL'a, Op. Dr. Ziya ÜNLÜSOY'a, Op. Dr. Erol PELTEKOĞLU'na, Op. Dr. Utku SARI'ya;

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum arkadaşlarım, Dr. Mustafa Kaan AKALIN'a, Dr. Ayberk İPLİKÇİ'ye, Dr. Bekir DEMİRTAŞ'a, Dr. İlkin HAMİDZADA'ya, Dr. Muhammed Enes BULUT'a, Dr. Ümit Furkan SOMUN'a

Bu tezin hazırlanmasında emeği geçen Doç. Dr. Hülya ÇAŞKURLU'ya, çabalarım omuz veren asistan kardeşlerim Dr. Burak TÜFEKÇİ'ye, Dr. Elbrus FEHRUZLU'ya ve Dr. Muhammet KÖSE'ye;

Göztepe Üroloji camiasının kıymetli isimleri Mehmet BİLİCİ, Ruşen ÇELİKOĞLU, Ferdi KALYONCU, Alper UÇAR ve Merve YEĞİN başta olmak

Teşekkür

üzere tüm servis, ameliyathane, poliklinik hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin yazılması sürecinde kendi yoğun sorumluluklarına ve iş yüküne rağmen benden desteğini esirgemeyen, her daim yanımda bulduğum çiçeği burnunda uzman, sevgili eşim Dr. Hacer ÇİÇEK'e;

Tüm bu süreçte bizi yalnız bırakmayan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime, oyun oynama isteklerini zaman zaman reddetmek zorunda kaldığım biricik evladım Zahid'e bir kucak dolusu teşekkür ederim.

Dr. Muhammet ÇİÇEK



Özet

ÜROLOJİ SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA 6 YILLIK ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ TRENDİ VE KULLANILAN ANTİBAKTERİYEL İLAÇ TRENDİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) üroloji pratiğinde sık karşılaşılan hastalıkların başında yer almaktadır. Patojen mikroorganizmalarda gözlenen artmış antibakteriyel direnç sağlık sistemi için stratejik bir problem oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı üriner sistem patojenlerinde yıllara göre değişen antibiyotik direnç oranlarını ortaya koyarak direnç gelişimi ile kullanılan toplam yıllık antibakteriyel ilaç miktarlarının değişimi arasındaki ilişkiyi incelemektir. Antimikrobiyal ilaç direnç oranlarının hastaya ait değişkenler ile ilişkisinin belirlenmesi (kateter varlığı, anatomik ve fonksiyonel bozukluklar, hastanede yatış ve üreme sayısı, daha önce kullanılan antibakteriyel ilaç varlığı vb.) bu çalışmanın ikincil amacıdır.

Yöntem: Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihleri arasında üroloji kliniğinde yatarak antibiyotik tedavisi almış olan ve idrar veya kan kültüründe bakteri üremesi gösterilen, 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları veri kayıt sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait demografik değişkenler, kateter veya yabancı cisim varlığı, üriner sistemde anatomik ya da fonksiyonel bozukluk varlığı, taş hastalığı, hastanede yatış süresi, önceki kültürlerde olan üreme ve geçmiş antibiyotik kullanımı bilgileri, antibiyogramda yer alan direnç bilgisi kaydedildi. Hastane eczanesi veri kayıt sisteminden Üroloji Kliniğinde yıllık kullanılan antibiyotik miktarları her ilaç için taranarak yıllık olarak kaydedildi. Elde edilen ilaç direncine ilişkin trendler ile antibiyotik kullanım trendi karşılaştırıldı.

Bulgular: İdrar kültüründe en sık izole edilen etken *E. coli* ikinci en sık etken *Enterococcus* suşları olurken, kan kültüründe ise en sık *E. coli*, ikinci en sık etken *Klebsiella* suşlarıydı. Gram pozitif etkenlerde ampicilin direnci ve gram negatif etkenlerde meropenem direnci ilgili yılın ilaç sarfiyatı ve ilacı kullanan hasta sayısı ile paralellik göstermekteydi.

Meropenem direnci ortalama %5,9 olarak hesaplandı. Meropenem direnç trendi ile toplam ilaç sarfiyatı artış eğilimindeydi. Gram negatif etkenlerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) ve çoklu ilaç direnci (MDR) pozitifliği için önceki antibiyotik kullanımı risk faktörü olarak bulundu. ($p=0,006$ ve $p=0,002$). Taş hastalığı yokluğu ESBL+ üreme için tek değişkenli analizde anlamlı bir risk faktörü olarak görülse de çok değişkenli analizde anlamlı bulunmadı. MDR pozitifliği için taş hastalığı yokluğu anlamlı bir risk faktörü olarak bulundu ($p=0,025$). Gram pozitif etkenlerde sigara kullanmış olmak ($p=0,027$), üriner sistem fonksiyonel bozukluğu ($p=0,03$), son bir yılda internasyon öyküsü ($p=0,021$) ve son bir yılda antibiyotik kullanımı ($p=0,033$) ampicilin direnci için risk faktörleriydi. Taş hastalığı yokluğu ampicilin direnci için risk faktörü olarak bulundu ($p=0,024$). Ancak çok değişkenli analizde bu faktörlerin hiçbirisinin ampicilin direncine anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

Sonuç: Üroloji yatan hasta grubunda ÜSE uygun ve etkin bir antimikrobiyal yönetim gerektirmektedir. İlaç kullanımına ilişkin dönemsel değişiklikler antimikrobiyal direnç gelişimine etki etmektedir. Yaş, anatomik ya da fonksiyonel bozukluk varlığı ve önceki internasyon ve girişim öyküsü gibi değişkenlerin farklı direnç paternleri üzerine anlamlı etkileri gösterilmiştir. Uygun antimikrobiyal yönetim için cerrahi profilaksi, ampirik tedavi seçimi gibi klinisyenlerin aldığı kararlar akılcı yönetim ilkeleri uyarınca gözden geçirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik direnci, üriner sistem enfeksiyonu, hastane enfeksiyonu

Abstract

6-YEAR ANTIMICROBIAL RESISTANCE TRENDS AND COMPARISON WITH THE TRENDS OF ANTIBACTERIAL DRUGS USED IN PATIENTS IN THE UROLOGY INPATIENT SERVICE

Objective: Urinary tract infections (UTI) are among the most common diseases in urology practice. Increasing antibacterial resistance in uropathogens is a strategic problem for the healthcare system. The aim of this study is to evaluate the relationship between the development of antibiotic resistance and the change in the total annual amount of antibacterial drugs used for urinary tract pathogens by revealing the antibiotic resistance rates that change over the years. To determine the relationship between antimicrobial drug resistance rates and patient-related variables (presence of indwelling catheter, anatomical and functional anomalies, number of hospitalizations and culture positivity, existence of previously used antibacterial drug, etc.) is the secondary aim.

Methods: Patients over the age of 18, who had positive urine or blood culture test and received antibiotic treatment in the urology inpatient clinic between January 2015 and December 2020 were included in the study. Patients charts were reviewed retrospectively by hospital record system. Patient demographics, presence of indwelling catheter or foreign body, presence anatomical or functional anomalies in the urinary system and urolithiasis, length of hospital stay, history of culture positivity, previous antibiotic usage and the resistance in cumulative antibiogram were recorded. The amount of antibiotics usage for each drug in the Urology Clinic reviewed with the hospital pharmacy data recording system was scanned and recorded annually. The trends in drug resistance were compared with the trend of antibiotic use.

Results: *E. coli* was the most common and the *Enterococci* second common isolated pathogens in urine culture (33,9% vs. 21,7%), *E. coli* was the most common and the *Klebsiella spp.* were the second most common pathogens in blood culture (4%1 vs. 16,7%). Ampicillin resistance in gram-positive agents and meropenem resistance in gram-negative agents were similar in

the trends with the drug consumption of the relevant year and the number of patients with drug consumption. The mean Meropenem resistance was 5.9%. Total drug consumption tended to increase with the meropenem resistance trend. History of antibiotic usage was found to be a risk factor for Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) and Multi-drug resistance (MDR) positivity in Gram-negative agents. ($p=0.006$ vs. $p=0.002$). Absence of the stone disease was found a significant risk factor for ESBL positivity in univariate analysis, while in multivariate analysis it was not found significant. Absence of the stone disease was found to be a significant risk factor for MDR positivity ($p=0.025$). Among Gram-positive agents, smoking status ($p=0.027$), functional problems in urinary system ($p=0.03$), history of hospitalization in the last year ($p=0.021$) and history of antibiotic use in the last year ($p=0.033$) were significant risk factors for ampicillin resistance. Absence of the stone disease was a risk factor for ampicillin resistance ($p=0.024$). However, none of these factors shows statistical significance in terms of ampicillin resistance in multivariate analysis.

Conclusion: UTI in the urology inpatient clinic requires appropriate and effective antimicrobial management. Periodic changes in drug consumption affects the development of antimicrobial resistance. Significant effects of variables such as age, presence of anatomical or functional anomalies, hospitalization and intervention history on different resistance patterns have been demonstrated. Decisions made by clinicians such as surgical prophylaxis and empirical treatment selection for appropriate antimicrobial management should be reviewed in accordance with principles of rational management

Key words: Antibiotic resistance, urinary tract infection, hospital infections

İçindekiler

Tablo Listesi	xiii
Şekil Listesi.....	xiv
Kısaltmalar.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TANIMLAR.....	3
2.2 SINIFLAMA.....	3
2.3 EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4 PATOGENEZ	5
2.5 ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI	6
2.5.1. Asemptomatik Bakteriüri	6
2.5.2. Komplike Olmayan ÜSE	6
2.5.3. Komplike ÜSE	7
2.5.4. Rekürren ÜSE	8
2.5.5. Kateterle İlişkili ÜSE	9
2.5.6. Ürosepsis	10
2.6 ETYOLOJİ	10
2.7 VİRÜLANS FAKTÖRLERİ.....	11
2.7.1. Bakteriyel Aderens	11
2.7.2. Epitelyal Hücre Duyarlılığı	12
2.7.3. Bakteriyel Pilide Faz Varyasyonu	12
2.8 ÜRİNER SİSTEMİN DOĞAL SAVUNMA MEKANİZMALARI.....	12
2.9 KONAK SAVUNMA MEKANİZMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	13
2.9.1. Obstrüksiyon.....	13
2.9.2. Vezikoüreteral Reflü.....	13
2.9.3. Diabetes Mellitus	14
2.9.4. Spinal Kord Yaralanması.....	14
2.9.5. Diğer Nedenler	15
2.10 TEDAVİ.....	15
2.10.1. Asemptomatik Bakteriüri Tedavisi	15
2.10.2. Komplike Olmayan ÜSE Tedavisi	15
2.10.3. Rekürren ÜSE Tedavisi	17

2.10.4. Komplike ÜSE Tedavisi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 HASTA KARAKTERİSTİKLERİ VE DEMOGRAFİK VERİLER.....	20
3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	22
3.3 ETİK KURUL ONAYI.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
5.1 SONUÇ	43
Kaynaklar.....	44
Etik Kurul Onay Formu	53

Tablo Listesi

2.1:	Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonuna Neden Olan Faktörler.....	8
2.2:	Rekürren ÜSE İçin Risk Faktörleri.....	9
2.3:	Komplike Olmayan Piyelonefritte Tercih Edilebilecek İlaçlar	17
4.1:	İdrar ve Kan Kültüründe Üreyen Etkenlerin Sayıca ve Yüzdelik Dağılımları.....	24
4.2:	Üreme Saptanan Hastalarda Yıllara Göre Bazı Karakteristik Değişiklikler.....	25
4.3:	Ampirik Olarak Seçilen Antibiyotikler ve Yıllara Göre Tercih Edilme Sıklıkları	26
4.4:	Bazı Spesifik Direnç Paternlerinin Yıllara Göre ve Genel Yüzdeleri..	27
4.5:	Gram Negatif Etkenler İçin ESBL(+) Üreme İle İlişkili Olabilecek Faktörler.....	33
4.6:	Gram Negatif Etkenler İçin ESBL+ Üreme İle İlişkili Olabilecek Faktörler.....	34
4.7:	Gram Negatif Etkenler İçin MDR Üreme İle İlişkili Olabilecek Faktörler.....	34
4.8:	Gram Pozitif Etkenler İçin Ampisiline Dirençli Üreme İle İlişkili Olabilecek Faktörler	35
4.9:	Gram Pozitif Etkenler İçin Ampisilin Direnci İle İlişkili Olabilecek Faktörler.....	36

Şekil Listesi

2.1:	UPEC Tip 1 pilileri üzerinde bulunan üroplakin adezinleri ile mukozaya invaze olur. Bakteriler transizyonel epitel hücreleri içerisinde sessiz hücre içi rezervuarlar oluşturarak rekürren ÜSE nedeni olabilir.	12
3.1:	Çalışma Akış Diyagramı	21
4.1:	İdrar Kültüründe Üreyen Etkenlerin Dağılımı	23
4.2:	Kan Kültüründe Üreyen Etkenlerin Dağılımı	24
4.3:	Meropenem ve 3. Kuşak Sefalosporinlerin İlk Tercih Olarak Kullanılma Sıklıklarındaki Yıllar İçerisinde Görülen Değişim.....	27
4.4:	Yıllara Göre Gram Pozitif Etkenlerin AMPİSİLİN Direnci ve Haftalık Ortalama Sarfiyat.....	28
4.5:	Yıllara Göre Meropenem Direnç ve Kullanım Trendi.....	29
4.6:	Yıllara Göre Seftazidim Direnç ve Kullanım Trendi.....	30
4.7:	Yıllara Göre Ertapenem Direnç ve Kullanım Trendi.....	30
4.8:	Yıllara Göre Seftriakson Direnç ve Kullanım Trendi	31
4.9:	Yıllara Göre Sefuroksim-Aksetil Direnç ve Kullanım Trendi.....	32
4.10:	Yıllara Göre Siprofloksasin Direnç ve Kullanım Trendi	32

ÜS.....	Üriner Sistem
ÜSE	Üriner Sistem Enfeksiyonu
rÜSE	Rekürren Üriner Sistem Enfeksiyonu
Ki-ÜSE	Kateterle İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu
SBIÜSE	Sağlık Bakımı ile İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu
ESBL+	Genişletilmiş Spektrumlu B-laktamaz Üreten
MDR.....	Çoklu İlaça Dirençli
XDR	Yaygın İlaça Dirençli
BID	Günde İki Defa
TMP-SMX	Trimetoprim-Sulfometaksazol
PMR	Postmiksiyonel Rezidü
DM.....	Diabetes Mellitus
HT.....	Hipertansiyon
UPEC	Üropatojen Escherichia Coli
PAMPs.....	Patojenle İlişkili Moleküler Patern Reseptörleri
NK.....	Doğal Öldürücü
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
AÜSS.....	Alt Üriner Sistem Semptomları
IPSS	Uluslararası Prostat Semptom Skoru
GPIU	Global Prevalence of Infections in Urology
EAU	Avrupa Üroloji Derneği

GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) her iki cinsiyet ve her yaş grubu hastada oldukça sık görülür. Üriner sistemin bakteriyel kolonizasyonu, artan bakteriyel virülans, konağın immün sisteminin zayıflığı enfeksiyon gelişiminin patogeneğinde rol oynar. Üriner sistemin bakteriyel kolonizasyona nispeten açık olması, bakteriyel çoğalmanın yaş, diyabet varlığı, cinsiyet, hastaya ait immünolojik değişiklikler, kateterler gibi yabancı cisimlerin varlığıyla kolaylaşması hastalığın oluşmasına zemin hazırlar. Önceki kanıtların aksine son yıllarda idrarın steril olmadığı ortaya konulmuştur[1]. Birçok vakada bakteriüri varlığının konağı semptomatik ÜSE'den koruduğu gözlenmektedir. Bu durumda üriner sistemin bakteriyel kolonizasyonu, asemptomatik bakteriüri, ÜSE sınıflandırılmasına ilişkin temel terimler iyi anlaşılmalıdır.

ÜSE özellikle acil hekimliği ve üroloji hekimliği pratiğinde en sık antibiyotik reçete edilmesinin sebeplerindendir[2]. Üriner sistem enfeksiyonları yılda tahminen 150 milyon insanı etkilemektedir [3]. Artan antibakteriyel direnç global sağlık sistemini olumsuz etkileyen ve toplum sağlığını ilgilendiren ciddi bir problemdir. Artan gram negatif direnci, genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreten (ESBL+) ve çoklu ilaca dirençli (MDR) bakterilerin giderek artan sıklıkta ortaya çıkması hem genel tıbbat hem de üroloji klinik pratiğinde sorun oluşturmaktadır. Üroloji kliniklerinde yatarak tedavi gören hastaların %10-12'si sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon tanısı aldığı ortaya konulmuştur[4]. Bu hasta grubunda üreyen etkenler oldukça dirençli olabilmektedir. Antimikrobiyal dirençli üriner sistem patojenlerine bağlı ölümün tüm dünyada yılda 260 bin kişi olacağı tahmin edilmektedir[5]. Üreyen çoklu etkenler ve dirençli mikroorganizmalar çoklukla geniş spektrumlu kombinasyon antibiyoterapisi gerektirmektedir[6]. Bu bağlamda artan direnç dinamiklerinin ortaya

konması ve dirençle ilişkili faktörlerin tanımlanması, artan bakteriyel dirençle mücadele etmek için önemli görünmektedir.

Komplike olmayan ÜSE genellikle iyi gidişli olup ayaktan tedaviyle enfeksiyon çözülebilmektedir. Komplike ÜSE vakalarında daha sık olmak üzere tüm ÜSE vakalarında sepsise gidiş olabilmektedir. Ürosepsis, ürogenital sistem kaynaklı enfeksiyona konağın vermiş olduğu uygunsuz yanıt sonucu hayatı tehdit edici organ disfonksiyonu gelişmesi olarak tanımlanır[7]. Komplike ÜSE ile klinikte takip edilen hastalarda taşikardi, takipne, lökositoz yada lökopeni, ateş yada hipotermi varlığı ürosepsis açısından alarm semptomları olarak kabul edilmelidir[8].

Üroloji kliniğinde yatış gerektiren ÜSE, çoğunlukla komplike ÜSE'dir. Bu grupta dirence daha sık rastlanılması ve yatan hasta popülasyonunda retrospektif veri dokümantasyonunun daha kolay olması nedeniyle çalışma grubu olarak yatan hastalar seçilmiştir. Bu çalışmada üroloji kliniğinde ÜSE nedeniyle yatarak antibiyoterapi almış olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi ve yıllara göre antimikrobiyal direncindeki değişim trendi ve tercih edilen antibiyotiklerdeki değişimin trendinin ortaya konulması amaçlandı. Ayrıca hastalara ait demografik değişkenler ve tıbbi özgeçmişlerinde dirence etki edebilecekler diğer faktörler hastane veri sistemi kullanılarak tarandı ve bakteriyel dirence etki eden risk faktörlerinin tanımlanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1 TANIMLAR

Bakteriüri: İdrarda bakterilerin varlığı olarak tanımlanır.

Piyüri: İdrarda lökositlerin varlığı olarak tanımlanır. Piyüri varlığı her zaman bakteri varlığı anlamına gelmez. Üriner sistemde inflamatuvar yanıtı neden olan taşlar, yabancı cisimler vb. etkenler de piyüriye neden olabilir.

Sistit: Mesanenin inflamasyonuna sekonder oluşan, dizüri, frequency ve urgency semptomlarının eşlik ettiği klinik duruma denir. Genellikle bakteriyel sistit kastedilmektedir. Ancak abakteriyel sistitte de benzer tablo ile karşılaşılabilir (radyasyon sistiti, şimik sistit, interstisyel sistit vb.).

Akut pyelonefrit: Böbreğin akut bakteriyel enfeksiyonuna denir. Flank ağrı, ateş üşüme titreme, piyüri ve bakteriüri varlığı görülmektedir.

Sağlık hizmetleriyle ilişkili ÜSE: Sağlık kuruluşuna başvurudan önce ÜSE kanıtı olmayıp, sağlık hizmeti aldıktan sonra üriner sistemde ortaya çıkan ÜSE. Semptomatik ya da asemptomatik olabilir.[9]

2.2 SINIFLAMA

Komplike olmayan ÜSE: Hamile olmayan kadınlarda görülen idrar yolunda bilinen anatomik ve fonksiyonel anormalliklerin ve ek komorbiditelerin olmadığı akut, sporadik veya tekrarlayan alt (komplike olmayan sistit) ve/veya üst (komplike olmayan pyelonefrit) sistemin üriner sistem enfeksiyonlarına denir.

Komplike ÜSE: Komplike olmayan ÜSE olarak tanımlanmayan tüm ÜSE'ler. Tüm erkekler, hamile kadınlar, idrar yolunda anatomik ve fonksiyonel anormallikleri olan hastalar, kalıcı idrar sondası olanlar,

diyabet, kronik böbrek hastalıkları gibi kolaylaştırıcı kronik hastalıkları olan hastalarda oluşan ÜSE'ler komplike ÜSE sınıfına girer.

Tekrarlayan ÜSE: Son altı ayda iki ÜSE veya yılda en az üç ÜSE geçirmiş olmak.

Kateterle ilişkili ÜSE'ler: İdrar yolu halihazırda kateterize olan veya son 48 saat içinde kateter takılmış olan bir kişide meydana gelen ÜSE'leri ifade eder.

Ürosepsis: Ürosepsis, üriner sistem ve/veya erkek genital organlarından kaynaklanan enfeksiyona karşı kontrol edilemeyen konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır [7].

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Ürolojik enfeksiyonlar basit sistitten, ürosepsis ve septik şoka kadar geniş bir yelpazede görülebilmektedir. Tüm yaş grupları etkilenebilir. Sünnetli erkeklerde ÜSE insidansı sünnetsizlere göre daha düşüktür[10]. Bir-beş yaş arası kız çocuklarda bakteriüri insidansı %4-5 iken bu yaş grubundan erkek çocukların %1'inden daha azında görülmektedir. Yaş ilerledikçe bakteriüri prevalansı hem kadın hem erkek cinsiyette artmaktadır. Premenopozal sağlıklı kadınlarda %1-5 oranında bakteriüri görülebilir[11]. Her iki kadından biri hayatı boyunca en az 1 kez ÜSE geçirmektedir[12]. Komplike olmayan toplum kaynaklı ÜSE'ye kadınlarda daha sık rastlanmakla birlikte ileri yaşta ve hastaneye yatış gerektiren ÜSE sıklığı kadın ve erkek cinsiyette benzerdir. Ürosepsis ise erkek cinsiyette daha sıktır[13].

Her yıl ÜSE nedeniyle önemli miktarda antibiyotik reçete edilmektedir. ÜSE'nin sağlık sistemine getirdiği klinik ve ekonomik yükler, artan antimikrobiyal direnci nedeniyle sağlık hizmetinin sağlanmasında kompleks bir sorun olarak görünmektedir. Türkiye'nin de içinde olduğu gelişmekte olan ülkelerde sağlık hizmetleriyle ilişkili ÜSE gelişmiş ülkelere kıyasla oldukça fazla görülmektedir[14-16]. Çok uluslu, retrospektif ve gözlemsel bir çalışmada komplike ÜSE nedenli hastane yatışı gereken hastaların sağlık maliyetleri değerlendirilmiş, hasta başına maliyet en yüksek Türkiye'de, en düşük İsrail'de bulunmuştur[16]. Sağlık hizmetleriyle ilişkili ÜSE bu yönüyle stratejik bir sağlık problemi olarak görülmeli ve lokal ve ülke çapında önleyici tedbirlerle ilişkili çalışmalar yürütülmelidir.

2.4 PATOGENEZ

Üropatojenler ve konak arasındaki etkileşimde dengenin patojenler lehine bozulması hastalık oluşumuyla sonuçlanır. Genellikle bakterilerin virülansının artması ya da konak immün sisteminin yetersiz olması ÜSE'ye neden olur. Bakteri ve konak arasında etkileşimin olabilmesi için öncelikle potansiyel patojen bakteri kolonizasyonu oluşmalıdır. Bunun gerçekleşebilmesi bakterinin üriner sistemde tutacağı organa ulaşabilmesine bağlıdır. Bu birkaç farklı şekilde gerçekleşebilir:

Asendan yol: Çoğu bakteri üriner sisteme üretradan asendan yolla geçerek ulaşır. Genellikle barsak ve cilt florasında olan bakteriler bu yolla üriner sisteme ulaşır. Sıklıkla alt üriner sistem enfekte olmaktadır. Üst üriner sistemin bakteriyel enfeksiyonları da en sık asendan yol ile olur. Mesaneden böbreğe idrar reflüsü, asendan yayılımı ve enfeksiyon sıklığını artıran bir etkendir. Ancak piyelonefrit gelişmesi için reflünün varlığı zorunlu değildir.

Hematojen yol: Normal sağlıklı bireylerde hematojen yayılımla böbreğin enfekte olması oldukça nadir bir durumdur. *Staphylococcus aureus* bakteriyemisini takiben renal apse gelişimi olabilir. Tüberkülozun üriner sistem tutulumu da hematojen yolla yayılmaya örnektir. Bu yolla yayılımda immün sistemi baskılanmış hastalar daha sık etkilenir.

Lenfojen yol: Bakteriler komşu organlardan lenfatik yolları takip ederek üriner sisteme ulaşabilir. Örneğin şiddetli bir barsak enfeksiyonu bu yolla ÜSE gelişimine neden olabilir. Lenfojen yolla ÜSE gelişimi nadir görülür.

Ek olarak bakterilere ve konağa ait bazı risk faktörleri patogeneizde etkin rol oynamaktadır. Bakterilerin ürotelyuma tutunması pili ve fimbriyaları sayesinde gerçekleşmektedir. Konağa ait immün yetmezlik, üriner sistemde obstrüksiyon, vezikoüreteral reflü, menopoz, gebelik, spinal kord yaralanması, diyabet gibi ek komorbiditelerin varlığında ÜSE patogeneizindeki diğer önemli hazırlayıcı etkenlerdir.

2.5 ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

2.5.1. Aseptomatik Bakteriüri

Bakterilerin idrarda üremesi çoğu zaman aseptomatik olabilmektedir. Sağlıklı genç premenopozal kadınlarda %5'e kadar, yaşlı popülasyonda %19'a kadar diyabetli hastalarda %27'ye kadar, demans tanısı olan ve bakıma muhtaç yaşlılarda %50'ye kadar, spinal kord hasarı olan hastalarda %89'a kadar değişen sıklıklarda görülmektedir [11]. Genç sağlıklı erkekte nadiren görülür. Bu durum kommensalist kolonizasyon ile ilişkilendirilir ve virülansı yüksek bakterilerin süper enfeksiyonuna karşı koruyucu rolü olmaktadır. Bu nedenle aseptomatik bakteriürde çoğu zaman tedavi gerekmez.

Rekürren ÜSE (rÜSE) öyküsü olan aseptomatik bakteriürisi olan kadın hastalarda yapılan klinik çalışmalarda tedavi edilen hastalarda semptomatik ÜSE gelişme sıklığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur [17]. Bu nedenle aseptomatik bakteriürisi olan rÜSE'li hastalarda tedavi önerilmez.

Gebelikte aseptomatik bakteriüri saptanan hastalarda tedavi ile semptomatik enfeksiyon gelişim riskinin yaklaşık 5 kat azaldığı gösterilmiştir [18]. Gebe hastalarda aseptomatik bakteriüri saptandığında tedavi önerilmektedir [19, 20]. Randomize kontrollü çalışmalarda tek doz antibiyoterapi ile yan etkiler daha düşük saptanırken, düşük doğum ağırlığı olasılığı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır [19]. Bu nedenle aseptomatik bakteriürisi olan gebe hastalarda Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda 5-7 günlük antibiyoterapi rejimi önerilir.

Ürolojik cerrahi girişim öncesi saptanan aseptomatik bakteriüri tedavi edilmelidir. Tedavi edilmeyen aseptomatik bakteriüri bu hasta grubunda semptomatik ÜSE'ye hatta ürosepsise neden olabilir.

2.5.2. Komplike Olmayan ÜSE

Akut komplike olmayan sistit: Gebe olmayan, genç, sağlıklı, bilinen ürogenital anatomik ya da fonksiyonel anomalisi olmayan kadın hastada görülen mesanenin akut bakteriyel enfeksiyonuna denir. Kadınların yaklaşık yarısı ömründe en az 1 kere, 24 yaşına kadar her 3 kadından biri en az bir kez sistit geçirebilmektedir [12]. Tanıda tipik semptomların varlığı ve idrar tetkiki genellikle yeterli olmaktadır. İdrar kültürü atipik semptomlarla başvuran,

akut piyelonefrit şüphesi olan ve ampirik tedaviye yanıt alınamayan hastalarda istenmelidir. İlk basamak tedavide tercih fosfomisin trometamol 3 gr/tek doz ya da nitrofurantoin 100 mg/BID olmalıdır [21]. Lokal direnç oranlarına bakılarak alternatif olarak trimetoprim-sulfametoksazol ve sefalosporinler kullanılabilir. Aminopenisilinler tüm dünyada artan direnç nedeniyle ilk basamakta kullanılmamalıdır [22]. Florokinolonlar yalnızca diğer antimikrobiyallere direnç varlığında kullanılmalıdır.

Komplike olmayan piyelonefrit: Gebe olmayan, genç, sağlıklı, bilinen ürogenital anatomik ya da fonksiyonel anomalisi olmayan kadın hastada görülen, böbreğin akut bakteriyel enfeksiyonuna denir [23]. Ateş, üşüme, titreme kostovertebral açısı hassasiyeti tabloya eşlik eder. Komplike olmayan ve komplike pyelonefrit ayırıcı tanısı yapmak önemlidir. Komplike piyelonefritler hızlıca ürosepsise ilerleme riski taşır. Bu nedenle görüntüleme ile ayırıcı tanıya gitmek çoğu durumda gerekli olmaktadır [24]. Tüm hastalarda idrar tetkiki ve idrar kültürü çalışılması gereklidir. Ayaktan ya da yatarak tedavi planlanabilir. Ayaktan tedavi planlanan hastalara ilk seçenek florokinolonlar veya sefalosporinler ile 7-10 günlük tedavi verilir [25]. 72 saatlik periyod sonrası klinik yanıt alınamayan hastalar yatarak tedavi edilmeli ve idrar kültürü sonucuna göre tedavi yeniden düzenlenmelidir. Karbapenemler ve yeni geniş spektrumlu antibiyotikler sadece çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonlarda kullanılmalıdır [26].

2.5.3. Komplike ÜSE

Komplike edici bir faktörün etkisiyle tedavisi komplike olmayan bir enfeksiyona göre daha zorlu olan ve özel yönetim gerektiren enfeksiyonlar komplike ÜSE olarak adlandırılır (Tablo 2.1). Üroloji pratiğinde ÜSE nedeniyle yatarak tedavi alan hastaların çoğunluğunu komplike ÜSE olan hastalar oluşturmaktadır. Komplike ÜSE’lerde patojenin çoklu ilaca dirençli patojen olma olasılığı komplike olmayan ÜSE’ye göre daha yüksektir [27, 28]. E. coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas en sık rastlanan etkenlerdir. Her hastada idrar kültürü mutlaka alınmalıdır. Altta yatan komplike edici faktörün iyi tanımlanması ve buna uygun yönetim tedavinin en önemli basamağını oluşturur. Kateterle ilişkili enfeksiyonlarda kateterin zorunlu olmadıkça çekilmesi, kateterin zorunlu olduğu hastalarda kateterin

değiştirilmesi gerekir. Obstrüksiyon varlığında uygun drenaj metodunun seçimi ve erken drenaj ile ürosepsis olasılığı azaltılabilir. Bu amaçla double-J kateterler ve perkutan nefrostomi kateterleri klinikte kullanılmaktadır.

Tedavide parenteral antibiyoterapi kullanılır. Antimikrobiyal seçiminde lokal direnç oranlarına bakılarak tercih yapılması daha doğru bir yaklaşımdır. Sistemik semptomları olan hastalarda ampirik tedavi seçiminde ESBL+ bakterilere etkili olabilecek antibiyotikler tercih edilmelidir [29]. Antibiyoterapi süresi klinik yanıt ve seçilen antibiyotiğe göre değişmektedir. Genellikle 7-14 günlük tedavi önerilmektedir.

Tablo 2.1: Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonuna Neden Olan Faktörler

Üriner sistemin fonksiyonel ve anatomik anormallikleri
Erkek cinsiyet
Gebelik
Yaşlılık
Diabetes Mellitus
İmmünsüpresyon
Çocukta idrar yolu enfeksiyonu
Yakın zamanda antimikrobiyal ajan kullanımı
Kalıcı idrar sondası
Üriner sistemin enstrümantasyonu
Hastane enfeksiyonu
Başvuru anında 7 günden uzun süredir var olan semptomlar

2.5.4. Rekürren ÜSE

Son 6 ayda 2 defa ya da yılda 3 kez ya da daha sık ÜSE geçirilmesi durumu rekürren ÜSE olarak adlandırılır. Komplike ÜSE, komplike olmayan ÜSE şeklinde olabileceği gibi, üst üriner sistem ya da alt üriner sistem tutulumu şeklinde görülebilir. Her rÜSE varlığında rutin olarak ayrıntılı tanısal inceleme gerekli değildir (Sistoskopi, görüntüleme vb.) [30]. Yapılacak klinik inceleme hastaya özgü olmalıdır. Böbrek taşı varlığında kesitsel kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ya da Ultrason (USG) istenebilir. Yüksek postmiksiyonel rezidü (PMR) varlığında ürogenital sistemin detaylı fizik

muayenesi ve gereklilik halinde basınç akım çalışması yapılmalıdır. Mesane kanseri şüphesi varlığında tanısal sistoskopi yapılmalıdır. Tedavide risk faktörlerinin (Tablo 2.2) yönetimi, idrar yolu enfeksiyonundan koruyucu takviyeler ve antibiyotik profilaksisi kullanılmaktadır [31]. Atrofik vajinitle ilişkili rÜSE de topikal ya da oral östrojen replasmanı etkilidir [32]. Oral yoldan kullanılan immünoterapinin etkili olduğunu bildiren derlemeler dikkat çekicidir [33]. *Lactobasillus spp.* suşları probiyotik olarak, turna yemişi ekstraktı takviye besin olarak kullanıldığında rÜSE'den koruyucudur [34, 35]. Endovezikal glikozaminoglikan instilasyonu seçilmiş vakalarda etkili olabilir [36].

Tablo 2.2: Rekürren ÜSE İçin Risk Faktörleri

Rekürren ÜSE için risk faktörleri	
<i>Cinsel yönden aktif genç kadınlarda:</i>	<i>Potmenopozal kadınlarda:</i>
Cinsel ilişki	Menopoz öncesi ÜSE öyküsü
Spermisit kullanımı	Üriner inkontinans
Yeni bir cinsel partner	Östrojen eksikliğine bağlı atrofik vajinit
ÜSE öyküsü olan bir anne	Sistosel
Çocukluk döneminde ÜSE öyküsü	Artmış PMR
	İdrar yolu kateterizasyonu
	Yaşlı kadında üriner sistem fonksiyonel bozukluğu

2.5.5. Kateterle İlişkili ÜSE

Üriner sistemde mevcut kateteri olan ya da son 48 saatte kateterizasyon öyküsü olan hastada gelişen ÜSE, kateter ilişkili ÜSE (Ki-ÜSE) olarak adlandırılır [37]. Hastane enfeksiyonu ile ilişkili bakteriyemilerin beşte biri üriner sistem kaynaklı olup bunlarında en sık nedeni kateterle ilişkili enfeksiyonlardır [38]. Üriner sistemi kateterize bir hastada geçen her gün için bakteriüri olasılığı yaklaşık %5 artmaktadır [39, 40]. Kadın cinsiyet, kateterizasyon süresi, diabetes mellitus varlığı Ki-ÜSE için bilinen risk faktörleridir [41]. Üriner kateteri olan hastalarda asemptomatik bakteriürinin tedavisi önerilmez. Kateterli hastada rutin tetkik amaçlı idrar kültürü alınmamalıdır.

2.5.6. Ürosepsis

Ürosepsis, ürogenital sistem kaynaklı enfeksiyona konağın vermiş olduğu uygunsuz yanıt sonucu hayatı tehdit edici organ disfonksiyonu gelişmesi olarak tanımlanır [7]. Taşikardi, takipne, lökositoz ya da lökopeni, ateş ya da hipotermi varlığı ürosepsis açısından alarm semptomları olarak kabul edilmelidir. Uygun yaşam destekleyici tedavinin düzenlenmesi, sıvı replasmanı ve gereklilik halinde yoğun bakım desteği sağlanması sepsis yönetiminin olmazsa olmazıdır. Erkek hastalarda sepsis daha sık görülmektedir [13]. Sepsis ilişkili mortalite oranları yıllar içerisinde azalmakta iken gram pozitif etkenlerin sıklığında artış görülmektedir. Ancak gram negatif etken baskınlığı devam etmektedir [9].

2.6 ETYOLOJİ

Çoğu ÜSE'de etken barsak florasından kaynaklanan fakültatif anaerob bakterilerdir. Bazı etkenler (*Candida spp.*, *S. epidermidis* vb.) ise vajina ya da perine derisi florasından kaynaklanmaktadır. *E. Coli* en sık etkindir [42]. Etkenlerin sıklığı bölgelere ve hastanelere göre değişse de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *Enterococcus* suşları ve *Staphylococcus epidermidis* diğer sık rastlanan etkenlerdir [43]. Bakteriyel etkenler hastanın cinsiyeti ve yaşından etkilenir. Örneğin *S. saprophyticus* genç kadında semptomatik ÜSE'ye neden olurken, erkekte ve yaşlıda oldukça nadiren izole edilmektedir [44]. Diyabetik hastalarda etkenlerin dağılımı diyabetik olmayan hastalarla benzerlik göstermektedir [45].

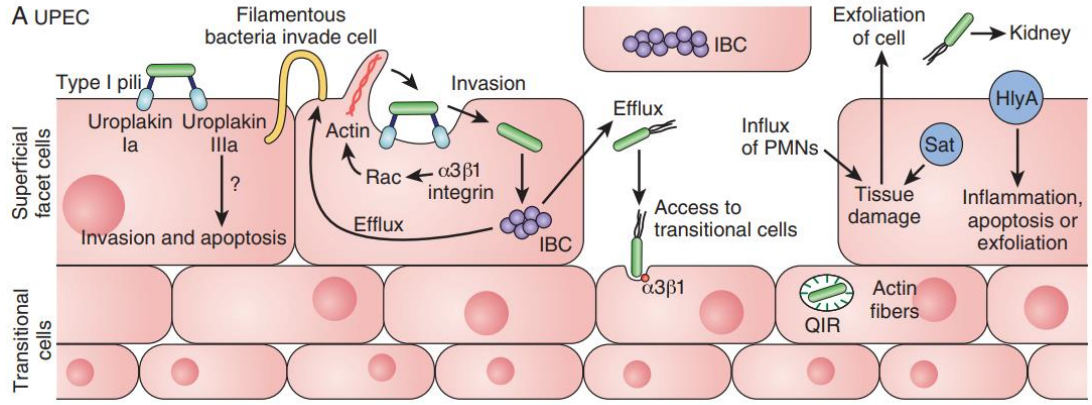
Nefrolitiazis ÜSE gelişiminde hazırlayıcı faktör olabilir. Nefrolitiazisin varlığı mevcut üriner sistem enfeksiyonunun komplike-ÜSE olarak adlandırılmasına neden olmaktadır. Bazen de üriner sistem enfeksiyonunun kendisi nefrolitiazisin hazırlayıcısı olmaktadır. Üreaz üreten *Proteus* suşları kateterler üzerinde kristalin biyofilm tabakası oluşumuna ve üriner sistemde enfeksiyon taşlarının oluşumuna neden olmaktadır [46].

2.7 VIRÜLANS FAKTÖRLERİ

Bakterilerin virülans özellikleri ÜSE gelişiminin başlangıç aşamasında önem taşımaktadır. Üriner sistemde potansiyel patojen mikroorganizmanın çoğunlukla barsak forasından kaynaklandığı düşünüldüğünde, söz konusu etkenin perineye tutularak kolonize olabilmesi daha sonra üriner sisteme retrograd olarak geçerek ürotelyumda enflamatuar yanıt oluşturabilmesi için bazı virülans özelliklerini taşıması gerekir. En sık ÜSE etkeni üropatojen *E. Coli* (UPEC) iyi tanımlanmış virülans özelliklerine sahiptir. Bakteriyel virülans ile ilişkili genetik bilgiyi kodlayan patojen ilişkili genom adaları (PAI) UPEC filogrupları (A, B1, B2, D) arasında farklılık göstermektedir [47]. Bakteriyel adezyon, toksinler yüzey polisakkaritleri, flagella, demir indirgeme sistemleri gibi virülansla ilişkili özellikler bu genom adacıklarında kodlanmaktadır.

2.7.1. Bakteriyel Aderens

Bakterilerin vajinal mukozaya ya da ürotelyuma tutunması enfeksiyon gelişimi için ilk önemli aşamadır. UPEC mukozaya tutunmasını sağlayan adezin adı verilen yüzey proteinlerine sahiptir. Bu proteinler genellikle pililer üzerinde yerleşim göstermektedir. Tip 1, P ve S olarak sınıflandırılan 3 çeşit pili mevcuttur. Tip 1 pililer bakterilerin mesane mukozasına tutunması ve invazyonu sürecinde rol oynamaktadır. (Şekil 2.1) Tip P pililer bakterilerin böbreğe göç edebilmesi ve piyelonefrit oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Pililerde yerleşim gösteren adezinler dışında afimbriyal adezinlerin de bakteriyel virülansta önemli etkileri bulunmaktadır [47].



Şekil 2.1: UPEC Tip 1 pilileri üzerinde bulunan üroplakin adezinleri ile mukozaya invaze olur. Bakteriler transizyonel epitel hücreleri içerisinde sessiz hücre içi rezervuarlar oluşturarak rekürren ÜSE nedeni olabilir. (Campbell-Walsh Urology, 12. Baskı)

2.7.2. Epitelyal Hücre Duyarlılığı

Vajinal florada yerleşik bakteriler (ör. *Lactobacilli*, *S. epidermidis*) üropatojenlerin çoğalma ve invazyonunu önleyici rol oynamaktadır. ÜSE yatkınlığı olan ve olmayan kadınların vajinal epitel hücreleri incelendiğinde ÜSE yatkınlığı olanlarda vajinal epitelde artmış bakteriyel tutunma gösterilmiştir [48].

2.7.3. Bakteriyel Pilide Faz Varyasyonu

Bakteriler sulu ve kuru ortamlarda pili ekspresyonlarında değişiklik gösterenilir. Bu durum faz varyasyonu olarak adlandırılır. İn vivo faz varyasyonu bakteriyel aderens ve kolonizasyon üzerinde etkili olan önemli bir faktördür [49]. Pililerin ekspresyonu bakterilerin ilk aderensi ve mesane mukozasında çoğalması için avantaj olsa da pililerin antijenik yapısı nedeniyle bakteriler immün sistemin hedefi olmaktadır. Faz varyasyonu ile bakteriler immün sistemden kaçabilmekte ve potansiyel virülansını artırabilmektedir.

2.8 ÜRİNER SİSTEMİN DOĞAL SAVUNMA MEKANİZMALARI

Periüretal vajinal ve perineal alanda yerleşik *lactobacilli*, *staphylococci*, *corynebacteria*, *streptococci* türü mikroorganizmalar üropatojenlere karşı koruyucu rol üstlenmektedir. Vajinal pH, östrojen ile ilişkili vajinal

değişiklikler vajinal mikro çevreyi ve kolonize bakterileri etkileyerek enfeksiyon gelişiminde rol oynayabilir [50]. Üretrada idrar akımının da ÜSE gelişimine karşı koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir.

Normal sağlıklı bireylerde idrar, ÜSE gelişimine karşı koruyucudur. İdrarın osmolaritesi, üre ve organik asit konsantrasyonu, düşük idrar pH'ı bakteriyel çoğalmayı engelleyici etkiye sahiptir. İdrarda yüksek konsantrasyonda bulunan Tamm-Horsfall proteinlerinin de ÜSE gelişimine karşı koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir.

Mesane mukozasında bakteriyel çoğalmaya karşı güçlü konak immün yanıtı oluşturulabilir. Bakteri yüzeyinde bulunan lipopolisakkarit ve peptidoglikan tabaka immün sistem hücreleri için antijenik yapılardır. Patojenle ilişkili moleküler patern reseptörleri (PAMPs) patojenin tanımlanmasını sağlayarak immün cevabın oluşturulması sürecinde ilk önemli adımı oluşturur. İmmün yanıt oluştuğunda mesane mukozasında yoğun inflamatuvar hücre göçüne neden olur. Polimorfonükleer lökositler, nötrofiller, makrofajlar, eozinofiller, NK hücreler, mast hücreleri ve dendritik hücreler immün yanıtta rol oynar [51].

2.9 KONAK SAVUNMA MEKANİZMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

2.9.1. Obstrüksiyon

Üriner sistemin herhangi bir seviyesinde üriner sistemde basınç artışına neden olabilecek obstrüktif patolojiler konağın enfeksiyona duyarlı olmasına neden olmaktadır. Ayrıca üriner sistemde meydana gelebilecek staz, bakterilerin çoğalmasını ve mukozaya tutunmasını kolaylaştırarak enfeksiyonun gelişimine katkı sağlamaktadır. Obstrüksiyon varlığı sistit ya da pyelonefrit kliniğini komplike hale getirip yaşamı tehdit edici şiddetli ÜSE veya ürosepsise neden olmaktadır.

2.9.2. Vezikoüreteral Reflü

Vezikoüreteral reflü özellikle pediatrik popülasyonu etkileyerek idrarın üst üriner sisteme reflüsü ve rekürren enfeksiyonlarla giden, progresif renal hasarla ilişkili bir hastalıktır. Rekürren enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti

klirik gidişatı belirleyen en önemli etkindir. Bu da reflünün derecesi ile yakından ilişkilidir. Pediatrik popülasyonda reflü ile ilişkili yatış gerektiren ÜSE de yıllar içerisinde antibakteriyel dirençte artış olduğu gösterilmiştir. Bu artışta önceki antimikrobiyal kullanımının etkili olduğu sonucuna varılmıştır [52]. Antimikrobiyal profilaksi rekürren ÜSE gelişimini engellemede etkilidir. Profilaksinin yetersiz olduğu vakalarda subüreteral enjeksiyon ya da cerrahi tedavi gerekli olmaktadır [53].

2.9.3. Diabetes Mellitus

Diyabetik kadınlarda asemptomatik bakteriüri ve semptomatik ÜSE sıklığı artmıştır [54]. Kötü glisemik kontrol, eşlik eden mesane fonksiyon bozukluğu ve bozulmuş immün yanıt ÜSE yatkınlığına sebep olan diyabetle ilişkili klinik durumlardır. Glikozürinin ÜSE sıklığı ya da şiddeti ile ilişkisi klinik çalışmalarda gösterilememiştir [55]. Diyabetik hastalar daha şiddetli ÜSE geçirmeye yatkındır. Ayrıca diyabetik hastalarda gelişen ÜSE'lerden izole edilen patojenler daha dirençli olmaktadır [55]. Endoskopik üriner sistem cerrahisi sonrası ÜSE gelişimine ilişkin yapılan araştırmalarda diyabetik bireylerde postoperatif enfeksiyon sıklığının artmış olduğu ve bu durumun kötü glisemik kontrol ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [56].

2.9.4. Spinal Kord Yaralanması

Spinal kord yaralanması olan bireyler, mesane fonksiyon bozukluğu ve kateterizasyon ihtiyacı nedeniyle daha sık asemptomatik bakteriüri ve semptomatik ÜSE geçirirler [11]. Alt üriner sistem disfonksiyonu ve kateterizasyon bu hasta grubunda ürogenital sistemde mikrobiyal kolonizasyonun fazla olmasına sebep olur [57]. Konak immün sisteminin zayıfladığı durumlarda ya da bakterilerin virölansının arttığı durumlarda semptomatik ÜSE gelişimi olmaktadır. Asemptomatik bakteriüri bu hasta grubunda tedavi edilmemelidir. Ancak ürolojik girişim yapılacaksa girişim öncesi idrar kültürü alınmalı, üreme mevcut ise tedavi verilmelidir. Bir randomize kontrollü çalışmada preoperatif kısa ya da uzun süreli antimikrobiyal ilaç verilmesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır [58].

2.9.5. Diğer Nedenler

HIV pozitif bireyler, immun yetmezlikli bireyler, postmenapozal kadınlar, gebeler, üriner sistem fonksiyon bozukluğuna sebep olan nörolojik hastalığı olanlar ve renal transplantasyon öyküsü hastalar ÜSE geçirmeye yatkındır.

2.10 TEDAVİ

2.10.1. Asemptomatik Bakteriüri Tedavisi

Asemptomatik bakterürinin çoğu durumda tedavisi gerekmez. Tedavi edilmediğinde renal hasara yol açmaz. Üriner sistemin bakteriler tarafından kolonizasyonu virülansı yüksek etkenlere karşı koruyucu etkiye sahiptir. Bu nedenle asemptomatik bakteriüri tedavisi daha duyarlı suşları ortadan kaldırarak dirençli suşlara fırsat sunabilmektedir [17]. Herhangi bir risk faktörü olmayan bireylerde asemptomatik bakterürinin tedavisi semptomatik ÜSE sıklığını azaltmaz [59]. Rekürren ÜSE olgularında asemptomatik bakteriüriyi tedavi etmek semptomatik atak sıklığını artırmaktadır [17]. Eski tarihli randomize çalışmalarda gebe hastada asemptomatik bakteriüri tedavisinin semptomatik ÜSE gelişim ihtimalini azalttığı gösterilmiştir [20, 60, 61]. Ancak daha yeni ve metodolojik olarak üstün olan yayınlarda gebe hastalarda asemptomatik bakteriüri ile akut piyelonefrit arasında düşük düzeyde ilişki bulunmuştur [18]. Güncel EAU kılavuzları gebe hastada asemptomatik bakterürinin tedavi edilmesini önermektedir.

Üriner sistem mukozası ile ilişkili cerrahi prosedürler öncesi asemptomatik bakterürinin tedavisi postoperatif semptomatik ÜSE gelişimi azaltır [62]. Asemptomatik bakteriüri tedavisi kültür sonucuna göre planlanmalı, ampirik tedavi verilmemelidir.

2.10.2. Komplike Olmayan ÜSE Tedavisi

Kadında komplike olmayan sistitin antimikrobiyal tedavisi tedavisiz izleme göre klinik başarı sağlamaktadır.[63] Hafif ve orta derece semptomu olan komplike olmayan sistit vakalarında antienflamatuar ilaçlarla semptomatik tedavi yakın takip şartıyla önerilebilir [64, 65]. Antibakteriyel ilaçların seçiminde olası etken spektrumu ve olası duyarlılık paternleri, tolerabilite,

maliyet ve ulaşılabilirlik faktörleri önem taşımaktadır [66]. EAU kılavuzu ilk seçenek olarak fosfomisin trometamol 3 gr tek doz, pivmecillinam 400 mg günde 3 kez üç ila beş gün ya da nitrofurantoin monohidrat 100 mg günde iki kez 5 gün süreli tedavileri önermektedir [21, 67]. Sefalosporinler alternatif tedavi seçeneği olarak reçete edilebilir. Yine EAU kılavuzlarına göre trimetoprim ya da ko-trimoksazol ile tedavi lokal direnç oranlarına bakılarak ilk basamakta önerilebilirken Amerikan Üroloji kılavuzlarında ilk basamak tedavide doğrudan önerilmektedir. Aminopenisilinler ve kinolonlar komplike olmayan ÜSE tedavisinde kullanılmamalıdır. Gebe hastada sistit tedavisinde seçilen antimikrobiyal ajanın gebelik kategorisine dikkat edilmelidir. Erkek hastada sistit genellikle prostat dokusunda tutulumla birlikte olmaktadır. Bu nedenle erkek hastada tedavi seçiminde ve süresinde prostatik tutulum dikkate alınmalıdır. İlk basamak tedavide ko-trimoksazol ya da duyarlılık durumuna göre kinolon grubu ile tedavi verilebilir [68].

Komplike olmayan piyelonefrit ayaktan ya da yatarak tedavi edilebilir. Florokinolonlar ve sefalosporinler kullanılabilecek oral yoldan etkili ajanlardır. Sefalosporinler oral yoldan kullanıldığında idrar ve kan konsantrasyonları intravenöz kullanıma göre daha düşük olmaktadır. Bu nedenle ilk doz intravenöz seftriaksonu takiben verilecek oral sefalosporin tedavisi daha etkili olabilir. Yatış gerektiren komplike olmayan piyelonefrit olgularında intravenöz kinolon, aminoglikozidler, geniş spektrumlu penisilinler ve sefalosporinler başlangıç tedavide tercih edilebilir. Karbapenemler ve yeni geniş spektrumlu antimikrobiyaller (seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem/silastatin vb.) yalnızca kültür sonuçları çoklu ilaca dirençli (MDR) üremesi olan hastalarda tercih edilmelidir. Septik kliniği olan hastalarda başlangıç tedavi ESBL+ etkenleri kapsamalıdır [26]. Komplike olmayan piyelonefritte kullanılabilecek parenteral antibakteriyel ilaçlar Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3: Komplike Olmayan Piyelonefritte Tercih Edilebilecek İlaçlar

Antimikrobiyaller	Günlük doz	Yorum
Birinci Basamak Tedavi		
Siprofloksasin	400 mg 2x1	
Levofloksasin	750 mg	
Sefotaksim	2 gr. 3x1	Akut komplike olmayan piyelonefritte monoterapi olarak çalışılmamıştır.
Seftriakson	1-2 gr.	Yüksek doz önerilir.
İkinci Basamak Tedavi		
Sefepim	1-2 gr. 2x1	Yüksek doz önerilir.
Piperasilin/Tazobaktam	2.5-4.5 gr. 3x1	
Gentamisin	5 mg/kg	Akut komplike olmayan piyelonefritte monoterapi olarak çalışılmamıştır.
Amikasin	15 mg/kg	
Son Basamak Tedavi		
İmipenem/Silastatin	0,5 gr. 3x1	Yalnızca, çok ilaca dirençli organizmaların varlığını gösteren erken kültür sonuçları olan hastalarda düşünün.
Meropenem	1 gr. 3x1	
Seftolozan/Tazobaktam	1.5 gr. 3x1	
Seftazidim/Avibaktam	2.5 gr. 3x1	
Sefiderokol	2 gr. 3x1	
Meropenem-Vaborbaktam	2 gr. 3x1	
Plazomisin	15 mg/kg	

2.10.3. Rekürren ÜSE Tedavisi

Rekürren ÜSE tedavisinde davranışsal yöntemler, non-antibakteriyel profilaksi ve antibakteriyel profilaksi kullanılmaktadır. Amaç rekürrens sayısının azaltılmasıdır. Yetersiz hidrasyon, koitus sonrası idrar tutma, defekasyon sonrası arkadan öne temizlenme gibi davranışlar var ise düzeltilmelidir [69]. Profilaktik turna yemişi, laktobasil suşları, hormon

takviyesi, metenamin hippurat ve D-mannoz kullanımı gibi yöntemlerin etkinliği gösterilmiştir [33, 70-72]. Hasta özelliklerine göre bu yöntemlerden herhangi biri ya da birden fazlası seçilebilir.

Antibakteriyel profilaksi devamlı düşük doz profilaksi ve postkoital profilaksi olmak üzere iki çeşittir. Rekürren ÜSE epizodlarının azaltılmasına en etkili yöntemdir [73]. Düşük doz devamlı profilaksiste nitrofurantoin 50 veya 100 mg günde 1 kez ya da fosfomisin trometamol 3 gr 10 günde bir kullanımı önerilebilir.

2.10.4. Komplike ÜSE Tedavisi

Üroloji kliniğinde yatarak antibakteriyel tedavi alan semptomatik hastaların çoğunluğu komplike ÜSE tanısı almaktadır. Etkenler komplike olmayan ÜSE ye göre daha geniş spektrumda olup daha dirençli olma eğilimindedir [37]. *E. Coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* ve *Enterococcus* suşları en çok izole edilen etkenlerdir. Mevcut direnç paternleri göz önüne alındığında üroloji kliniğinde komplike pyelonefrit nedeniyle tedavi alacak hastalarda amoksisilin-klavunat, ko-trimoksazol ve kinolonların ampirik tedavide kullanılması uygun değildir [74]. Ancak hasta b-laktam grubu antibiyotiklerle ciddi anaflaksi riski taşıyorsa ampirik tedavide kinolon grubu düşünülebilir. Antibiyotik seçimi lokal direnç verileri göz önüne alınarak yapılmalıdır [29]. Aminoglikozidler ve b-laktamlar ile kombinasyonları, geniş spektrumlu b-laktamlar 3. kuşak ve üstü sefalosporin grubu ampirik tedavide seçilebilir. Karbapenem grubu ilaçlar son seçenek olarak saklanmalıdır. İntravenöz sefdirokol 2 gr. günde üç kez, seftazidim/avibactam 2.5 gr. günde üç kez, plazomicin 15 mg/kg günde bir kez, imipenem/silastatin 1 gr. günde üç kez, meropenem 1 gr. günde üç kez tedavide seçilebilecek alternatif ilaçlardır.

Akut bakteriyel prostatit genellikle prostat biyopsisi gibi bir girişim sonrası ortaya çıkar. En sık etken *E. coli* 'dir. Bu hasta grubu hızlı sepsise gidiş riski nedeniyle dikkatli takip edilmelidir. Akut bakteriyel prostatit komplike ÜSE gibi tedavi edilmelidir.

Epididimoorşit kliniğinde genellikle ayaktan tedavi yeterli olmaktadır. Tedavi seçiminde olası etken spektrumu göz önünde bulundurulmalıdır. *Enterobacterales*, *C. Trachomatis*, *N. Gonorrhoeae* en sık etkenlerdir.

Doksisiklin 100 mg günde 2 kez, siprofloksasin 750 mg günde 1 kez hem *Enterobacterales*, hem de *C. Trachomatis* için etkili seçeneklerdir. *N. Gonorrhoeae* etken olarak düşünülüyorsa tedaviye seftriakson bir gr tek doz eklenmelidir. Tedavi süresi 14 güne tamamlanmalıdır.



BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEM

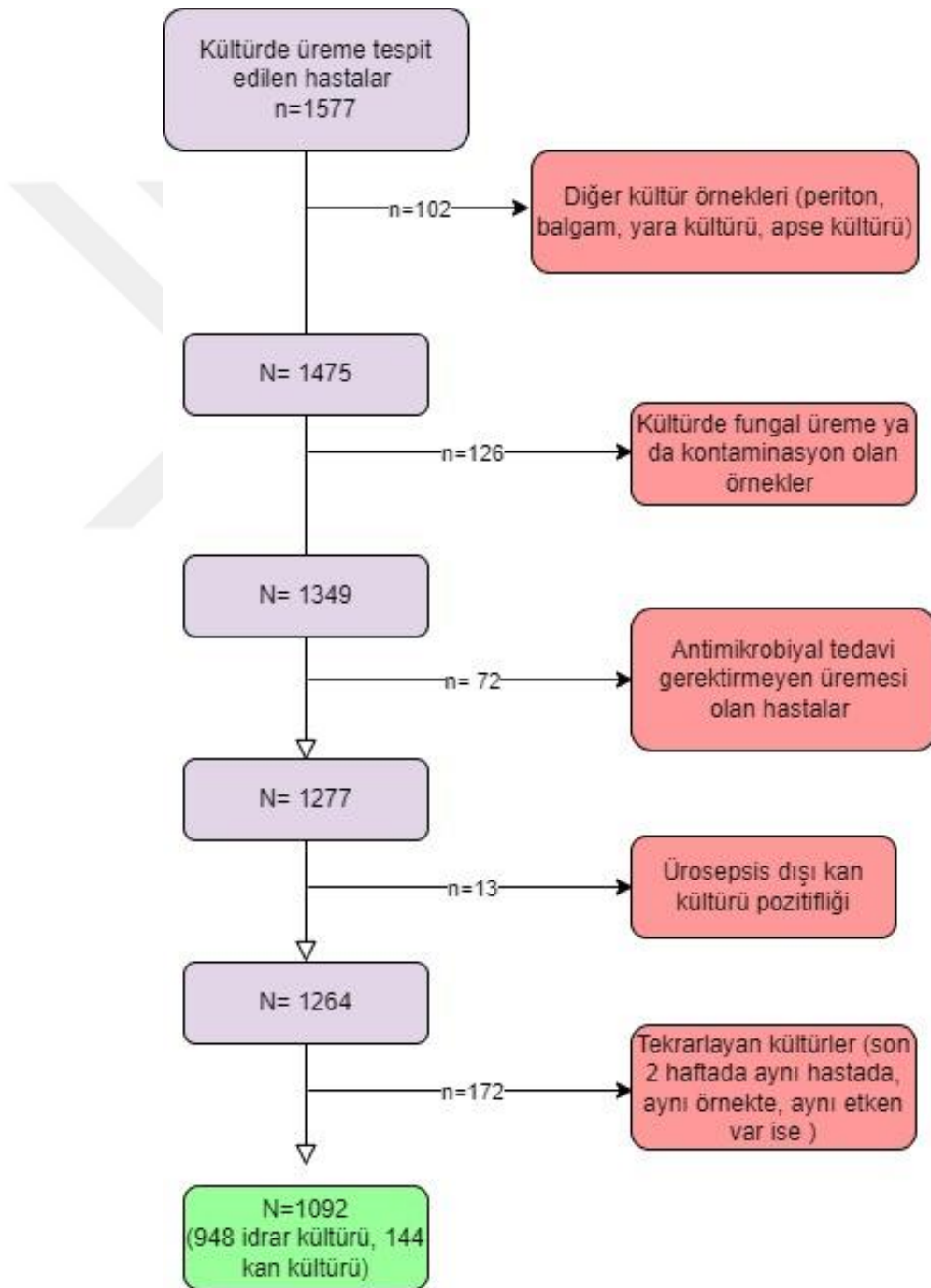
3.1 HASTA KARAKTERİSTİKLERİ VE DEMOGRAFİK VERİLER

Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Üroloji kliniğinde yatan hastalar içerisinde herhangi bir kültürde üreme tespit edilen 1577 hasta veri kayıt sisteminden taranarak kaydedildi. Bunlar içerisinde idrar ve kan kültürü dışında alınmış olan kültürler, idrar veya kan kültüründe fungal üreme ya da kontaminasyon tespit edilen hastalar dışlandı. Antimikrobiyal tedavi almamış olan hastalar çalışmanın dışında bırakıldı. Tekrar eden aynı yatışa ilişkin örnekler dışlandıktan sonra 18 yaş üstü 1092 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 3.1).

Hastane veri kayıt sistemleri retrospektif olarak incelenerek hastaların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, sigara içme durumu, diyabet, hipertansiyon, üriner sistem taş hastalığı varlığı, üriner sistemde kateter varlığı ve çeşidi (sonda, nefrostomi, double-J kateter) kaydedildi. Üriner sistemin herhangi bir seviyesinde darlık, rotasyon ve füzyon anomalisi, cerrahi girişim sonrası anatomik değişiklik (üriner diversiyonlar, greftler) ya da genital malformasyonları olan hastalar “anatomik bozukluk” olarak tanımlanarak kaydedildi. Üriner inkontinansı, şiddetli alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan (uluslararası prostat semptom skoru (IPSS)≥20) ve nörojen mesaneli hastalar “üriner sistemde fonksiyonel bozukluk” olarak tanımlanarak kaydedildi. Ayrıca yatış süresi, önceki kültürlerde olan üreme ve geçmiş antibiyotik kullanımı bilgileri, antibiyogramda yer alan direnç bilgisi kaydedildi. Antibiyogramda yer alan direnç paternleri gözden geçirilerek 2 adet 3. kuşak sefalosporin direnci olan ya da sefalosporin grubundan herhangi 3 ilaca dirençli olan gram negatif bakteriler ESBL+, 3 veya daha fazla gruptan antimikrobijale direnci olan bakteriler MDR, en fazla

iki antimikrobiyal ajana duyarlı olan bakteriler yaygın ilaç direnci (XDR) olarak tanımlandı ve kaydedildi.

Hastane eczanesi veri kayıt sisteminden Üroloji Kliniğinde yıllık kullanılan antibiyotik miktarları her ilaç için taranarak yıllık toplam miktar olarak kaydedildi. Elde edilen yıllık birim ilaç rakamları 52 sayısına bölünerek haftalık ilaç sarf adedi kaydedildi. Elde edilen ilaç direncine ilişkin trendler ile antibiyotik kullanım trendi karşılaştırıldı.



Şekil 3.1: Çalışma Akış Diyagramı

Etkenlerin dağılımı idrar ve kan örnekleri için ayrı ayrı değerlendirilerek yüzdelik oranları belirlendi. Gram negatif etkenler için ESBL+, MDR ve XDR üreme oranları ile gram pozitif bakteriler için ampisilin ve vankomisin direncine ilişkin yıllık değişimleri kaydedildi. Tüm veri havuzu yıllara göre bölünmeksizin gram negatif bakteriler için ESBL+ üreme oranları ve ilişkili demografik ve klinik veriler analiz edildi. Gram negatif etkenler için MDR ve XDR üreme ile ilişkili olabilecek klinik ve demografik veriler analiz edildi. Gram pozitif etkenler için ampisilin direnci ile ilişkili olabilecek klinik ve demografik veriler analiz edildi.

Kültür için alınan örneklerin mikrobiyolojik incelemeleri Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların identifikasyonu konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, katalaz, koagülaz, oksidaz vb) ve MALDI-TOF MS (Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight mass spectrometry) otomatize sistemleri kullanılarak yapıldı. Antibiyotik duyarlılıkları EUCAST (European Comittee On Antimicrobial Susceptibility Testing) önerilerine göre Vitek 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize kültür sistemi kullanıldı. Karbapenem direnci gradient test yöntemi (E-test; biomerieux, Fransa) ile doğrulandı.

3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 25.0 (IBM, NY, USA) programı kullanıldı. Normallik testleri Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, frekans, oran, yüzde) kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-test, mann whitney U test ve ki kare testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan parametreler çok değişkenli analiz ile değerlendirildi. Çok değişkenli analizde 'Enter' metodu kullanıldı. İstatistiksel anlamlı p değeri <0,05 olarak belirlendi.

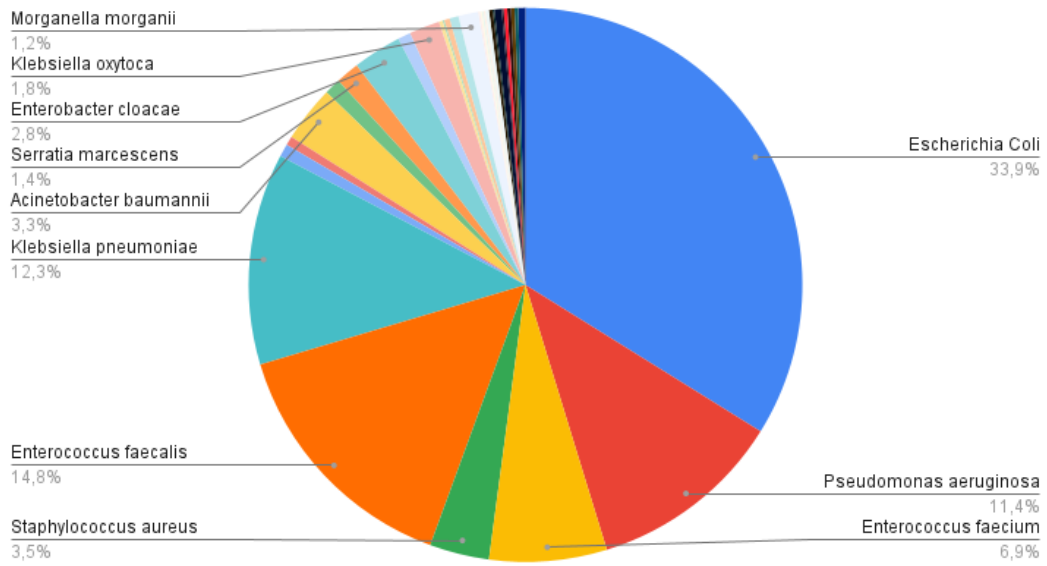
3.3 ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için 17.08.2022 tarihinde İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (Karar No: 2022/0480)

BULGULAR

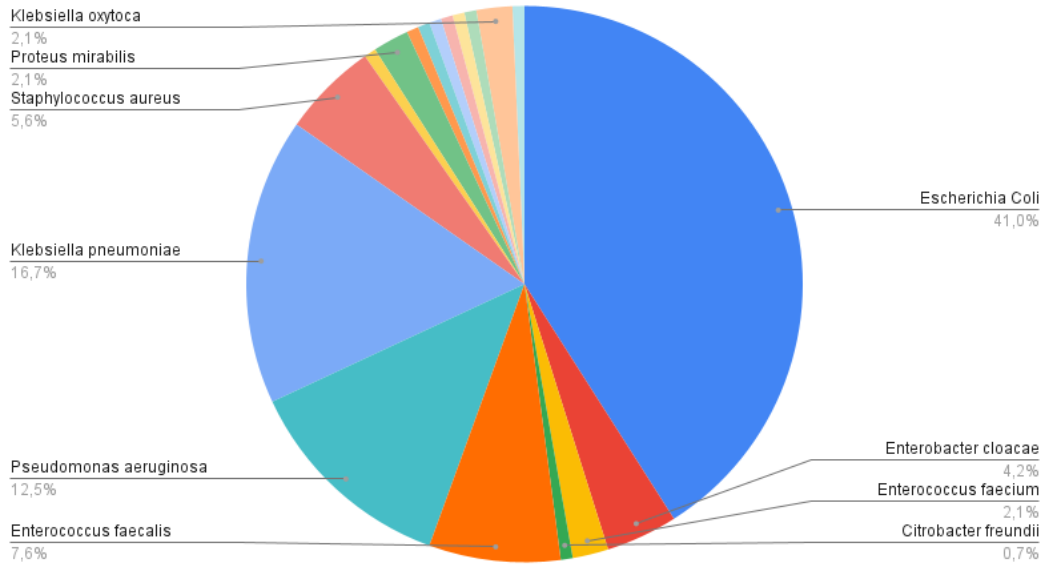
Çalışmaya dahil edilen toplam 1092 başvuruda idrar kültüründe üreme saptanan 948 (%87) ve kan kültüründe üreme saptanan 144 (%13) hasta mevcuttu. İdrar kültüründe ve kan kültüründe en sık *E.coli* üredi. (%33,9'a karşın %41). İdrar kültüründe 2. en sık üreyen etken *Enterococcus* suşlarıydı. (%21,4) Buna karşın kan kültüründe *Enterococcus spp.* üremesi %9,7 oranındaydı. Kan kültüründe ikinci ve üçüncü en sık üreyen bakteriler sırasıyla *Klebsiella* ve *Pseudomonas* suşlarıydı. (%18,8'e karşın %12,5) İdrar kültüründe *Klebsiella* ve *Pseudomonas* üremesi oranları sırasıyla %14,1 ve %11,4 olarak gerçekleşti. İdrar kültüründe üreyen patojenlerin dağılımı Şekil 4.1, kan kültüründe üreyen patojenlerin dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Her iki gruptaki etkenlerin dağılımı Tablo 4.1'de sunulmuştur.

İdrar Kültüründe Üreyen Etkenler



Şekil 4.1: İdrar Kültüründe Üreyen Etkenlerin Dağılımı

Kan kültüründe üreyen etkenler



Şekil 4.2: Kan Kültüründe Üreyen Etkenlerin Dağılımı

Tüm etkenler içerisinde gram pozitif üreme 268 hastada gerçekleşti (%25). Kan kültüründe ve idrar kültüründe gram pozitif üreme oranları sırasıyla %17 ve %26 bulundu. En sık üreyen gram pozitif etkenler *Enterococcus* suşları idi. Kan kültüründe üreyen tüm gram pozitif etkenlerin %64'ü idrar kültüründe üreyen tüm gram pozitif etkenlerin %76'sını *Enterococcus* suşları oluşturdu. *Staphylococcus* suşları kan kültüründe idrar kültürüne göre daha yüksek sıklıkta üremiş olduğu belirlendi (%5,56'ya karşın %3,48).

Tablo 4.1: İdrar ve Kan Kültüründe Üreyen Etkenlerin Sayıca ve Yüzdelik Dağılımları

	Kan Kültürü		İdrar kültürü	
	N	%	N	%
Escherichia Coli	59	40,97	321	33,86
Klebsiella pneumoniae	24	16,67	117	12,34
Pseudomonas aeruginosa	18	12,50	108	11,39
Enterococcus faecalis	11	7,64	140	14,77
Staphylococcus aureus	8	5,56	33	3,48
Enterobacter spp	7	4,86	39	4,12
Enterococcus faecium	3	2,08	65	6,86
Klebsiella oxytoca	3	2,08	17	1,79
Proteus spp.	3	2,08	14	1,18
Acinetobacter spp.	3	2,08	32	3,38
Citrobacter spp.	1	0,69	16	1,69
Serratia marcescens	0	0,00	13	1,37
Morganella morganii	0	0,00	11	1,16
Diğer	4	2,79	22	2,61
Genel Toplam	144		948	

Yıllara göre hasta demografik verilerinde meydana gelen değişimler Tablo

4.2’de özetlenmiştir. Genel toplamda yaş ortalaması $63,5 \pm 16,6$ olarak bulundu. Tüm yıllar içerisinde ortalama yaşın en yüksek 2015 en düşük 2018 yılında olduğu belirlendi ($69,9 \pm 15,1$ ve $60,1 \pm 17$). Genel toplamda erkek hastalar sayıca kadın hasalardan fazla idi. (%71’e karşın %29). En yüksek kadın hasta yüzdesi 2019 da %41, en düşük 2020 de %21 olarak belirlendi. Diyabet öyküsü olan hasta oranı genel toplamda %23 oranında bulundu. Bu oran için en yüksek değer 2020 yılında (%34), en düşük değer 2018 (%17) yılında bulundu. Diğer değişkenlerin dağılımı Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2: Üreme Saptanan Hastalarda Yıllara Göre Bazı Karakteristik Değişiklikler

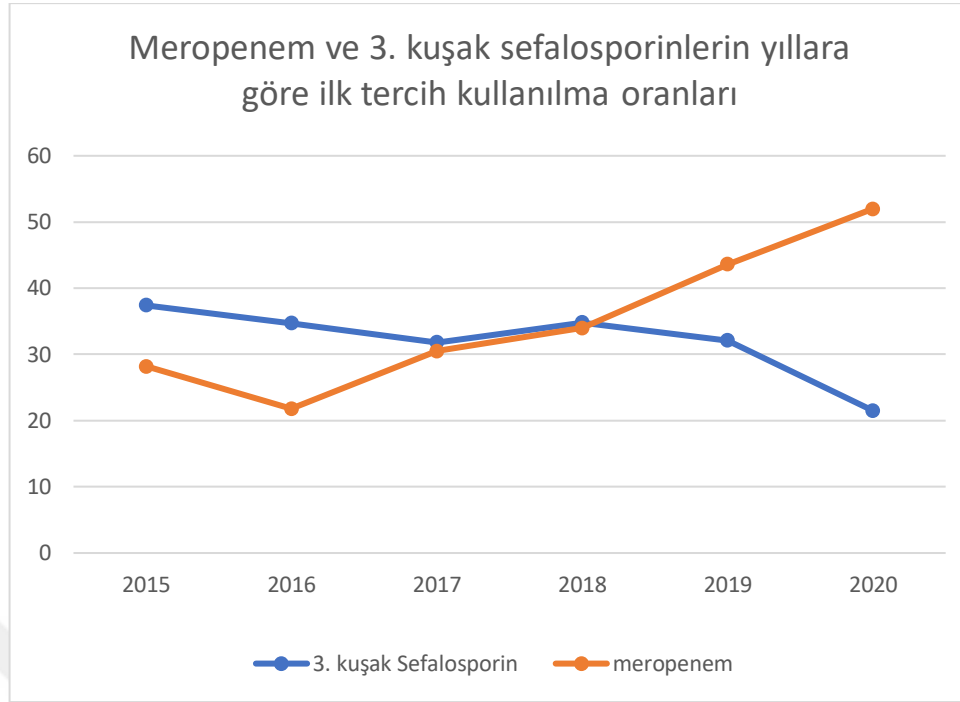
	Yıllar						Genel Toplam
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Yaş (ort. $\pm$ SD)	69,9 $\pm$ 15,1	64,8 $\pm$ 16	61,9 $\pm$ 16	60,1 $\pm$ 17	61,6 $\pm$ 17,3	66,6 $\pm$ 15,5	63,5 $\pm$ 16,6
Cinsiyet n(%)							
Erkek	89 (76)	74 (73)	132 (79)	173 (69)	137 (59)	176 (79)	781 (71)
Kadın	28 (24)	27 (27)	35 (21)	77 (31)	97 (41)	47 (21)	311 (29)
Boy	166,7 $\pm$ 10,9	166,5 $\pm$ 8,8	167,3 $\pm$ 7,4	164,2 $\pm$ 14,5	165,2 $\pm$ 14,2	167,8 $\pm$ 7,1	166,1 $\pm$ 11,5
Kilo	74,3 $\pm$ 12	75,1 $\pm$ 10,8	72,9 $\pm$ 13,9	72,8 $\pm$ 14	72,3 $\pm$ 17	77,5 $\pm$ 12	74 $\pm$ 14
VKİ	26,6 $\pm$ 3,5	27,1 $\pm$ 3,8	26,1 $\pm$ 5,1	27,2 $\pm$ 5,5	26,1 $\pm$ 5,1	27,6 $\pm$ 4,4	26,8 $\pm$ 4,8
Sigara n(%)							
Hiç içmeyen	46(39)	35(35)	55(33)	125(50)	101(43)	64(29)	426 (39)
Bırakmış	52(44)	41(41)	48(29)	50(20)	112(48)	113(51)	416 (38)
Aktif içici	19(16)	25(25)	64(38)	75(30)	21(9)	46(21)	250 (23)
DM öyküsü	28(24)	18(18)	30(18)	42(17)	58(25)	77(35)	253(23)
Üriner sistem taş hastalığı	33(28)	47(47)	62(37)	94(38)	85(36)	75(34)	396(36)
Ortalama yatış süresi	9,6 $\pm$ 4,3	11,7 $\pm$ 5,5	10,3 $\pm$ 4,1	9,8 $\pm$ 4,9	11,6 $\pm$ 5,6	10,9 $\pm$ 6,3	10,7 $\pm$ 5,3

Yıllara göre antimikrobiyal ilaçların ilk seçenekte tercih edilme oranlarında farklılıklar belirlendi. Genel toplamda ilk seçenekte en sık tercih edilen antimikrobiyal ilacın meropenem olduğu belirlendi (%37,3). İlk seçenekte karbapenem grubundan ilaç tercih edilme oranı genel toplamda %45 olduğu belirlendi. İlk tercih olarak meropenemin kullanımı yıllar içerisinde artış gösterdiği belirlendi (2020 de %52’ye kadar artış kaydedildi). Genel toplamda en sık tercih edilen ikinci antibakteriyel ajan seftazidim olarak belirlendi (%19,8). Bu oran yıllara göre değişiklik gösterdi (maks.:24,8, min.:14,9). Ertapenemin genel toplamda en sık tercih edilen üçüncü antimikrobiyal ajan olduğu belirlendi (ort:%7,1, maks.:%10,3, min.:%4,5). Ertapenem’in tercih edilme oranlarının yıllar içerisinde giderek azaldığı gözlemlendi.

Tablo 4.3: Ampirik Olarak Seçilen Antibiyotikler ve Yıllara Göre Tercih Edilme Sıklıkları

Ampirik antibiyotik n(%)	Yıllar						Genel Toplam n(%)
	2015 n(%)	2016 n(%)	2017 n(%)	2018 n(%)	2019 n(%)	2020 n(%)	
Meropenem	33(28,2)	22(21,8)	51(30,5)	85(34)	102(43,6)	116(52)	408(37,3)
Seftazidim	21(17,9)	15(14,9)	30(18)	62(24,8)	50(21,4)	38(17)	216(19,8)
Ertapenem	12(10,3)	9(8,9)	13(7,8)	19(7,6)	15(6,4)	10(4,5)	78(7,1)
Seftriakson	21(17,9)	11(10,9)	11(6,6)	15(6)	10(4,3)	6(2,7)	74(6,7)
Sefotaksim	3(2,6)	9(8,9)	12(7,2)	10(4)	15(6,4)	4(1,8)	53(4,9)
Sefuroksim	6(5,1)	5(5)	5(3)	9(3,6)	4(1,7)	18(8,1)	46(4,2)
Siprofloksasin	5(4,3)	5(5)	14(8,4)	10(4)	5(2,1)	6(2,7)	46(4,2)
Ampisilin-Sulbaktam	9(7,7)	3(3)	2(1,2)	5(2)	8(3,4)	13(5,8)	40(3,7)
Linezolid	1(0,9)	4(4)	3(1,8)	6(2,4)	5(2,1)	6(2,7)	25(2,3)
Teikoplanin	1(0,9)	4(4)	2(1,2)	8(3,2)	4(1,7)	-	19(1,7)
Gentamisin	2(1,7)	2(2)	3(1,8)	3(1,2)	-	-	10(0,9)
Piperasilin-Tazobatom	-	2(2)	4(2,4)	1(0,4)	1(0,4)	2(0,9)	10(0,9)
Trimetoprim-Sulfometaksazol	-	1(1)	2(1,2)	3(1,2)	4(1,7)	2(0,9)	10(0,9)
Vankomisin	1(0,9)	-	-	5(2)	2(0,9)	2(0,9)	10(0,9)
İmipenem	-	3(3)	3(1,8)	-	1(0,4)	-	7(0,6)
Fosfomisin	-	4(4)	1(0,6)	-	1(0,4)	-	6(0,5)
Levofloksasin	1(0,9)	1(1)	4(2,4)	-	-	-	6(0,5)
Kolistin	-	-	-	2(0,8)	3(1,3)	-	5(0,5)
Amikasin	-	-	2(1,2)	-	1(0,4)	-	3(0,3)
Amoksisilin-Klavulonat	1(0,9)	-	-	1(0,4)	1(0,4)	-	3(0,3)
Tigesiklin	-	-	3(1,8)	-	-	-	3(0,3)
Daptomisin	-	-	-	1(0,4)	1(0,4)	-	2(0,2)
Klindamisin	-	-	-	1(0,4)	1(0,4)	-	2(0,2)
Nitrofruantoin	-	-	-	2(0,8)	-	-	2(0,2)
Ornidazol	-	-	-	2(0,8)	-	-	2(0,2)
Sefazolin	-	1(1)	-	-	1(0,4)	-	2(0,2)

Siprofloksasin için ilk tercih olarak kullanılma sıklığı ortalama %4,2 olarak bulundu. 3. kuşak sefalosporinlerin ilk tercih olarak kullanılma sıklığı yıllar içerisinde azalma gösterdiği gözlemlendi. 2015-2017 yıllarında tüm 3. kuşak sefalosporinler birlikte değerlendirildiğinde ilk basamak tedavide en çok tercih edilen ilaç grubunun 3. kuşak sefalosporinler olduğu gözlemlendi. 2019 ve 2020 yıllarına gelindiğinde meropenem ilk basamakta en çok tercih edilen ilaçtı (Şekil 4.3).

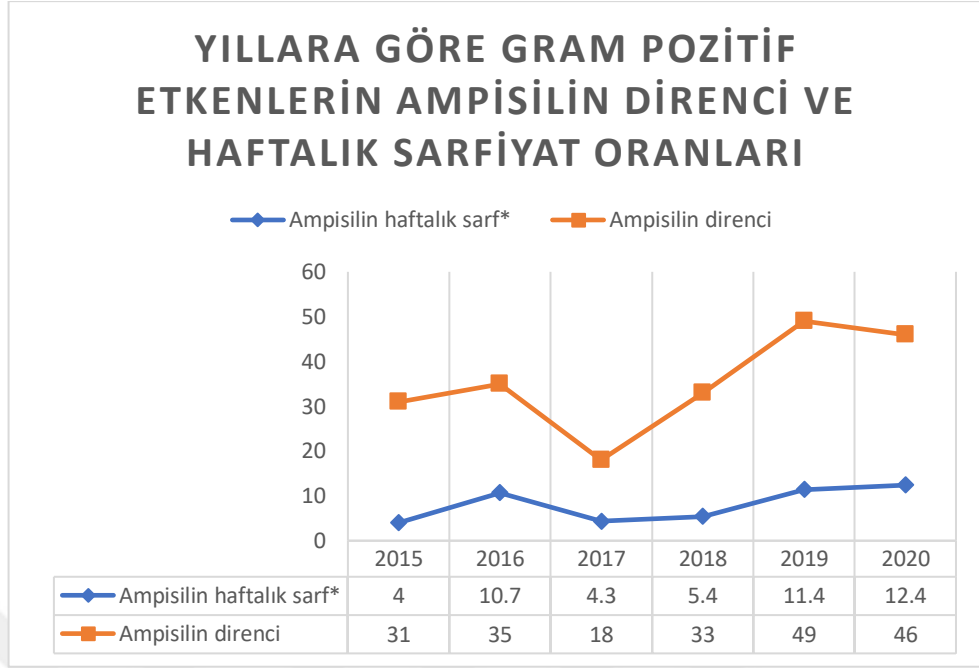


Şekil 4.3: Meropenem ve 3. Kuşak Sefalosporinlerin İlk Tercih Olarak Kullanılma Sıklıklarındaki Yıllar İçerisinde Görülen Değişim

ESBL+ üreme oranları tüm yıllarda %40 üzerinde olduğu belirlendi. Genel ortalama ESBL+ üreme için %44 bulunmuştur (Tablo 4.4). Bunun yanında MDR bakterilerin oranı ortalama %29 olarak belirlendi. MDR yoğunluğunun en fazla olduğu yıl %37 oranla 2019 yılıdır. XDR bakterilerin tüm gram negatif etkenler içerisindeki oranı ortalama %4 olarak belirlendi. Bu oran 2015 ve 2020 yıllarında %7 ile en yüksek değerine ulaştığı gözlemlendi. Gram pozitif etkenlerde ampisilin direnci ortalama %37 olup yıllara göre değişiklik göstermektedir. Ampisilin direnci ve haftalık ortalama ampisilin ilaç sarfiyatı yıllar içerisinde paralel seyir göstermektedir (Şekil 4.4).

Tablo 4.4: Bazı Spesifik Direnç Paternlerinin Yıllara Göre ve Genel Yüzdeleri

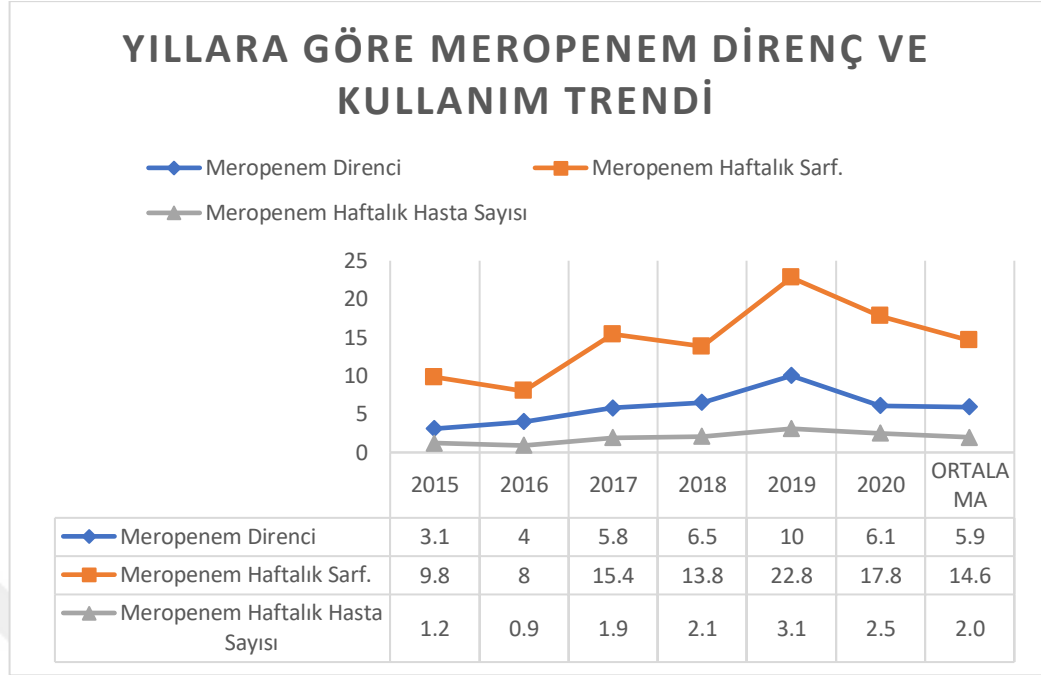
	2015 n(%)	2016 n(%)	2017 n(%)	2018 n(%)	2019 n(%)	2020 n(%)	Genel Toplam n(%)
Gram(-) etkenler (n=824)							
ESBL(+) (%)	37(42)	38(47)	63(49)	73(41)	84(47)	71(42)	366(44)
MDR	23(26)	22(27)	36(28)	45(25)	66(37)	50(29)	242(29)
XDR	6(7)	3(4)	5(4)	3(2)	5(3)	12(7)	34(4)
Gram (+) etkenler (n=268)							
Ampisilin direnci	9(31)	7(35)	7(18)	23(33)	28(49)	24(46)	98(37)
Enterococcus spp. (n=219)							
VRE	2(8)	0(0)	1(3)	0(0)	1(2)	0(0)	4(2)



Şekil 4.4: Yıllara Göre Gram Pozitif Etkenlerin AMPİSİLİN Direnci ve Haftalık Ortalama Sarfiyat

*haftalık ortalama birim/adet (Ampisilin 1 gr. flakon) ilaç sarfiyatı

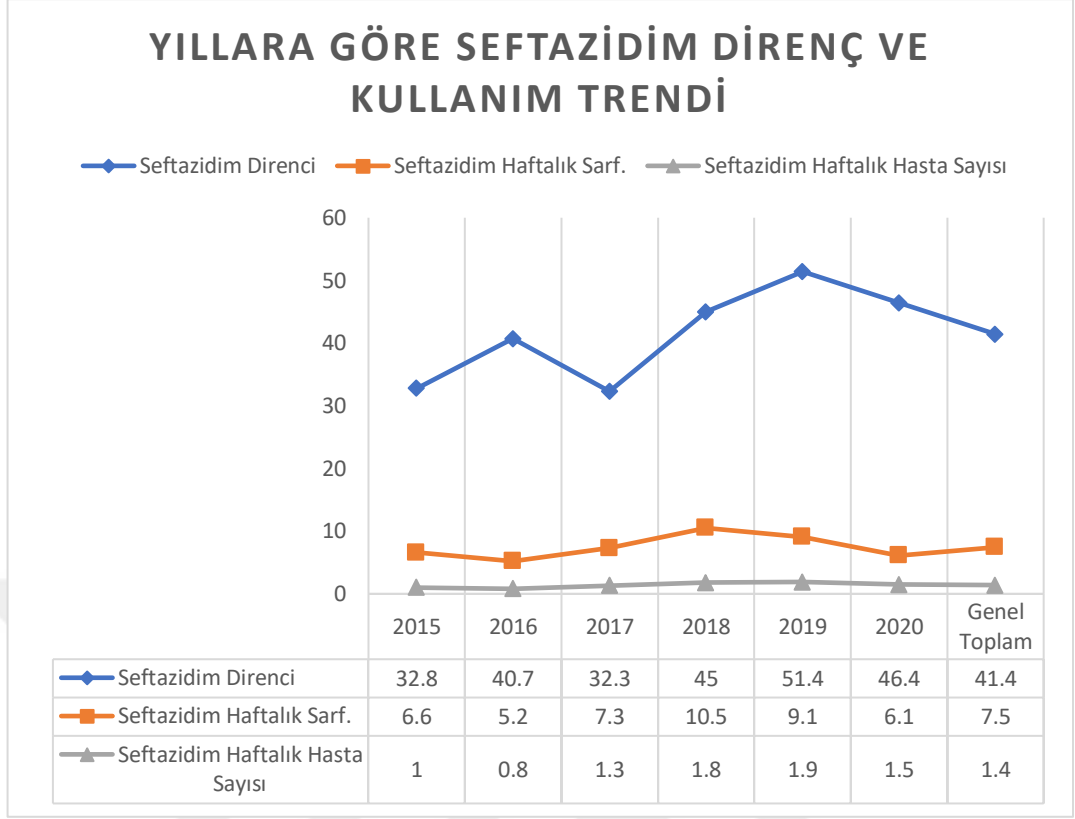
Meropenem için yıllık ortalama direnç oranları, haftalık sarfedilen ortalama hasta sayısı ve haftalık ortalama birim sarf miktarı paralellik göstermektedir (Şekil 4.5). Meropenem için ilk tercihte kullanılma sıklığı yıllar içerisinde giderek artmasında rağmen 2020 de düşüş kaydedildi. Direnç oranlarının buna paralel olarak gerilemiş olduğu gözlemlendi. Ortalama direnç %5,9 olarak kaydedilmiş olsa da 2019 yılında pandemi öncesi meropenem direncinin pik yaptığı gözlemlendi.



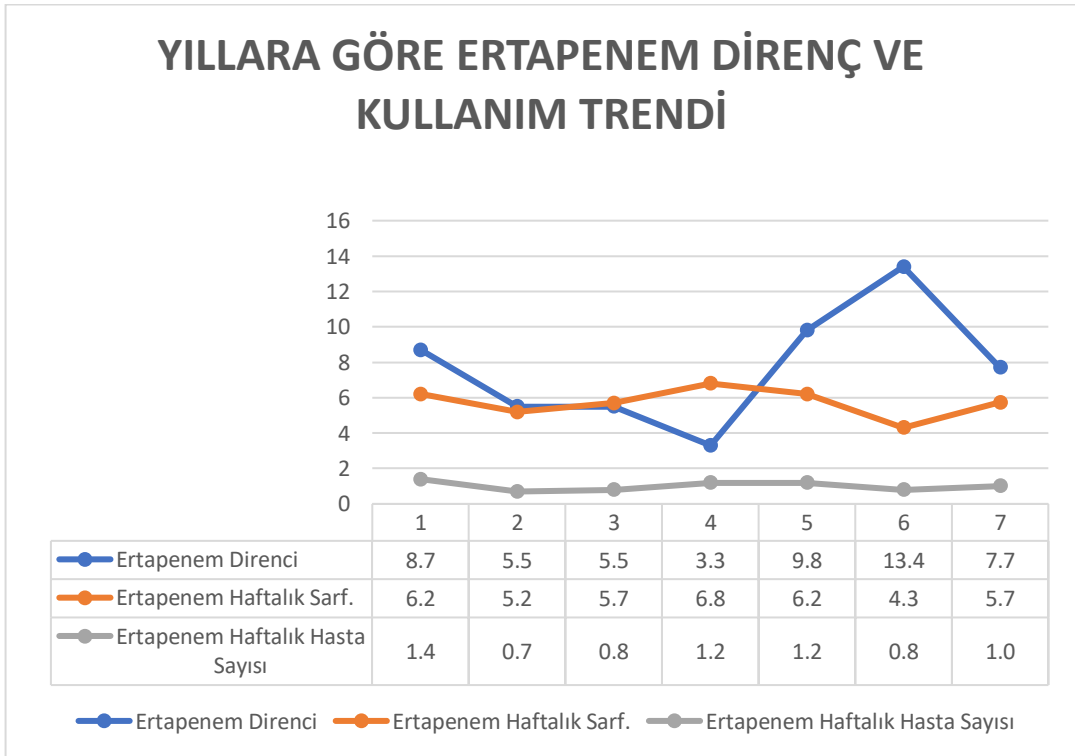
Şekil 4.5: Yıllara Göre Meropenem Direnç ve Kullanım Trendi

Kliniğimizde en sık tercih edilen 3. kuşak sefalosporin olan seftazidim için kaydedilen ortalama direnç %41,4 olarak belirlendi. Yıllar içerisinde direnç oranlarında dalgalanmalar görülse de direnç trendi artış eğilimindedir. Haftalık ortalama birim ilaç sarfıyatı ve ilk tercihte kullanılması ile direnç oranları arasında net doğrusal ilişki gözlenmedi (Şekil 4.6).

Kliniğimizde Ertapenem ilaç direncinin son yıllarda %10 oranını aşarak artış eğiliminde olduğu belirlendi (Şekil 4.7). Toplam sarfıyat ya da ilk tercih olarak kullanılma oranları ile paralellik göstermese de meropenem gibi diğer karbapenem grubu ilaçların direncindeki artış trendine uyum sağladığı gözlemlendi.

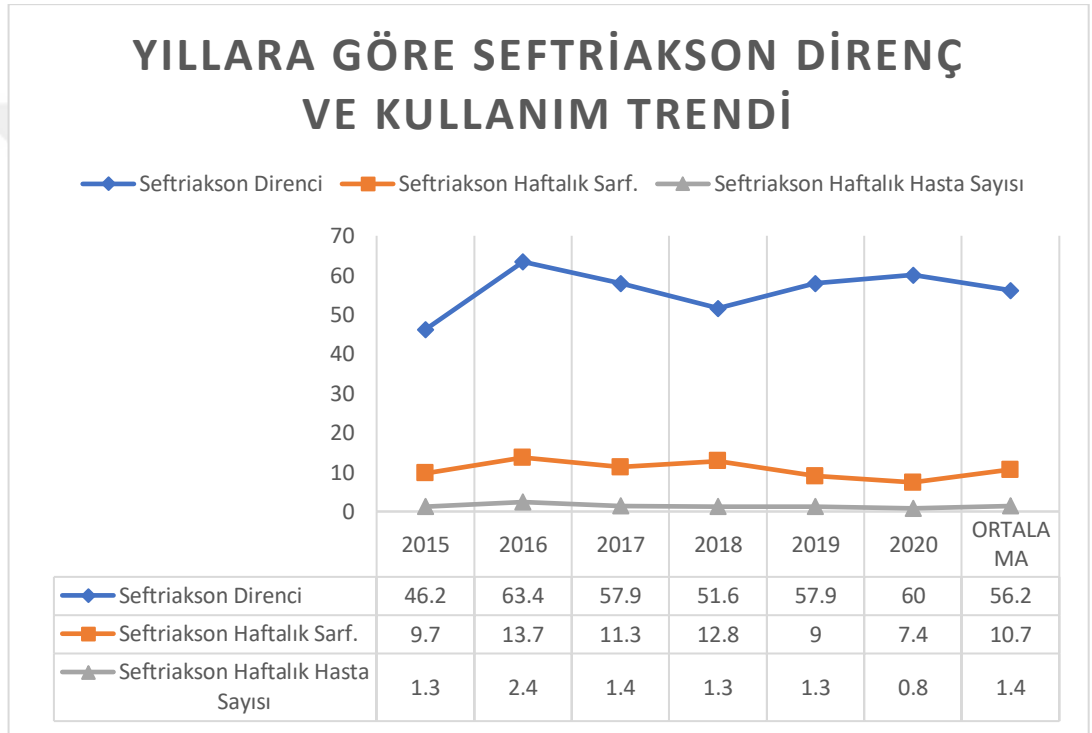


Şekil 4.6: Yıllara Göre Seftazidim Direnç ve Kullanım Trendi



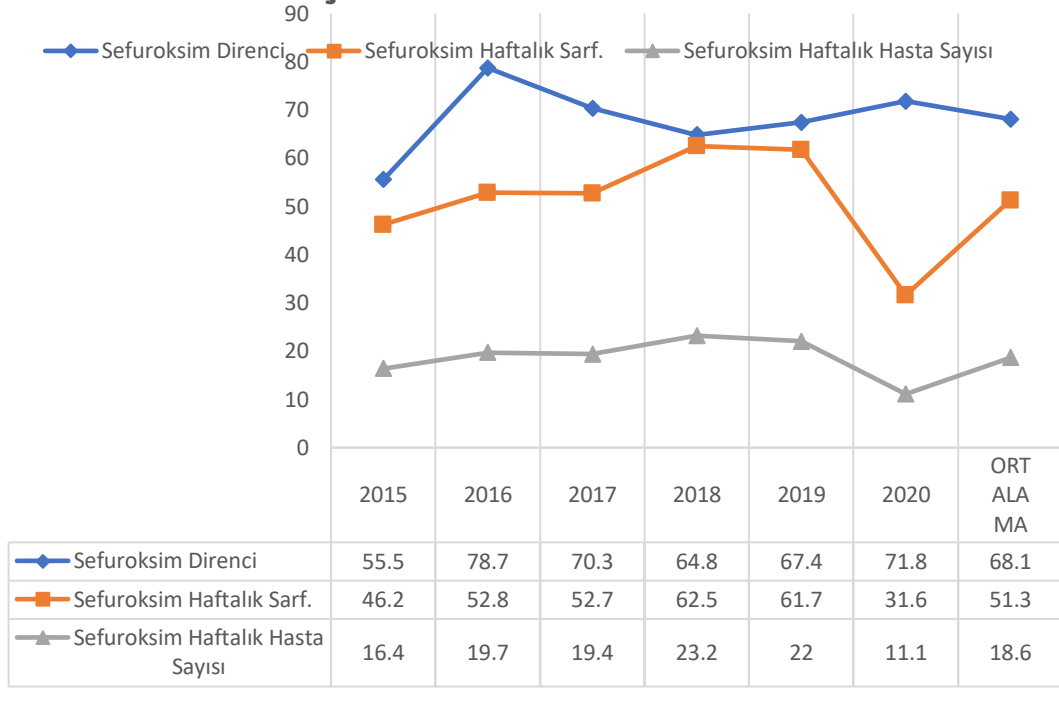
Şekil 4.7: Yıllara Göre Ertapenem Direnç ve Kullanım Trendi

Gram negatif etkenlerde seftriakson ve sefuroksim ortalama ilaç dirençleri Şekil 4.8 ve 4.9’da gösterilmektedir. Sefuroksim kliniğimizde elektif cerrahi girişim öncesi rutin profilaktik uygulamada kullanılmakta olup, haftalık sarfiyat miktarının yüksek olduğu gözlemlendi (Şekil 4.9). Ancak yaygın direnç nedeniyle gerek sefuroksim gerekse seftriakson için ilk tercih olarak kullanılma oranları düşüktür. Seftriakson için bu oran yıllar içerisinde giderek azalmaktadır. Seftriakson haftalık sarfiyat oranları da düşüş eğiliminde olmasına karşın direnç oranları yüksek kalmaya devam etmektedir.



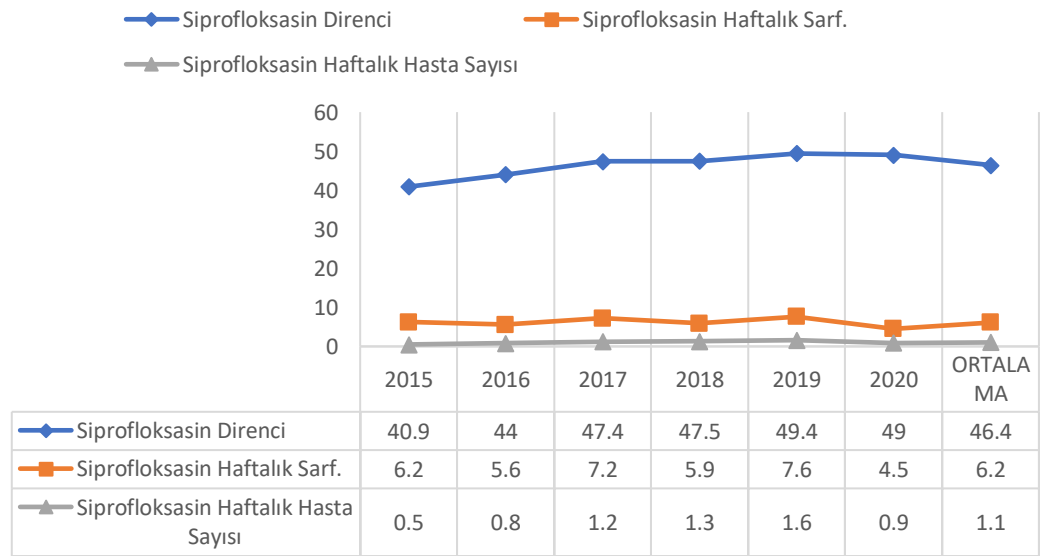
Şekil 4.8: Yıllara Göre Seftriakson Direnç ve Kullanım Trendi

YILLARA GÖRE SEFUROKSİM-AKSETİL DİRENÇ VE KULLANIM TRENDİ



Şekil 4.9: Yıllara Göre Sefuroksim-Aksetil Direnç ve Kullanım Trendi

YILLARA GÖRE SİPROFLOKSASİN DİRENÇ VE KULLANIM TRENDİ



Şekil 4.10: Yıllara Göre Siprofloksasin Direnç ve Kullanım Trendi

Siprofloksasin ilaç direnci yıllar içerisinde artış eğiliminde olmuştur (Şekil 4.10). Yatan hastalarda, haftalık ortalama sarfiyatta belirgin artış gözlemlendi. Kinolonların yatan hastada ilk tercih olarak kullanılma oranı da azalma eğilimindedir.

Gram negatif etkenlerde ESBL+ üreme ile ilişkili faktörler Tablo 4.5'te gösterilmektedir. ESBL+ üreme hasta yaşı, ÜS taş hastalığının olmaması, üriner sistemde anatomik bozukluk olmaması, son bir ayda üriner sisteme girişim olması ve son bir ayda antibiyotik kullanımı ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). ESBL+ etkenler için yapılan çok değişkenli analizde son bir yılda antibiyotik kullanımı ve üriner sistemde anatomik bozukluk olmaması ESBL+ üremeyi etkileyen bağımsız değişkenler olarak görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 4.5: Gram Negatif Etkenler İçin ESBL(+) Üreme İle İlişkili Olabilecek Faktörler

	ESBL(-) N=458	ESBL(+) N=366	p
Yaş (ort.±SS)	61,9±17	64,7±16	0,028^m
Boy (ort.±SS)	166,4±11,3	166,3±9,8	0,322 ^m
Kilo (ort.±SS)	73,7±13,6	74,6±14,2	0,602 ^m
VKİ (ort.±SS)	26,7±4,6	27±4,9	0,193 ^m
Total üreme sayısı (ort.)	3,04±2,3	2,8±2	0,102 ^m
Yatış süresi (ort.±SS)	10,5±5,2	10,3±4,8	0,623 ^m
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	399(69)	180(74)	0,096 ^c
Kadın	183(31)	62(26)	
SBIÜSE, n (%)	400(87)	316(86)	0,673 ^c
Sigara, n (%)			0,127 ^c
Hiç içmeyen	196(43)	132(36)	
Bırakmış	162(35)	150(41)	
Aktif içici	100(22)	84(23)	
DM, n (%)	109(24)	80(22)	0,510 ^c
HT, n (%)	182(40)	147(40)	0,901 ^c
ÜS taş hastalığı, n (%)	178(39)	115(31)	0,027^c
Anatomik bozukluk, n (%)	216(47)	147(40)	0,044^c
Fonksiyonel bozukluk, n (%)	143(31)	121(33)	0,574 ^c
Semptomatik ÜSE, n (%)	351(77)	288(80)	0,483 ^c
DJ stent, n (%)	72(16)	47(13)	0,671 ^c
Sonda, n (%)	109(24)	85(23)	0,853 ^c
Nefrostomi, n (%)	142(31)	95(26)	0,112 ^c
Son bir yılda internasyon, n (%)	253(55)	222(61)	0,118 ^c
Son bir ayda ÜS'e girişim, n (%)	227(51)	210(58)	0,026^c
Son bir yılda Antibiyotik kullanımı n (%)	232(51)	218(60)	0,011^c

^mMann-whitney u testi, ^cKi-kare testi

SBIÜSE: Sağlık bakımı ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonu

Tablo 4.6: Gram Negatif Etkenler İçin ESBL+ Üreme İle İlişkili Olabilecek Faktörler

	OR	Çok değişkenli analiz 95% CI*	p
Yaş	1,008	0,999-1,017	0,067
ÜS taş hastalığı	,796	0,584-1,086	0,149
Son bir yılda Antibiyotik kullanımı	1,502	1,123-2,008	,006
Anatomik bozukluk	,670	0,501-0,896	,007
Son bir ayda ÜS'e girişim	1,293	0,975-1,715	,075

Gram negatif etkenler için MDR üreme ile ilişkili olabilecek faktörler Tablo 4.7'de özetlenmiştir. MDR etkenler için ÜS taş hastalığının olmaması ve son bir yılda antibakteriyel ilaç kullanımı anlamlı değişkenler olarak görülmüştür. Vücut kitle indeksi MDR etken üreyen hastalarda MDR dışında üremesi olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (27,2±5'e karşın. 26,4±4,9) Bu fark istatistik anlamlılık değerine yakın bulunmuştur (p=0,056). Son bir yılda hastane yatış öyküsü MDR üremesi olan hastalarda daha sıktır (%63'e karşın %56). Bu fark istatistik anlamlılık değerine yakındır (p=0,053).

Tablo 4.7: Gram Negatif Etkenler İçin MDR Üreme İle İlişkili Olabilecek Faktörler

	MDR(-) N=582	MDR(+) N=242	p
Yaş (ort.±SS)	62,5±17	64,9±15,7	0,119 ^m
Boy (ort.±SS)	166±10,9	165,2±12	0,598 ^m
Kilo (ort.±SS)	72,8±14,3	73,8±14	0,312 ^m
VKİ (ort.±SS)	26,4±4,9	27,2±5	0,056 ^m
Total üreme sayısı (ort.)	2,87±2,3	3,11±2,4	0,187 ^m
Yatış süresi (ort.±SS)	10,2±5	10,7±5	0,179 ^m
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	399(69)	180(74)	0,096 ^c
Kadın	183(31)	62(26)	
SBIÜSE, n (%)	501(86)	215(89)	0,285 ^c
Sigara, n (%)			0,082 ^c
Hiç içmeyen	245(42)	83(34)	
Bırakmış	208(36)	104(43)	
Aktif içici	129(22)	55(23)	
DM, n (%)	135(23)	54(22)	0,784 ^c
HT, n (%)	241(41)	88(36)	0,178 ^c
ÜS taş hastalığı, n (%)	221(38)	72(30)	0,025^c
Anatomik bozukluk, n (%)	268(46)	95(39)	0,074 ^c
Fonksiyonel bozukluk, n (%)	179(31)	85(35)	0,221 ^c
Semptomatik ÜSE, n (%)	445(77)	194(80)	0,246 ^c
DJ stent, n (%)	86(15)	33(14)	0,671 ^c
Sonda, n (%)	136(23)	58(24)	0,853 ^c
Nefrostomi, n (%)	167(30)	70(30)	0,947 ^c
Son bir yılda internasyon, n (%)	323(56)	152(63)	0,053 ^c
Son bir ayda ÜS'e girişim, n (%)	297(51)	140(58)	0,074 ^c
Son bir yılda Antibiyotik kullanımı	298(51)	152(63)	0,002^c

^mMann-whitney u testi, ^cKi-kare testi

SBIÜSE: Sağlık bakımı ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonu

Gram pozitif etkenler için ampisilin direnci ve ilişkili olabilecek faktörler Tablo 4.8’de özetlenmiştir. Üriner sistem taş hastalığı ampisiline duyarlı üremesi olan hastalarda daha sık olmaktadır (%44’e karşın %30, $p=0,024$). Üriner sistemde fonksiyonel bozukluk ampisilin direnci olan grupta daha sıktır. (%47’ye karşın %34, $p=0,03$). Son bir yılda antibiyotik kullanımının direnç olan grupta daha sık olduğu gözlemlendi (%74’e karşın %61, $p=0,033$). Sigara kullanımı ile ampisiline dirençli üreme arasında anlamlı ilişki belirlendi. Hiç sigara kullanmamış olan hastaların oranı ampisiline duyarlı grupta fazlayken, aktif içici veya eski içici olan hasta oranı ampisiline dirençli olan hasta grubunda daha fazladır (Tablo 4.8). Ancak çok değişkenli analizde bu etkenlerin hiçbirinde istatistik anlamlılık gözlenmedi (Tablo 4.19).

Tablo 4.8: Gram Pozitif Etkenler İçin Ampisiline Dirençli Üreme İle İlişkili Olabilecek Faktörler

	Ampisilin duyarlı N=170	Ampisilin dirençli N=98	p
Yaş (ort.±SS)	64,5±15,1	64,6±18,3	0,484 ^m
Boy (ort.±SS)	166,1±10,3	165,9±9,7	0,789 ^m
Kilo (ort.±SS)	73,2±13,7	75,1±15,8	0,506 ^m
VKİ (ort.±SS)	26,6±5,1	27,2±5,1	0,229 ^m
Total üreme sayısı (ort.)	3,1±2,3	3,4±2,5	0,409 ^m
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	130(76)	72(74)	0,583 ^c
Kadın	40(24)	26(26)	
SBIÜSE, n (%)	153(90)	92(94)	0,275 ^c
Sigara, n (%)			0,027^c
Hiç içmeyen	66(39)	32(33)	
Bırakmış	56(33)	48(49)	
Aktif içici	48(28)	18(18)	
DM, n (%)	42(25)	22(22)	0,676 ^c
HT, n (%)	56(33)	41(42)	0,144 ^c
ÜS taş hastalığı, n (%)	74(44)	29(30)	0,024^c
Anatomik bozukluk, n (%)	76(45)	50(51)	0,319 ^c
Fonksiyonel bozukluk, n (%)	57(34)	46(47)	0,030^c
Semptomatik ÜSE, n (%)	116(68)	71(72)	0,469 ^c
DJ stent, n (%)	40(24)	25(26)	0,716 ^c
Sonda, n (%)	39(23)	22(22)	0,926 ^c
Nefrostomi, n (%)	73(43)	45(46)	0,636 ^c
Son bir yılda internasyon, n (%)	101(59)	72(74)	0,021^c
Son bir ayda ÜS'e girişim, n (%)	96(56)	48(49)	0,236 ^c
Son bir yılda Antibiyotik kullanımı	103(61)	72(74)	0,033^c

^mMann-whitney u testi, ^cKi-kare testi

SBIÜSE: Sağlık bakımı ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonu

Tablo 4.9: Gram Pozitif Etkenler İçin Ampisilin Direnci İle İlişkili Olabilecek Faktörler

	Çok değişkenli analiz*		
	OR	95% CI*	p
Son bir yılda antibiyotik kullanımı	1,348	0,733-2,480	,336
ÜS taş hastalığı	,655	0,374-1,148	,140
ÜS Fonksiyonel bozukluğu	1,596	0,925-2,754	,093
Son bir yılda internasyon	1,611	0,879-2,953	,123
Sigara**	,854	0495-1473	,569

*Binary Logistic Regression, Enter

**hiç içmemiş olmak ile kullanmış ya da bırakmış olmak karşılaştırıldı

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada üroloji servisinde ÜSE nedeni ile yatarak tedavi alması gereken hastalardaki yıllar içerisindeki direnç değişimleri, tedavi tercihleri ve sarf edilen ilaç miktarlarındaki değişimi ve belirli direnç paternleri ile hasta karakteristikleri arasındaki ilişki incelendi. 2015 ve 2020 yıllarını içeren 6 yıllık dönem incelendiğinde yatan hasta popülasyonunda antimikrobiyal direncinin değişkenlik göstermekle birlikte elde edilen bulguların spesifik birtakım ilaçlar için alarm verici olduğu söylenebilir. Özellikle ÜSE tedavisinde son basamak tedaviye saklanması gereken karbapenem grubu ilaçların üçüncü basamak hastane olan merkezimizde giderek artan oranlarda ilk tercih olarak kullanılması ve artan direnç oranları endişe verici bulgulardır.

Küresel ölçekte, dirençli etkenlere bağlı ÜSE önemli bir mortalite nedenidir. Li ve ark. dirençli ÜSE nedeniyle global ölçekte yılda 0.26 milyon ölüm gerçekleştiğini bildirmiştir [5]. Bu sayı 2019'da testis kanseri, ürolitiazis ve diğer yaygın olmayan üroloji hastalıklarından kaynaklanan ölümlerin toplamı ile neredeyse aynıdır [75]. Bu gerçekler göz önüne alındığında, ÜSE ve artan antibakteriyel direnci göz ardı edilemeyecek bir sağlık sorunudur.

Nazokomiyal ÜSE'leri ve artan antimikrobiyal direnci, hastanede yatan hastaların optimal tedavisini engelleyen ciddi sağlık problemlerine nedeni olabilir. Uygun ampirik tedavi seçilirken bölgesel ve yerel antimikrobiyal direnç oranlarının bilinmesi son derece önemlidir [76, 77]. Üroloji kliniğinde ÜSE nedeniyle yatış gerektiren hastalarda bir ya da daha çok komplike edici faktöre sahiptir. Ürolojik girişimler, üriner sisteme yerleştirilen kateterler, üriner sistem taşları, bir dizi fonksiyonel ve anatomik anormallikler ve neoplastik hastalıklar bu grupta komplike edici faktörlerin

önde gelenleridir. Komplike ÜSE'de daha kötü klinik gidiş, artmış sepsis riski ve daha dirençli etken spektrumu bu hastaların yönetiminde konsültasyon ihtiyacı doğurur [28, 42]. Merkezimizde yatan hastada antimikrobiyal tedavi seçimi enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerinin görüşü alınarak yapılmaktadır.

Çaşkurlu ve ark. 2014- 2018 yılları arasında, merkezimizde >17 yaş ayaktan hastalarda pozitif idrar kültürlerini değerlendirmiş, *E. coli* her iki cinsiyette en sık üreyen etken olup kadın ve erkek için sırasıyla %70,6 ve %53,4 olarak tespit edilmiştir [78]. Etkenlerin ve hasta özelliklerinin dağılımı üroloji yatan hasta grubu ve ayaktan acil servise ya da aile hekimliklerine başvuran hastalar arasında değişkenlik gösterir. Bizim çalışmamızda yatan hastalarda idrar kültüründe en sık üreyen etken *E. coli* (%33,9) ikinci en sık üreyen etken ise *Enterococcus* (%21,7) suşlarıdır.

Üroloji özelinde kateterle ilişkili ÜSE'nin sık olması, erkek hasta sayısının oransal olarak fazla olması gibi nedenler etken spektrumundaki dağılımın değişmesine neden olmaktadır. Bjerklund ve ark. tarafından ürolojik hasta grubunda nazokomiyal enfeksiyonların incelediği çok merkezli uluslararası çalışmada *E. coli* etken sıklığı ülkeler arasında değişiklik göstermekle birlikte ortalama %36 (%21-49) bulunmuştur [4]. Çek ve ark. tarafından yapılan uluslararası çok merkezli bir çalışmada ise nazokomiyal enfeksiyonların en sık etkenini *E. coli* (%39) ikinci en sık etkeni ise *Enterococcus* suşları olarak bildirilmiştir [9]. Özellikle Tandoğdu ve ark. tarafından yapılan çalışma kohortu bizim hasta kohortumuzla benzer özelliklere sahip hastaları temsil etmektedir. (GPIU çalışması) Bulgular bu hasta grubunun antibakteriyel direnç ve yönetim anlamında da zorlu olduğunu göstermektedir [4, 9, 79]. İrlanda'da yürütülen bir prevalans çalışmasına göre, üroloji hasta grubunda diğer hastane veya toplum popülasyonlarına göre daha yüksek bir direnç oranı kaydedilmiştir [80].

Çalışmamızda üroloji yatan hasta grubunda üropatojenlerin dağılımı, önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir [4, 9, 79, 81]. *E. coli*, *Enterococcus* suşları., *Klebsiella* suşları ve *P. aeruginosa*, tüm etkenlerin %70'inden fazlasına neden olan en sık 4 patojendir. Tüm çalışmalarda gözlenen en yaygın patojen *E. coli*'dir. GPIU çalışmasında gözlemlenen, Kuzey Avrupa'da en yaygın ikinci patojenin çalışmamız ile benzer olarak

Enterococcus suşları, Güney Avrupa'da *P. Aeruginosa* ve Asya, Güney Amerika ve Afrika'da *Klebsiella* olduğunu bildirmiştir. Etkenlerin dağılımının zamana ve bölgelere ve hatta merkezlere göre dağılımının sürekli olarak değiştiği gözden çıkarılmamalıdır.

Çalışmamızın önemli bulgularından biri yıllar içerisinde ilk tercih olarak seçilen antibiyotiklerin dağılımının önemli ölçüde değişmesiydi (Tablo 4.4, Şekil 4.3). Meropenem son yıllarda hastaların yaklaşık yarısında ilk tercih olarak kullanılmaya başlanmıştır. Daha önce 3. kuşak sefalosporin grubu ilaçlar ilk tercihte daha sık kullanılırken, bu ilaçlar yerini karbapenem grubu ilaçlara bırakmıştır. Kliniğimizde ampirik tedavi seçimi enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ve onayı ile yapılmaktadır. Antimikrobiyallere yaygın direnç, ampirik tedavi seçiminin başarısız olma endişesi klinisyenleri görece daha az direnç olan antimikrobiyalin tercih edilmesine sevk ediyor olabilir. Antimikrobiyal ilaç seçiminde sınırlı sayıda ve aynı sınıfta ilaçları kullanmak, patojenler üzerinde seçim baskısı yaratarak o antibakteriyel ilaca dirençli suşların yaygınlaşmasına, netice artan direnç oranlarına neden olmaktadır. Bu etki sefalosporinlerde ve kinolonlarda belirgindir. [82]. GPIU çalışması nazokomiyal enfeksiyonlarda en sık antimikrobiyal tercihinin %33,3 ile florokinolonlar, 2. en sık tercih edilen grubun sefalosporinler (%17,8) olduğunu bildirmiştir. Karbapenemlerin ilk tercih kullanılma oranı ise %10,6 olarak bildirilmiştir [79]. Bu oranlar bizim hasta grubumuzdaki oranlarla oldukça farklıdır. Florokinolonlar bizim merkezimizde %4,2 (%2,1-8,4) oranında ilk tercih olarak kullanılmıştır. Bu antimikrobiyal grubu ayaktan hastalarda oldukça yaygın kullanıldığından ve direnç oranları yüksek olduğundan yatan hastada daha az tercih edilmiş olabilir. Yıllar içerisinde yatan hastada siprofloksasin düşük oranlarda tercih edilirken direnç oranlarının ısrarla yüksek kalmasının (ort. %46,4) yaygın olarak ayaktan reçete edilmesi ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Meropenem direnci yıllar içerisinde haftalık meropenem sarfiyatına paralellik göstermiş ve genellikle artış eğiliminde olmuştur (Şekil 4.5). Literatürde meropenem ve diğer karbapenem direncine ilişkin veriler genellikle her etken için ayrı ayrı verilmiştir [78, 79, 83-85]. Hasta grubumuzda tüm gram negatif etkenler birlikte değerlendirildiğinde ortalama direnç oranının %5,9 olduğu ve 2019 yılında %10 değerine kadar yükseldiği görüldü. Bu görece yüksek rakamların artan toplam sarfiyat, toplam hasta sayısı ve ilk tercihte giderek artan

meropenem kullanım tercihi ile ilişkili olduğunu düşünülebilir. GPIU çalışmasında imipenem direncinin bölgelere göre değişmekle birlikte %10-12 ye kadar yükseldiği bildirilmiştir [79]. Hrbacek ve ark. karbapenem direnci ile en çok ilişkili etkenin *Pseudomonas* suşları olduğunu bildirmiştir [83]. Endonezyada yapılan bir bakteriyel duyarlılık çalışmasında ürolojik hasta grubunda meropenem direnci *E. coli* suşlarında %4,1 *Klebsiella* suşlarında %5,4 olarak tespit edilmiştir [85]. İlgi çekici olarak Li ve ark. tarafından yapılan prospektif bir kalite kontrol çalışmasında karbapenem kullanımını azaltmayı amaçlayarak karbapenem direncindeki değişimi incelediklerinde karbapenem kullanım yoğunluğu azaldıkça direnç oranlarının azaldığı ve anlamlı bir korelasyon bulunduğu sonucunu elde etmiştir [86]. Bu bulgular sıkı antimikrobiyal kullanım politikaları ile bakteriyel direnç gelişiminin yönetilebileceği ve dirençle ilişkili mortalite oranlarının düşürülebileceği konusunda ümit vermektedir.

Çalışmamızda ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere oldukça yüksek oranlarda direnç olduğu belirlenmiştir. Kliniğimizde endoskopik ürolojik girişimler öncesi antimikrobiyal profilaksisi hastanın önceki duyarlılık verisi ve ek risk faktörü yoksa sefuroksim-aksetil ile yapılmaktadır. Sefuroksim-aksetil için görece yüksek haftalık sarf oranları ve yüksek hasta sayısı bu nedenle açıklanabilir. 2020 yılında pandemi etkisiyle elektif operasyon sayısı düşmüş [87] ve sefuroksim-aksetil sarfiyatında belirgin düşüş yaşanmıştır. Ancak sefuroksim-aksetil direnç oranları yüksek kalmaya devam etmektedir. Direnç oranı ortalama %68,1 olup en yüksek 2016 yılında %78,7 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.9). Nazokomiyal etkenler içerisinde bu kadar yüksek direnç oranına sahip antimikrobiyal ilacın kullanılması uygun görünmemektedir. Bu konuda daha etkin antimikrobiyal profilaksi stratejisine ihtiyacımız olduğu açıktır. Seftazidim direnci çalışmamızda ortalama %41,4 maksimum 2019 yılında %51,4 olarak bildirilmiştir. Trend direnç artışı yönündedir (Şekil 4.6). Sefalosporin grubu ilaçlar ayaktan hastalarda oral formlarıyla oldukça yaygın kullanılmakta olduğundan yatan hastaların maruz kaldığı antimikrobiyal yükü dirençten tek başına sorumlu değildir. Toplam ilaç sarfiyatı ve sefalosporinlere olan direnç trendinin farklılık göstermesi bundan kaynaklanıyor olabilir (Şekil 4.6,4.8,4.9). Joaen ve ark. üroloji pratiğinde antimikrobiyal yönetimin etkisini inceledikleri çalışmada dikkatli ve çok disiplinli antimikrobiyal yönetimiyle seftazidim direncinde %12 ve kinolon

direncinde %25 e varan düşüş göstermişlerdir [88]. GPIU çalışmasında seftazidim direnç oranlarının Güney Avrupa ve Güney Amerikada %40, Asya'da ise %50'yi aşan oranlarda olduğu bildirilmiştir [79]. Bader ve ark. artan antimikrobiyal direnci ortamında seftazidim-avibaktam kombinasyonunun karbapenemler kadar etkili olduğunu ve düşük direnç oranları ile klinik kullanımda fayda sağladığını bildirmiştir [27]. Diğer üçüncü kuşak sefalosporinler kliniğimizde daha az kullanılmakla birlikte direnç oranları seftazidim gibi yüksek seyretmektedir.

Gram negatif etkenlerde ESBL+, MDR, XDR, Gram pozitiflerde ampisilin direnci ve ilişkili olması muhtemel hasta karakteristikleri çalışmamızda ayrıca değerlendirilmiştir. ESBL+ üreme için hasta yaşı, son bir yılda antibiyotik kullanımı ve son bir ayda ürolojik cerrahi girişim olması istatistik anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur. Taş hastalığı öyküsü ve anatomik bozukluğu olan hastalarda ESBL+ üreme daha az sıklıkta görülmüştür. Çok değişkenli analizde son bir yılda antibiyotik kullanımının 1,5 kat daha fazla ESBL+ üreme olasılığıyla ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür. Antibiyotik türü değerlendirilmediği için b-laktam ya da sefalosporin grubu alt türlerde ilaç kullanımının etkisi hesaplanmamıştır. Literatürde antimikrobiyal direnç için en sık vurgulanan risk faktörünün antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı olması bizim bulgularımız ile de uyumludur. Artan yaşla birlikte üriner sistem enfeksiyonu riskinin arttığı bilinmektedir [89]. Ancak cinsiyet, yaş, ek hastalıklar ve diğer hasta karakteristiklerinin antimikrobiyal direnç üzerine etkileri ile ilgili yeterli veri yoktur [5]. Artan hasta yaşının antimikrobiyal dirençte artışla ilişkili olduğunu göstermiş olsak da bu bulgu çok değişkenli analizde istatistik anlamlı değildir (Tablo 4.7).

MDR etkenlerin sıklığı üroloji yatan hasta popülasyonunda azımsanmayacak düzeydedir. Çalışmamızda MDR bakteri, etkenlerin %29'unu oluşturmaktadır. Bu oran 2019 yılında %37 ye ulaşarak en yüksek seviyesine çıkmıştır. Ürolojik hasta grubunda MDR ve XDR etkenleri inceleyen sınırlı sayıda literatür mevcuttur [81, 90]. Bu çalışmalarda MDR için bizim çalışmamızdan farklı tanımlamaların kullanılması nedeniyle karşılaştırma yapmak metodolojik olarak mümkün olmamaktadır. Çalışmamızda gram negatif etkenler içerisindeki MDR etkenlerin önceki antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda daha sık, taş hastalarında daha az sıklıkta görüldüğünü göstermektedir. Bu bulgular mevcut literatür bulguları ile

farklıdır. XDR bakteriler tüm gram negatif etkenler içerisinde küçük bir grubu temsil etmekle birlikte klinikte en zorlayıcı grubu oluşturur. Sıkı izolasyon tedbirleri ve dikkatli bir antimikrobiyal yönetim gerektirir. XDR bakteriler çalışmamızda tüm gram negatif etkenlerin ortalama %4'ünü temsil etmekteyken bu oran yıllar içerisinde dalgalı seyir göstermiştir (Tablo 4.5).

Çalışmamızda gram pozitif etkenlerde ampisilin direnci ve *Enterococcus*'larda vankomisin direnci ayrıca değerlendirilmiştir. *Enterococcus* suşları gram pozitif etkenlerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Vankomisin dirençli *Enterococcus* sadece 4 hastada (%2) tespit edilmiştir. Direnç oranlarının oldukça düşük olması nedeni ile bu grupta trend değerlendirmesi yapılmamıştır. Ampisilin direncinin tüm gram pozitif etkenler değerlendirildiğinde direnç seyrinin dalgalı olduğu ve ilgili yıl için haftalık ampisilin sarfiyatı ile paralellik gösterdiği görülmektedir (Şekil 4.4). Gram pozitif etkenlerde sigara içmiş ya da içiyor olmak, üriner sistemde fonksiyonel bozukluğa sahip olmak, son bir yılda internasyon ya da antibiyotik kullanım öyküsüne sahip olmak direnç için risk faktörleri olarak bulunmuştur. Üriner sistem taş hastalığı olanlarda ampisilin direnci daha düşük görülmüştür. Ancak çok değişkenli analizde bahsedilen faktörlerin istatistik anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (Tablo 4.9). Değerlendirilen hiçbir spesifik direnç paterninin üriner sistemde kullanılan üretral kateter, Double-J stent, nefrostomi tüpü gibi kateterler ile ilişkisi gösterilmemiştir.

Bu çalışmada yatan hastalarda yıllara göre antibiyotik kullanım oranlarında, ilk tercih antibiyotığın seçiminde ve spesifik ilaç direnç paternlerindeki değişimi ortaya koymayı ve değerlendirmeyi amaçlanmıştır. Çalışmanın güçlü yanları hasta yoğunluğunun yüksek olduğu üçüncü düzey bir hastanede yüksek hasta sayısına ve iyi veri kayıtlarına sahip olmamızdır. Bu çalışmada dirence etkili olabilecek hasta özellikleri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz verilerin antimikrobiyal yönetim süreçlerinde klinisyenlere faydalı bilgiler sağlaması ve ilerideki çalışmalardan gelecek verilerle zenginleştirilerek antimikrobiyal direncin daha iyi anlaşılması, daha etkin profilaksi stratejileriyle önlenabilir. Çalışmanın zayıf yanları retrospektif olması, veri kayıt sistemindeki eksikliklerden ötürü önceki kullanılan antibiyotik türlerinin belirlenememiş olması, konsültan hekimlerin değişimi ve pandemi gibi dönemsel etkileycilerin etkisinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Ayrıca temel bazı tanımlamaların çalışmalar arasında farklılık

göstermesi başka yayınlarla olan karşılaştırmaları engellemekte ve sınırlı yorum yapılabilmesine neden olmaktadır.

5.1 SONUÇ

Üroloji yatan hasta grubunda ÜSE uygun ve etkin bir antimikrobiyal yönetim gerektirmektedir. İlaç sarfiyatına ve kullanımına ilişkin dönemsel değişiklikler antimikrobiyal direnç gelişimine etki etmektedir. Bununla birlikte hasta yaşı, anatomik ya da fonksiyonel bozukluk varlığı ve internasyon ve girişim öyküsü gibi değişkenlerin farklı direnç paternleri üzerine anlamlı etkileri gösterilmiştir. Uygun antimikrobiyal yönetim için cerrahi profilaksi, ampirik tedavi seçimi gibi klinisyenlerin aldığı kararların dönemsel olarak gözden geçirilmesi ve strateji belirleyecek çok disiplinli mekanizmalar oluşturulmasının yüksek antimikrobiyal direnç ile mücadeleye katkı sağlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Hilt, E.E., et al., *Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder*. 2014. **52**(3): p. 871-876.
2. Hicks, L.A., et al., *US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011*. 2015. **60**(9): p. 1308-1316.
3. Jhang, J.F. and H.C. Kuo, *Recent advances in recurrent urinary tract infection from pathogenesis and biomarkers to prevention*. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*, 2017. **29**(3): p. 131-137.
4. Bjerklund Johansen, T.E., et al., *Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments*. *Eur Urol*, 2007. **51**(4): p. 1100-11; discussion 1112.
5. Li, X., et al., *Global and Regional Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in Urinary Tract Infections in 2019*. *J Clin Med*, 2022. **11**(10).
6. Tandogdu, Z., et al., *Appropriate empiric antibiotic choices in health care associated urinary tract infections in urology departments in Europe from 2006 to 2015: A Bayesian analytical approach applied in a surveillance study*. *PLoS One*, 2019. **14**(4): p. e0214710.
7. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. *Jama*, 2016. **315**(8): p. 801-10.
8. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. *Chest*, 1992. **101**(6): p. 1644-55.

9. Cek, M., et al., *Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients--a global perspective: results from the GPIU studies 2003-2010*. World J Urol, 2014. **32**(6): p. 1587-94.
10. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. *Male circumcision*. Pediatrics, 2012. **130**(3): p. e756-85.
11. Nicolle, L.E., et al., *Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(5): p. 643-54.
12. Foxman, B., *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs*. Am J Med, 2002. **113 Suppl 1A**: p. 5s-13s.
13. Rosser, C.J., R.L. Bare, and J.W. Meredith, *Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter*. Am J Surg, 1999. **177**(4): p. 287-90.
14. Leblebicioglu, H. and S. Esen, *Hospital-acquired urinary tract infections in Turkey: a nationwide multicenter point prevalence study*. J Hosp Infect, 2003. **53**(3): p. 207-10.
15. Allegranzi, B., et al., *Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis*. 2011. **377**(9761): p. 228-241.
16. Öztürk, R. and A.J.W.j.o.u. Murt, *Epidemiology of urological infections: a global burden*. 2020. **38**(11): p. 2669-2679.
17. Cai, T., et al., *The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat?* Clin Infect Dis, 2012. **55**(6): p. 771-7.
18. Kazemier, B.M., et al., *Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial*. Lancet Infect Dis, 2015. **15**(11): p. 1324-33.
19. Lumbiganon, P., et al., *One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial*. Obstet Gynecol, 2009. **113**(2 Pt 1): p. 339-45.

20. Thomsen, A.C., L. Mørup, and K.B. Hansen, *Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour*. Lancet, 1987. **1**(8533): p. 591-3.
21. Gupta, K., et al., *Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women*. Arch Intern Med, 2007. **167**(20): p. 2207-12.
22. Hooton, T.M., et al., *Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial*. Jama, 2005. **293**(8): p. 949-55.
23. Scholes, D., et al., *Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women*. Ann Intern Med, 2005. **142**(1): p. 20-7.
24. van Nieuwkoop, C., et al., *Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection*. Clin Infect Dis, 2010. **51**(11): p. 1266-72.
25. Cattrall, J.W.S., A.V. Robinson, and A. Kirby, *A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018. **37**(12): p. 2285-2291.
26. Pitout, J.D., *Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices*. Drugs, 2010. **70**(3): p. 313-33.
27. Bader, M.S., M. Loeb, and A.A. Brooks, *An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance*. Postgrad Med, 2017. **129**(2): p. 242-258.
28. Peterson, J., et al., *Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006*. Clin Ther, 2007. **29**(10): p. 2215-21.
29. Geerlings, S.E., et al., *[Optimisation of the antibiotic policy in the Netherlands. X. The SWAB guideline for antimicrobial treatment of complicated urinary tract infections]*. Ned Tijdschr Geneeskde, 2006. **150**(43): p. 2370-6.

30. van Haarst, E.P., et al., *Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections*. Urology, 2001. **57**(6): p. 1068-72.
31. Hooton, T.M., *Recurrent urinary tract infection in women*. Int J Antimicrob Agents, 2001. **17**(4): p. 259-68.
32. Chen, Y.Y., T.H. Su, and H.H. Lau, *Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Int Urogynecol J, 2021. **32**(1): p. 17-25.
33. Beerepoot, M.A., et al., *Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Urol, 2013. **190**(6): p. 1981-9.
34. Jepson, R.G., G. Williams, and J.C. Craig, *Cranberries for preventing urinary tract infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**(10): p. Cd001321.
35. Grin, P.M., et al., *Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis*. Can J Urol, 2013. **20**(1): p. 6607-14.
36. Damiano, R., et al., *Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial*. Eur Urol, 2011. **59**(4): p. 645-51.
37. Hooton, T.M., et al., *Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(5): p. 625-63.
38. Gould, C.V., et al., *Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010. **31**(4): p. 319-26.
39. Classen, D.C., et al., *Prevention of catheter-associated bacteriuria: clinical trial of methods to block three known pathways of infection*. Am J Infect Control, 1991. **19**(3): p. 136-42.

40. Warren, J.W., et al., *Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters*. J Infect Dis, 1987. **155**(6): p. 1151-8.
41. Li, F., et al., *Risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies*. J Adv Nurs, 2019. **75**(3): p. 517-527.
42. Bader, M.S., J. Hawboldt, and A. Brooks, *Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance*. Postgrad Med, 2010. **122**(6): p. 7-15.
43. Kennedy, R.P., J.J. Plorde, and R.G. Petersdorf, *STUDIES ON THE EPIDEMIOLOGY OF ESCHERICHIA COLI INFECTIONS. IV. EVIDENCE FOR A NOSOCOMIAL FLORA*. J Clin Invest, 1965. **44**(2): p. 193-201.
44. Latham, R.H., K. Running, and W.E. Stamm, *Urinary tract infections in young adult women caused by Staphylococcus saprophyticus*. Jama, 1983. **250**(22): p. 3063-6.
45. Zhanel, G.G., G.K. Harding, and L.E. Nicolle, *Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus*. Rev Infect Dis, 1991. **13**(1): p. 150-4.
46. Norsworthy, A.N. and M.M. Pearson, *From Catheter to Kidney Stone: The Uropathogenic Lifestyle of Proteus mirabilis*. Trends Microbiol, 2017. **25**(4): p. 304-315.
47. Partin, A.W., et al., *Campbell Walsh Wein Urology, E-Book*. 2020: Elsevier Health Sciences.
48. Schaeffer, A.J., J.M. Jones, and J.K. Dunn, *Association of in vitro Escherichia coli adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections*. N Engl J Med, 1981. **304**(18): p. 1062-6.
49. Hultgren, S.J. and S. Normark, *Biogenesis of the bacterial pilus*. Curr Opin Genet Dev, 1991. **1**(3): p. 313-8.
50. STAMEY, T.A., et al., *The immunologic basis of recurrent bacteriuria: role of cervicovaginal antibody in enterobacterial colonization of the introital mucosa*. 1978. **57**(1): p. 47-56.

51. Poljakovic, M. and K. Persson, *Urinary tract infection in iNOS-deficient mice with focus on bacterial sensitivity to nitric oxide*. Am J Physiol Renal Physiol, 2003. **284**(1): p. F22-31.
52. Dejonckheere, Y., S. Desmet, and N. Knops, *A study of the 20-year evolution of antimicrobial resistance patterns of pediatric urinary tract infections in a single center*. Eur J Pediatr, 2022.
53. Läckgren, G., et al., *Management of Vesicoureteral Reflux: What Have We Learned Over the Last 20 Years?* Front Pediatr, 2021. **9**: p. 650326.
54. Meiland, R., S.E. Geerlings, and A.I. Hoepelman, *Management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus*. Drugs, 2002. **62**(13): p. 1859-68.
55. Rizzi, M. and R. Trevisan, *Genitourinary infections in diabetic patients in the new era of diabetes therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016. **26**(11): p. 963-970.
56. Kazan, H.O., et al., *Clinical characteristics of postoperative febrile urinary tract infections after ureteroscopic lithotripsy in diabetics: Impact of glycemic control*. Arch Esp Urol, 2020. **73**(7): p. 634-642.
57. Nicolle, L.E., *Urinary tract infections in patients with spinal injuries*. Curr Infect Dis Rep, 2014. **16**(1): p. 390.
58. Chong, J.T., et al., *Pre-procedural antibiotics for endoscopic urological procedures: Initial experience in individuals with spinal cord injury and asymptomatic bacteriuria*. J Spinal Cord Med, 2015. **38**(2): p. 187-92.
59. Asscher, A.W., et al., *The clinical significance of asymptomatic bacteriuria in the nonpregnant woman*. J Infect Dis, 1969. **120**(1): p. 17-26.
60. Elder, H.A., et al., *The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1971. **111**(3): p. 441-62.

61. Little, P.J., *The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women.* Lancet, 1966. **2**(7470): p. 925-8.
62. Grabe, M., et al., *Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery.* Eur J Clin Microbiol, 1987. **6**(1): p. 11-7.
63. Falagas, M.E., et al., *Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials.* J Infect, 2009. **58**(2): p. 91-102.
64. Wagenlehner, F.M., et al., *Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial.* Urol Int, 2018. **101**(3): p. 327-336.
65. Vik, I., et al., *Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial.* PLoS Med, 2018. **15**(5): p. e1002569.
66. Wagenlehner, F.M., et al., *Uncomplicated urinary tract infections.* Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(24): p. 415-23.
67. Nicolle, L.E., *Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections.* J Antimicrob Chemother, 2000. **46 Suppl 1**: p. 35-9; discussion 63-5.
68. Wagenlehner, F.M., B. Wullt, and G. Perletti, *Antimicrobials in urogenital infections.* Int J Antimicrob Agents, 2011. **38 Suppl**: p. 3-10.
69. Lumsden, L. and G.C. Hyner, *Effects of an educational intervention on the rate of recurrent urinary tract infections in selected female outpatients.* Women Health, 1985. **10**(1): p. 79-86.
70. Lee, B.S., et al., *Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**(10): p. Cd003265.
71. Lenger, S.M., et al., *D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis.* Am J Obstet Gynecol, 2020. **223**(2): p. 265.e1-265.e13.

72. Fu, Z., et al., *Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Nutr, 2017. **147**(12): p. 2282-2288.
73. Ahmed, H., et al., *Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials*. BMJ Open, 2017. **7**(5): p. e015233.
74. Wagenlehner, F., et al., *The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections*. Pathogens, 2016. **5**(1).
75. *Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. Lancet, 2020. **396**(10258): p. 1204-1222.
76. Shaifali, I., et al., *Antibiotic susceptibility patterns of urinary pathogens in female outpatients*. N Am J Med Sci, 2012. **4**(4): p. 163-9.
77. Elhanan, G., M. Sarhat, and R. Raz, *Empiric antibiotic treatment and the misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patients with community-acquired bacteraemia due to urinary tract infection*. J Infect, 1997. **35**(3): p. 283-8.
78. Caskurlu, H., et al., *Changes in Antimicrobial Resistance of Urinary Tract Infections in Adult Patients over a 5-Year Period*. Urol Int, 2020. **104**(3-4): p. 287-292.
79. Tandogdu, Z., et al., *Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study*. World J Urol, 2014. **32**(3): p. 791-801.
80. Cullen, I.M., et al., *The changing pattern of antimicrobial resistance within 42,033 Escherichia coli isolates from nosocomial, community and urology patient-specific urinary tract infections, Dublin, 1999-2009*. BJU Int, 2012. **109**(8): p. 1198-206.
81. Medina-Polo, J., K.G. Naber, and T.E. Bjerklund Johansen, *Healthcare-associated urinary tract infections in urology*. GMS Infect Dis, 2021. **9**: p. Doc05.

82. Paterson, D.L., "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis, 2004. **38 Suppl 4**: p. S341-5.
83. Hrbacek, J., P. Cermak, and R. Zachoval, *Current Antibiotic Resistance Trends of Uropathogens in Central Europe: Survey from a Tertiary Hospital Urology Department 2011-2019*. Antibiotics (Basel), 2020. **9**(9).
84. Popejoy, M.W., et al., *Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials*. J Antimicrob Chemother, 2017. **72**(1): p. 268-272.
85. Sugianli, A.K., et al., *Antimicrobial resistance in uropathogens and appropriateness of empirical treatment: a population-based surveillance study in Indonesia*. J Antimicrob Chemother, 2017. **72**(5): p. 1469-1477.
86. Li, J., et al., *Pharmacist-led quality control circle in sustained reduction of carbapenem-resistance at a Chinese tertiary teaching hospital*. Ann Palliat Med, 2021. **10**(11): p. 11558-11565.
87. ÇAKICI, M.Ç., et al., *Acute effect of COVID-19 pandemic on urological consultations and urological surgery*. 2021.
88. Joean, O., et al., *Clinical and Microbiological Effects of an Antimicrobial Stewardship Program in Urology-A Single Center Before-After Study*. Antibiotics (Basel), 2022. **11**(3).
89. Serretiello, E., et al., *Trend of Bacterial Uropathogens and Their Susceptibility Pattern: Study of Single Academic High-Volume Center in Italy (2015-2019)*. Int J Microbiol, 2021. **2021**: p. 5541706.
90. Magyar, A., et al., *Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens between 2004 and 2015 in a tertiary care hospital in Hungary*. J Med Microbiol, 2017. **66**(6): p. 788-797.

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.08.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Üroloji servisinde yatan hastalarda 6 yıllık antimikrobiyal direnç trendi ve kullanılan antibakteriyel ilaç trendi ile karşılaştırılması	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Öğretim Üyesi Ahmet Tahra- Dr Muhammet Çiçek- Dr Burak Tüfekçi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0480	Tarih: 17.08.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurulu
Unvanı
İmza:


Şükrü Sadık ÖNER

Onay Tarihi: 17.08.2022

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.08.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Üroloji servisinde yatan hastalarda 6 yıllık antimikrobiyal direnç trendi ve kullanılan antibakteriyel ilaç trendi ile karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER