T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ-TOKSİKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

KONYA İLİNDE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA KULLANILAN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ GELİŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Erdinç SÜTCÜ

Danışman

Prof. Dr. Bünyamin TRAŞ

KONYA-2007

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ……..1

2.LİTERATÜR BİLGİ…….2

2.1.Tanımlar……...2

2.1.1.Bakteriüri ve piyüri……...2

2.1.2.Anlamlı bakteriüri…….2

2.1.3.Asemptomatik ve semptomatik bakteriüri……3

2.1.4.Üst üriner sistem enfeksiyonları……3

2.1.5.Alt üriner sistem enfeksiyonları……3

2.1.6.Ürosepsis……...4

2.1.7.İzole edilmiş enfeksiyonlar……...4

2.1.8.Tedaviye rağmen düzelmemiş bakteriüri……..4

2.1.9.Rekkürent üriner sistem enfeksiyonu……5

2.1.10.Reenfeksiyon……...5

2.1.11.Komplike üriner sistem enfeksiyonları……...5

2.2.Sınıflandırma……6

2.3.İnsidans ve Epidemiyoloji……6

2.4.Etiyoloji……...…….8

2.5.Patogenez……....10

2.5.1.Bakterilerin üriner sisteme ulaşma yolları……...10

2.5.1.1.Asendan yol……..10

2.5.1.2.Hematojen yol……..11

2.5.1.3.Lenfojen yol…….11

2.5.2.Üriner sistem enfeksiyon patogenezinde rol oynayan faktörler……..11

2.5.3.Üriner sistem enfeksiyonlarını kolaylaştıran faktörler……12

2.5.3.1.Diyabet…….12

2.5.3.2.Yaşlılık...……..12

2.5.3.3.Üriner sistem taşları……..12

2.5.3.4.Obstrüksiyon……12

2.5.3.5.Veziko-üretral reflü……..12

2.6.Tanı……13

2.6.1.Mikrobiyolojik tanı……13

2.6.1.1.İdrar mikroskobisi……13

2.6.1.2.İdrar kültürü……14

2.6.1.3.Lökosit esteraz testi……15

2.6.1.4.Nitrat redüktaz testi……16

2.7.Tedavi……16

2.7.1.Sıvı tedavisi……..……..16

2.7.2.Üriner sistem antiseptikleri……17

2.7.3.Antibakteriyel tedavi……..17

2.7.3.1.Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında antibakteriyel tedavi…….19

2.7.3.2.Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında antibakteriyel tedavi……22

2.7.4.Antimikrobiyel ajanlar……24

2.7.4.1.Amoksisilin-klavulanik asit……24

2.7.4.2.Seftriakson……27

2.7.4.3.Gentamisin……28

2.7.4.4.Siprofloksasin……...31

2.7.4.5.Trimetoprim-sülfametoksazol……..34

2.8.Bakteriyel Direnç……...37

2.9.Direnç Mekanizmaları……...40

2.9.1.Antibiyotik direncinin biyokimyasal mekanizmaları……40

2.9.2.Antibiyotik direncinin genetik mekanizmaları……40

2.9.2.1.Kromozomal direnç……..41

2.9.2.2.Plazmidlere bağlı direnç……...41

2.9.2.3.Transpozonlara bağlı direnç…….41

2.9.3.β-laktam antibiyotiklere direnç gelişim mekanizması……42

2.9.3.1.Penisilin bağlayan proteinler (PBP)'de oluşan değişiklikler ile antibiyotiğin hedefine bağlanmasının engellenmesi…….42

2.9.3.2.Dış membran proteinlerinde oluşan değişiklikler ile ilacın hücre içerisine girişinin engellenmesi……42

2.9.3.3.β-laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi……42

2.9.4.Aminoglikozidlere direnç gelişim mekanizması……44

2.9.4.1.Ribozomal direnç…….45

2.9.4.2.Permeabiliteye bağlı direnç…….45

2.9.4.3.Enzimatik direnç…….45

2.9.5.Ko-trimoksazole direnç gelişim mekanizması……...45

2.9.6. Kinolonlara direnç gelişim mekanizması……..46

2.10.Çocuklarda Üriner Sistem Enfeksiyonları……...47

2.10.1.Çocuklarda komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi……49

2.10.2. Çocuklarda komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi……49

2.11. Gebelikte Üriner Sistem Enfeksiyonları…….50

3.MATERYAL ve METOT……...52

3.1.Materyal…….52

3.1.1.Araç ve gereçler……..52

3.1.2.Solüsyon ve kimyasallar…….52

3.2.Metot……..53

3.2.1.İdrar örneklerinin alınması ve üropatojenlerin izolasyonu……..53

3.2.2.Disk difüzyon yöntemi ile antibiyogram çalışılması……...53

3.2.3.İstatistiksel analiz……53

4.BULGULAR……54

5.TARTIŞMA ve SONUÇ……57

Sonuç……...65

6.ÖZET……...68

7.SUMMARY……70

8.KAYNAKLAR……....71

9.ÖZGEÇMİŞ……79

10.TEŞEKKÜR……..80

TABLO ve GRAFİK LİSTESİ

Tablo 2.1. Üriner sistem enfeksiyonlarının sınıflandırılması…….6

Tablo 2.2. Üriner sistem enfeksiyonlarına etken olan mikroorganizmalar.……...9

Grafik 2.1. Değişik üriner enfeksiyon türlerinde sıklıkla izole edilen patojenlerin dağılımı…….10

Tablo 2.3. İdrarın mikroskobik inceleme ve kantitatif kültür değerleri arasındaki ilişki……..14

Tablo 2.4. Kreatinin klirensine göre aminoglikozidlerin doz ayarlaması……31

Tablo 4.1. Üropatojenlerin erkek, kadın ve yaş gruplarına göre dağılımı (yüzdeler erkek, kadın ve toplam sayılar üzerinden hesaplanmıştır)……..……..…..…….54

Tablo 4.2. İdrar örneklerinden izole edilen üropatojenlerin, seftriakson, siprofloksasin, gentamisin, ko-trimoksazol ve amoksisilin-klavulanik asit duyarlılık-direnç oranları (%).....……..55

Tablo 4.3. İncelenen antibiyotiklerin (siprofloksasin, gentamisin, ko-trimoksazol, amoksisilin-klavulanik asit, seftriakson) genel duyarlılık oranları (%).....56

Tablo 5.1. Ülkemizde yapılan çalışmalarda üriner enfeksiyonlarda üreyen patojenler ve *E. coli* suşunun antimikrobiyel direnç oranları (%)…….58

Tablo 5.2. Yurt dışında yapılan çalışmalarda üriner enfeksiyonlarda üreyen patojenler ve *E. coli* suşunun antimikrobiyel direnç oranları (%)…….……...….59

1.GİRİŞ

Üriner Sistem Enfeksiyonları (ÜSE) her yıl milyonlarca insani etkileyen ciddi bir sağlık problemidir. İnsanların üçte biri veya yarısı yaşamlarının bir döneminde ÜSE geçirmektedirler. ÜSE oldukça sık karşılaşılan bir klinik tablo olmasından dolayı yaygın morbidite nedenleri arasında gösterilmektedir. ÜSE'de dikkatli tanı ve tedavi birçok örnekte başarılı sonuçlar elde edilmesine neden olmuştur. Patogenez, konakçı ve bakteriye ait risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması, hastaların risk yönünden sınıflandırılması, enfeksiyonlara karşı koruma veya sekellerin en aza indirilmesi açısından faydalı olmuş, uygun antimikrobiyel tedavi ile hastalığın komplikasyonları da engellenmiş olmaktadır.

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

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

Bu çalışmada amaç özellikle Konya ilindeki klinisyenlere ÜSE nedeni olan patojenlerin cinsleri ve direnç oranları belirlenerek ampirik tedavinin kaçınılmaz olduğu durumlarda yardımcı olabilecek bir rehber oluşturmaktır.

2.LİTERATÜR BİLGİ

2.1.Tanımlar

Üriner sistem, anatomik olarak böbrekler ve üreterler (Üst Üriner Sistem) ile mesane ve üretra (Alt Üriner Sistem)'dan meydana gelmektedir (Söyletir ve Yağcı 2002).

ÜSE ile klinik ve patolojik yönden geniş bir semptomlar spektrumu ifade edilmektedir. ÜSE, bakteriyel yayılıma karşı ürotheliumun bakteriüri ve piyüri ile birlikte olan inflamatuar yanıtıdır (Gökalp ve Mutlu 1998, Kalkan ve Demirbağ 2001).

2.1.1.Bakteriüri ve piyüri

Bakteriüri, idrarda bakteri bulunmasıdır. Normalde mesane idrarı sterildir. İdrarda bakteri bulunması ya kontaminasyon ya da gerçekten enfeksiyona bağlı olabilir. Gerçek bakteriüri, bakterinin idrar yolundan kaynaklandığını göstermekte olup üretral, vajinal, dermal mikroorganizmalarla kontamine değildir. Bakteriüri semptomatik veya asemptomatik olabildiği gibi piyüri ile birlikte veya piyürisiz olabilir (Gökalp ve Mutlu 1998).

Piyüri ise idrarda lökosit bulunması olup bakteriyel yayılıma karşı endotelin inflamatuvar cevabını göstermektedir. Bakteriyel enfeksiyonların %96'sında idrarda piyüri bulunmaktadır (Söyletir ve Yağcı 2002).

2.1.2.Anlamlı bakteriüri

Gerçek enfeksiyon veya kontaminasyon sonucu oluşan bakteriürileri birbirinden ayırmak için kullanılan bir terimdir. Kontaminasyondan kaynaklı bakteriürilerdeki koloni sayısının genellikle enfeksiyondan dolayı olan bakteriürilerden daha az sayıda olduğu görülmüştür (Gökalp ve Mutlu 1998). Miksiyon sonrası elde edilen idrarda $>10^5$ cfu (colony forming unit)/ml bakteri bulunması anlamlı bakteriüri olarak kabul edilmiştir. Bu sayı kontaminasyon şansı yüksek olan kadınlar için daha geçerli olarak kabul edilmekle

birlikte erkelerde 10^3 cfu/ml enfeksiyon varlığını göstermek için yeterli kabul edilmiştir (Kılıç 2001).

2.1.3.Asemptomatik ve semptomatik bakteriüri

Asemptomatik bakteriüri, asemptomatik hastalarda bulunan anlamlı bakteriüridir. En az 24 saat aralıkla yapılan iki idrar kültüründe aynı mikroorganizmanın ($>10^5$ cfu/ml) üretilmesi şeklinde tanımlanmıştır (Eroğlu 2001, Kılıç 2001). Asemptomatik bakteriüri (ASB)'nin özellikle diyabetikler, gebeler, yaşlılar, böbrek transplantasyonu yapılan hastalar ve veziko-üretral reflüsü olan küçük çocuklar için önemli olduğu ortaya konmuştur (Kılıç 2001). Ayrıca gebelik boyunca ve ürolojik girişim öncesi hariç ASB'nin tedavi edilmemesi gerektiği ifade edilmiştir (Akata 2001b).

Semptomatik bakteriüride, bakteriüri ve üriner enfeksiyon semptomları birlikte görülmektedir (Gökalp ve Mutlu 1998).

2.1.4.Üst üriner sistem enfeksiyonları

Akut piyelonefrit, lokal ağrı, ateş, titreme, halsizlik ve diğer üriner şikayetlerin görüldüğü renal parankim ve kolektör sistemin infeksiyonudur. Sıklıkla bakteriüri ile birliktedir (Gökalp ve Mutlu 1998, Eroğlu 2001).

Kronik piyelonefrit, renal interstisyum ve tübüllerin progresif inflamasyonu olup mikroskobik olarak interstisyel ve periglomerüler fibrozis mevcuttur. Klinik bir sendromdan ziyade böbreğin patolojik bir durumudur. Üst üriner sisteme ait diğer enfeksiyonlar; akut interstisyel nefrit, kronik interstisyel nefrit, papiller nekroz, ksantogranülomatöz piyelonefrit ve renal apsedir (Gökalp ve Mutlu 1998).

2.1.5.Alt üriner sistem enfeksiyonları

Sistit, mesanenin enfeksiyonu olup mesane mukozası ile sınırlıdır. (Gökalp ve Mutlu 1998, Ribeiro ve ark 2002). Genellikle dizüri (ağrılı idrar yapma), pollaküri (sık sık

idrar yapma isteği duyma), urgency (acil idrar yapma isteği duyma) ile birliktedir. Etken mikroorganizmalar kısa süreli antibiyotik tedavilerine cevap vermektedirler (Akata 2001b).

Üretrit, üretranın enfeksiyonudur ve genellikle dizüri ve üretral akıntı ile birliktedir.

2.1.6.Ürosepsis

Üriner sistemden kaynaklanan semptomatik bakteriyemi olarak adlandırılır. Sıklıkla gram (-) ajanların neden olduğu bir komplikasyon olup şok ve ölümle sonuçlanabilen ciddi bir klinik tablodur (Gökalp ve Mutlu 1998). Bakteriyemilerin %15'nin üriner sistemden kaynaklandığı belirtilmektedir (Fluit ve ark 2000).

2.1.7.İzole edilmiş enfeksiyonlar

İlk kez görülen veya daha önceki enfeksiyonlardan en az 6 ay sonra meydana gelmiş olan enfeksiyonlar için bu tabir kullanılır. 30-40 yaş arası kadınların %25-30'unu oluşturur. Genelde toplumsal kaynaklıdır ve tüm antibiyotiklere duyarlıdır (Schaeffer 2005).

2.1.8.Tedaviye rağmen düzelmemiş bakteriüri

Başarılı bir tedavi için ön koşul bakteriürinin olmayışıdır. İlk uygulanan tedavinin başarısız olduğu durumlar için bu tabir kullanılmaktadır. Tedavi esnasında idrarda herhangi bir bakteri tespit edilse dahi bakteri eradikasyonu yok denilir. Tedavide başarısızlığın nedenleri aşağıda belirtilmiştir (Schaeffer 2005);

Mikroorganizmanın seçilen antibiyotiğe dirençli olması; üriner sisteme fekal floradan gelip enfeksiyon oluşturan mikroorganizmalarda direnç gelişimi gözlenebilmektedir. Bu etkenler tetrasiklinler, sülfonamidler ve penisilinlere sıklıkla direnç gösterirler.

Daha önceleri duyarlı iken sonradan direnç gelişimi olması; tedavi edilen ÜSE'nın %5'inde bu durum görülür. Tedavinin başlamasından 48-72 saat sonrasında duyarlı mikroorganizmaların yerini aynı cins, eşit kolonide ama dirençli mikroorganizma alır.

Antibiyotik tedavisinin yetersiz olduğu durumlarda daha dirençli bakteriler ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla doz yetersizliği veya tedaviye uyum yetersizliğinde ortaya çıkar.

Seçilen antibiyotiğe karşı dirençli mikroorganizma varlığı; mikroorganizma kültürde görünen ve duyarlı olan mikroorganizmadan daha dominant hale gelerek enfeksiyon yapar. Ayrıca asıl enfeksiyon etkenine yönelik tedavi tamamlanmadan yeni ve rezistans mikroorganizma ile reenfeksiyon oluşması, azotemi ve papiller nekroz tedavide başarısızlığın nedenleri arasındadır.

2.1.9.Rekkürent üriner sistem enfeksiyonu

Altı ay içerisinde 3 ya da daha fazla sayıda ÜSE gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (Kalkan ve Demirbağ 2001). Gerek üriner sistemden, gerekse üriner sistem dışı kaynaklı olabilir. ÜSE tedavi edilinceye kadar reenfeksiyon mu direnç mi olduğu anlaşılmaz (Schaeffer 2005).

2.1.10.Reenfeksiyon

Rekkürant enfeksiyonların %95'i reenfeksiyondur (Schaeffer 2005). Enfeksiyon tedavi edildikten sonra bir başka mikroorganizma ile üriner enfeksiyon oluşmasıdır (Kalkan ve Demirbağ 2001). Tedavi devam ederken oluşan reenfeksiyona ise süper enfeksiyon denir (Çolak 2001).

2.1.11.Komplike üriner sistem enfeksiyonları

Rutin antibiyotik tedavisi ile idrardan bakterilerin eradike edilemediği, gebelik, immünosupresyon, diyabet, üriner kateter ve üriner patolojiler (veziko-üreteral reflü, obstrüksiyon) gibi predispoze edici faktörlerle birlikte olan enfeksiyonlardır (Nicolle 2002a, Miller ve Tang 2004). Komplike terimi ayrıca rekkürent enfeksiyonlar (Kalkan ve Demirbağ 2001) ve erkek hastalar (Miller ve Tang 2004) için de kullanılmaktadır. Komplike olmayan enfeksiyonlarda etkenler önceden tahmin edilebilir olmasına karşın, bu grupta daha çok sayıda ve genellikle pek çok antibiyotiğe dirençli bakteriler etken

olabilmektedir (Akata 2001b). Komplike ve komplike olmayan ayırımı tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir (Miller ve Tang 2004). Komplike enfeksiyonlarda böbrek hasarı, bakteriyemi, sepsis ve mortalite artışı daha muhtemel olduğundan, altta yatan patolojinin düzeltilmesi ve tedavi öncesi idrar kültürü yapılması önerilmektedir (Akata 2001b).

2.2.Sınıflandırma

ÜSE'ları anatomik yerleşim, patogenez ve oluş şekline göre sınıflandırılabilirler. Sınıflandırmalar Tablo 2.1.'de gösterilmiştir (Kalkan ve Demirbağ 2001).

Tablo 2.1. Üriner sistem enfeksiyonlarının sınıflandırılması.

Üriner Sistem Enfeksiyonları

Anatomik yerleşimine göre	*Patogenezine göre*	*Oluş şekline göre*
-Alt üriner sistem enfeksiyonları	-Nonkomplike üriner sistem enfeksiyonları	- İlk enfeksiyon
-Üst üriner sistem enfeksiyonları	a- Semptomatik olanlar	- Tedavi ile düzelmeyen bakteriüri
-Birden fazla organ tutulumu ile birlikte olan üriner sistem enfeksiyonları	b- Asemptomatik olanlar	- Tekrarlayıcı enfeksiyonlar
	-Komplike üriner sistem enfeksiyonları	a- Bakteriyel persistans
		b- Reenfeksiyon
		c- Relaps

2.3.İnsidans ve Epidemiyoloji

Bakteriyel enfeksiyonların en sık görülen tipi olan ÜSE her iki cinste ve tüm yaş gruplarında görülebilmektedir (Akata 2001b). İnsanların yaklaşık üçte birinin yaşamlarının bir döneminde üriner enfeksiyon geçirdiği belirtilmiştir (Türkmen 2002). Kadınların ise yaklaşık %10-35'i yaşamlarının herhangi bir döneminde ÜSE geçirdiği (Eroğlu 2001, Öztürk ve ark 2001, Niels 2002), bunların dörtte birinde rekkürent enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (Nicolle 2002a, Mehnert-Kay 2005). Polikliniğe başvuran kadın hastaların %1.2 ve erkek hastaların ise %0.6'sını ÜSE'ları oluşturmaktadır (Schaeffer 2005).

Semptomatik bakteriüri, 20-40 yaş arası kadınların %30'unu etkilemektedir (Miller ve Tang 2004, Schaeffer 2005). Bu oran erkeklerin 30 katı kadardır (Schaeffer 2005).

Kadınlarda üretranın daha kısa ve anüse daha yakın olması, gebelik ve menapoz gibi hormonal değişikliklere bağlı olarak üriner enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (Söyletir ve Yağcı 2002, Nicolle 2002a). Erkeklerde ise daha çok 60 yaş üstünde, prostat hipertrofisi, taş, tümör gibi idrar akımını engelleyebilen durumlara bağlı olarak üriner enfeksiyonlar sıklaşmaktadır (Söyletir ve Yağcı 2002, Nicolle 2002b).

Amerika Birleşik Devletlerin'de her yıl 5-6 milyon kişinin ÜSE yakınmaları ile hekime başvurduğu rapor edilmektedir (Kocagöz 2001). Yıllık maliyetin ise 1.6 milyar dolar olduğu belirtilmektedir (Miller ve Tang 2004).

Nozokomiyal (hastane kaynaklı) enfeksiyonlar içerisinde en sık görüleni üriner sisteme ait enfeksiyonlardır (Köksal 2000, Elaldı ve ark 2003). Hastanede yatanlarda ÜSE insidansi yatmayanlara göre daha yüksek olmaktadır (Kalkan ve Demirbağ 2001). Özellikle kateterize edilen hastalarda bakteriüri insidansının %3-10 olduğu (Köksal 2000), açık kateteri bulunan hastaların hemen hepsinde 3-4 gün içinde enfeksiyon gelişebildiği belirtilmiştir (Arda 2001).

Birçok insan çocukluk döneminde ÜSE geçirmekte bu geçirilen enfeksiyonlar muhtemelen sonraki enfeksiyonlara da zemin hazırlamaktadır. Bunda genetik faktörlerin rol oynadığı ön plana çıkmıştır.

Tedavi edilmemiş bakteriürili hasta ile ilgili hikâyeyi almak tam olarak mümkün olmamaktadır. Çünkü birçoğu kendiliğinden tedavi olmaktadır (Schaeffer 2005). Komplike olmayan ÜSE'lu hastaların %40'nın kendiliğinden düzeldiği belirtilmektedir (Nicolle 2002a). Plasebo kontrollü antimikrobiyel tedavi almış vakalarla ilgili yapılmış çalışmada bakteriürili kadınların %57 ile %80'i ya kendiliğinden ya da plasebo ile tedavi olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, plasebo grubundaki 53 hastadan 8'i semptomlarından dolayı antimikrobiyal tedaviye ihtiyaç duymuşlardır. Geri kalan 45 hastadan 32'si herhangi bir tedavi almadan bir ay içinde, kalan 13'ü ise 5 aylık süre içinde kendiliğinden düzelmiştir.

Sadece 2 hasta ısrarlı bir şekilde enfeksiyon bulguları göstermiştir. Ancak iyileşen hastalardan 10 tanesinin bir defa diğer bir 10 tanesinin de birçok defa aynı mikroorganizma ile enfekte olduğu görülmüştür. Tedavi edilen kadınlar izlendiklerinde üriner enfeksiyonların hastalığın nüksetme oranı yaklaşık %16 (2.6 atak/yıl) olarak tespit edilmiştir (Schaeffer 2005).

ÜSE'nın tekrarlama olasılığı daha önceki üriner enfeksiyon sayısı ve bu enfeksiyonlar arası zaman kısalığı ile doğru orantılıdır. Tekrarlayan enfeksiyonların çoğunun 2 haftadan sonraki 5 aylık süreç içerisinde meydana geldiği, bunların %71-73'ünün farklı mikroorganizmalar ile oluştuğu belirtilmektedir (Schaeffer 2005).

Profilaktik veya diğer antimikrobiyel tedavi seçeneklerinin nüksetme riskine etkisi ciddi olmayıp sadece nüksetme süresine etki etmektedirler. Buna rağmen, antimikrobiyel tedavi hamile kadınlarda bakteriüriye bağlı akut piyelonefrit gelişme oranı yüksek olduğundan bu grup hastalarda önem arz etmektedir (Eroğlu 2001, Schaeffer 2005).

2.4.Etiyoloji

ÜSE'da etkenler çoğunlukla bakteriler olup nadiren virüsler ve mantarlarda sorumlu olabilmektedir. Üriner enfeksiyonların %95'inden fazlası tek bir bakteri ile gelişmektedir (Arda 2001, Kalkan ve Demirbağ 2001). Ancak hastane kaynaklı (nozokomiyal) enfeksiyonlarda pek çok mikroorganizma etken olabilmektedir (Arda 2001, Öztürk ve ark 2001). Polimikrobiyal enfeksiyonlar nadir olup nörojenik mesane, üriner nekrotik tümörler ve üriner sistemin gastro-intestinal veya genital sistemle ilişkili olduğu durumlarda görülebilmektedir (Kalkan ve Demirbağ 2001, Türkmen 2002). Bu gibi enfeksiyonlarda özellikle bazik pH'da üreyen *Proteus* spp., *Morganella morganii* ve *Providencia* spp. izole edilmektedir (Kocagöz 2001, Kalkan ve Demirbağ 2001). Hastane ve toplum kaynaklı ÜSE etkenleri arasında bazen farklılıklar gözlemlenebilmektedir (Bayraktar ve ark 2004). Her ikisinde de en sık etkenler başta *E. coli* (%70-90) olmak

üzere *Enterobactericeae* ailesi (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp.) üyeleridir (Tablo2.2.). *Enterobactericaea* ve *Enterococcus* spp. kolon florasının normal elemanlarıdır (Kalkan ve Demirbağ 2001, Nicolle 2002b, Türkmen 2002, Bozkurt ve ark 2005, Muratani ve Matsumoto 2006).

Tablo 2.2. Üriner sistem enfeksiyonlarına etken olan mikroorganizmalar.

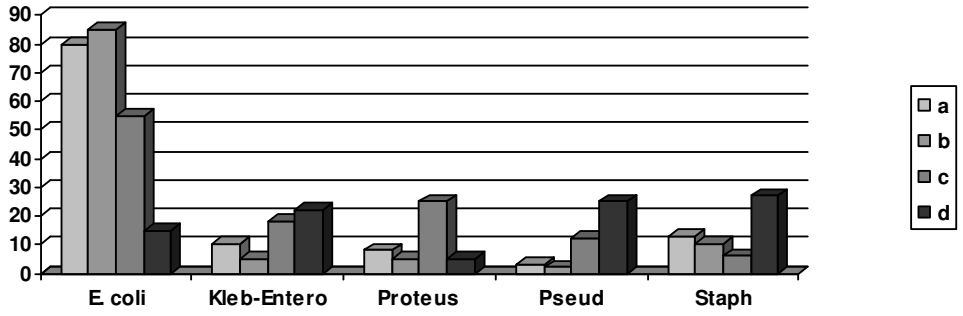
Sık karşılaşılan mikroorganizmalar	*E. coli, Staphylococcus saprophyticus*
Az sıklıkla karşılaşılan mikroorganizmalar	*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Strepteococ* spp., *Enterococcos* spp.
Nadir karşılaşılan mikroorganizmalar	*H. influenzae, M. tuberculosis, Salmonella* spp., *Shigella* spp.

E. coli ÜSE'da önemli bir yer tutmaktadır. Bu yüzden yapılan birçok çalışmada, *E. coli*'ye bağlı oluşan enfeksiyonlar ve *E. coli*'de gelişen antibiyotik dirençleri üzerinde durulmuştur. Üropatojenik *E. coli* olarak bilinen belli birkaç *E. coli* O serotipi vardır (O- 1, 2, 4, 6, 7, 8, 16, 18, 75, 150 serotipleri) (Nicolle 2002b, Bozkurt ve ark 2005, Muratani ve Matsumoto 2006).

E. coli'den sonra en sık görülen patojenler *Staphylococcus saprophyticus, Proteus mirabilis* ve *Klebsiella* spp.'dir (Miller ve Tang 2004). Özellikle genç erişkin kadınlarda *Staphylococcus saprophyticus* sıklıkla (%10) rastlanan bir patojendir (Kocagöz 2001, Öztürk ve ark 2001, Ribeiro ve ark 2002). Ancak kadınlarda Grup B *Streptecoc'*lar, *Staphylococus epidermidis* ve *Candida albicans* gibi diğer bazı patojenlerin vajen veya perineal cilt florasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Arda 2001, Kalkan ve Demirbağ 2001).

Hastanede yatan hastalarda *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *P. aeruginosa*, *Providencia* spp., *Enterococcus* spp. ve *Staphylococcus epidermidis'*de etiyolojide rol oynamaktadır (Arda 2001, Kalkan ve Demirbağ 2001,

Kocagöz 2001, Nicolle 2002b). Kalıcı kateterler, cross enfeksiyon, antimikrobiyel ajanlarla rezistan barsak florası gelişmesi nozokomiyal ÜSE'nin değişik mikrobiyolojisine katkıda bulunmaktadır (Gökalp ve Mutlu 1998, Elaldı ve ark 2003). Üriner enfeksiyon etkenleri bu risk faktörleri ve enfeksiyonun toplum kökenli olup olmadığına göre değişkenlik gösterebilmektedir (Grafik 2.1.) (Schaeffer 2005). *Gardrenella vajinalis*, *Üreaplasma ürealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Haemophilus influenza* ve *Neisseria gonorrheae* nadir belirlenen mikroorganizmalardır (Arda 2001, Kalkan ve Demirbağ 2001).



a=Genç bayanlarda toplum kaynaklı unkomplike ÜSE, b=Yaşlılarda toplum kaynaklı ÜSE, c=Nozokomiyal (yaşlı) ÜSE, d= Kateterize (yaşlı) hastalarda ÜSE.
Kleb-Entero=*Klebsiella-Enterobact*er spp., Pseud=*Pseudomonas* spp., Staph=*Staphylococcus* spp.

Grafik 2.1. Değişik üriner enfeksiyon türlerinde sıklıkla izole edilen patojenlerin dağılımı.

2.5.Patogenez

2.5.1.Bakterilerin üriner sisteme ulaşma yolları

Bakterilerin üriner sisteme invazyonu ve yayılması asendan, hematojen ve lenfojen yolla mümkün olmaktadır (Arda 2001, Kalkan ve Demirbağ 2001, Gönen ve ark 2004).

2.5.1.1.Asendan yol

Üriner enfeksiyonların %99'u asendan yolla meydana gelmektedir. Üretra genellikle bakterilerle kolonizedir (Arda 2001, Kalkan ve Demirbağ 2001). Kadınlarda üretranın kısalığı, vajinal ve periüretral kolonizasyon, seksüel ilişkilerde mikroorganizmaların asendan yolla mesaneye taşınmasında rol oynamaktadır. Erkeklerde

ise üretranın uzunluğu ve **Prostatik Antibakteriyel Faktör (PAF)**'ün özelliklerinin asendan yayılmayı etkili bir şekilde önleyebildiği ve insidansı azalttığı belirtilmektedir (Gökalp ve Mutlu 1998). Üropatojenlerin çoğu kolon florasından kaynaklanmasına rağmen vajinal rezervuar, kaynak olarak önem taşımaktadır (Arda 2001).

2.5.1.2.Hematojen yol

ÜSE nadiren hematojen yolla oluşur (Gökalp ve Mutlu 1998). Gram (-) enterik basillerin intravenöz olarak verildiği deneysel çalışmalarda kolayca piyelonefrit gelişmediği gösterilmiştir. Hematojen yolla enfeksiyon gelişimi için üretral obstrüksiyon gibi predispozan faktörlerin gerekliliği de gösterilmiştir (Arda 2001). Bu yolla oluşan enfeksiyonlardan sorumlu olan etkenlerin başında *Stafilococcus* spp. gelmekte bunu *Candida* ve *Salmonella* spp. takip etmektedir (Gökalp ve Mutlu 1998).

Üst üriner sistemde enfeksiyon gelişimi kan yoluyla veya mesaneden yukarı yayılma ile gerçekleşmektedir (Söyletir ve Yağcı 2002).

2.5.1.3.Lenfojen yol

Pyelonefrit patogenezinde renal lenfatiklerin rolü tam olarak bilinmemektedir (Arda 2001).

2.5.2.Üriner sistem enfeksiyon patogenezinde rol oynayan faktörler

***Mikroorganizma virülans faktörleri*;** bakteri sayısı ve özellikleri (adezyon, hemolizin, aerobaktin, kapsüler polisakkarid, endotoksin, üreaz yapımı ve hareketlilik) üriner enfeksiyon gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır (Arda 2001).

Konak savunma mekanizmaları; idrarın kimyasal içeriği, idrar akışı ve miksiyon, üriner sistem mukozasının anti bakteriyel özellikleri, bakteri yapışmasını önleyen üriner sistem inhibitörleri (Tamm-Horsfall Proteini-THP), inflamatuvar yanıt, sıvısal ve hücresel immünite üriner enfeksiyon patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar (Arda 2001, Gönen ve ark 2004).

2.5.3.Üriner sistem enfeksiyonlarını kolaylaştıran faktörler

2.5.3.1.Diyabet

Diyabetiklerde bakteriüri sıklığı 2-4 kat fazladır (Gökalp ve Mutlu 1998).

2.5.3.2.Yaşlılık

Sağlıklı yaşlı bireylerin %10-20'sinde bakteriüri vardır. 65 yaş üzerinde özellikle erkeklerde yaşla birlikte bakteriüri sıklığı artar (Gökalp ve Mutlu 1998, Nicolle 2002b). 65 yaş üstü kadınlarda %20 ve erkeklerde %10 bakteriüri vardır (Schaeffer 2005).

Erkeklerde ilerleyen yaşla beraber aşağıdaki değişikliklere bağlı olarak enfeksiyon insidansında artış meydana gelmektedir.

- ✓ Prostat büyümesine sekonder obstrüktif üropati,
- ✓ Prostatın bakterisidal sekresyonunun azalması,
- ✓ THP sekresyonunun azalması,
- ✓ Yetersiz mesane boşaltımı (Gökalp ve Mutlu 1998).

2.5.3.3.Üriner sistem taşları

Taşlar, üriner obstrüksiyon olmaksızın bile mukozayı irrite ederek bakteriyel adherans ve kolonizasyonu kolaylaştırabilirler ve bakteriyel persistans için gizli bir odak olarak hizmet ederler (Gökalp ve Mutlu 1998).

2.5.3.4.Obstrüksiyon

Mekanik daralma, nörolojik dilatasyon gibi farklı nedenlerle mesanenin tam boşalamaması, yalnızca idrarda bakteri çoğalmasına izin vermekle kalmamakta, böbrek parankiminde bakterinin çoğalma kapasitesini de arttırmaktadır (Gökalp ve Mutlu 1998).

2.5.3.5.Veziko-üretral reflü

Enfekte idrarın böbreğe ulaşmasına yol açar (Gökalp ve Mutlu 1998).

2.6.Tanı

Tanıda **hematolojik**, **biyokimyasal**, **radyolojik** ve **mikrobiyolojik** yöntemler kullanılmaktadır.

Üriner enfeksiyonların laboratuar tanısında bakteriüri ve piyürinin kantitatif değerlendirilmesi amacıyla kontaminasyonun önlenmesine dikkat edilerek idrar örneği alınması ilk basamağı oluşturmaktadır. Orta akım idrarı kadında vajen dudaklarının, erkekte glans penisin su ve sabunla temizlenip iyice kurutulmasını takiben idrarın ilk kısmının atılıp orta kısmının toplanmasıyla elde edilir (Söyletir ve Yağcı 2002). İdrar bakterilerin üremesi için çok zengin bir ortam oluşturduğundan mikroorganizma sayısında artma olmasını engellemek amacıyla hemen (en geç ½ saat içinde) ekilmesi gerekmektedir.

2.6.1.Mikrobiyolojik tanı

2.6.1.1.İdrar mikroskobisi

ÜSE'nın tanısında kullanılan ilk ve en önemli yöntem mikroskobik incelemedir. Uygun koşullarda alınan idrar örneği santrifüj edilmeden 40x büyütmede ve hücre sayımı için kullanılan (Thoma, Neubauer) lamlarda incelendiğinde mm^3'de 8 veya daha fazla lökosit tespit edilirse "piyüri" vardır denir (Söyletir ve Yağcı 2002). Santrifüj edilen idrar sedimentinde ise 10 veya daha fazla lökosit piyüriyi göstermektedir (Kalkan ve Demirbağ 2001, Söyletir ve Yağcı 2002, Ribeiro ve ark 2002). Ancak bu yöntem her zaman doğru sonuç vermemektedir.

Üriner enfeksiyonlarda hematüri görülmesi de tanıda yardımcı olabilmektedir. Genç kadınlarda akut sistitte %40-60 oranında mikroskobik hematüri olduğu belirtilmektedir (Arda 2001, Mehnert-Kay 2005).

ÜSE'da piyüri ile birlikte saptanması gereken bir diğer parametre bakteriüridir. (Arda 2001, Kalkan ve Demirbağ 2001, Ribeiro ve ark 2002). Homojenize edilmiş bir damla idrarın gram boyası ile boyanmış preparatının 1000x büyütmeyle incelenmesinde

her sahada en az bir bakterinin görülmesi bile idrarda en az 10^5 cfu/ml ya da daha fazla üreme olacağını gösterir. Santrifüj edilmiş ve edilmemiş idrar örneklerinin mikroskobik incelemesi ile kantitatif kültürleri arasındaki ilişki Tablo 2.3.'de gösterilmiştir (Arda 2001).

Tablo 2.3. İdrarın mikroskobik inceleme ve kantitatif kültür değerleri arasındaki ilişki.

	Boyasız preparat	Gram boyalı preparat
Santrifüj edilmemiş idrar	$> 10^6$(x400)	$\geq 10^5$(x1000)
Santrifüj edilmiş idrar	$> 10^5$(x400)	$\geq 10^4$(x1000)

Santrifüj edilmeden gram boyama yapılan örneklerde %87 duyarlılıkla (santrifüj edilende %98) bakteriüri saptanmaktadır. Bakteriüri her zaman piyüri ile birlikte olmayabilir. Kimyasal sistit, *Üreoplazma*, *Klamidya* ve *M. tüberkülozis*'de steril piyüri söz konusudur (Söyletir Yağcı 2002).

2.6.1.2.İdrar kültürü

ÜSE'nin kesin tanısı idrar kültürü ile konur. Kültür için idrar örneği orta akım idrarı, kateter, suprapubik aspirasyon ile alınabilir. Pratikte en sık kullanılanı orta akım idrar örneğidir (Arda 2001, Kalkan ve Demirbağ 2001). Kantitatif kültür yöntemi gerçek bakteriüri ile kontaminasyonun ayırımında yol göstericidir. Enfeksiyonu olan olgularda üreyen bakteri sayısı genellikle $\geq 10^5$ cfu/ml'dir. Kontaminasyona bağlı üremelerde ise genellikle patojen olmayan türleri de içeren az sayıda bakteri saptanır (Arda 2001). İki ya da daha fazla mikroorganizmanın ürediği durumlarda tekrar örnek istenmesi önerilmektedir. Gerçekte bu hastaların sadece %4.3'ünde birden fazla mikroorganizma enfeksiyon etkeni olduğu ve bu hastalarda yapısal böbrek patolojisi araştırılması gerektiği ifade edilmektedir. Üç veya daha fazla üremenin olduğu durumlar ise kontaminasyonu göstermektedir (Söyletir Yağcı 2002). Erkeklerde kontaminasyon olasılığı düşük olduğu için $\geq 10^3$ cfu/ml mikroorganizma enfeksiyonu gösterir (Arda 2001, Kalkan ve Demirbağ 2001).

İdrar örneği 0.01 ya da 0.001 ml'ye kalibre edilmiş özelerle ekilir. Kanlı agarda bir gecelik inkübasyon sonrası kolonileri sayarak idrarın mililitresindeki bakteri miktarını bulmak mümkün olmaktadır. Enterik basiller için Mac Conkey ya da EMB (Eozin Metilen Blue) gibi bir besi yerinin kullanılması üriner enfeksiyondan sorumlu gram (-) patojenlerin çoğunun üremesi için yeterli olacaktır (Söyletir Yağcı 2002).

Semptomatik hastalarda 10^5 veya daha fazla bakteri üremesi %95 olasılıkla enfeksiyonu gösterirken *E. coli*, *Proteus* spp., *Staphylococcus saprophyticus*'un etken olduğu akut sistitli kadınların 1/3'ünün idrar kültüründe mililitrede 10^2-10^4 bakteri üremesi saptanmıştır (Arda 2001). Aynı şekilde cinsel olarak aktif genç kadınlarda görülen akut üretral sendromda üreme sıklıkla 10^2 cfu/ml civarında olmaktadır (Söyletir Yağcı 2002). Mililitrede 10^2 cfu/ml'den daha az olan üremeler ise üriner enfeksiyonu desteklememektedir (Arda 2001). Ancak mesane ponksiyonu ve kateterizasyonla alınan idrar örnekleri steril olduğundan herhangi bir üreme anlamlı olacaktır (Söyletir Yağcı 2002).

Asemptomatik bakteriüri tanısı için iki idrar kültürü yapılması önerilmekte ve militrede 10^5 veya daha az sayıdaki üremelerin kontaminasyon olarak değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmektedir. Gram (+) bakterilerin neden olduğu üriner enfeksiyonlarda ise mililitrede 10^3-10^4 bakteri üremesi anlamlı kabul edilmektedir. Erkek hastalarda 10^2-10^3 gram (+) bakteri üremesinin enfeksiyonu desteklediği belirtilmiştir (Arda 2001).

2.6.1.3.Lökosit esteraz testi

Piyüri saptanmasında hızlı bir tarama testidir. Mililitrede 10 veya daha fazla lökosit varlığını saptamada %75-96 oranlarında duyarlı olduğu ifade edilmektedir (Arda 2001, Mehnert-Kay 2005, Nys ve ark 2005).

2.6.1.4.Nitrat redüktaz testi

En sık kullanılan indirekt yöntemlerden birisidir. Normalde idrarda var olan nitratın bakteriler tarafından nitrite indirgenmesi esasına dayanır (Arda 2001). Sensitivitesi %35-85 arasındadır (Mehnert-Kay 2005).

2.7.Tedavi

Üriner enfeksiyonların tanı ve tedavi maliyetleri oldukça yüksektir Gelişigüzel, düzensiz ilaç kullanımı nedeniyle direnç artmakta, kronik ve rekkürent enfeksiyonlara sıkça rastlanmaktadır. Bu durum en uygun antibiyotiğin, uygun zamanda ve dozda kullanılmasını gerekli kılmaktadır (Öztürk ve ark 2001).

Komplike ÜSE'da etkin antibiyotik tedavisinden önce altta yatan üriner anomali, taş, tümör, obstrüksiyon gibi nedenler ortadan kaldırılarak normal ürodinamik ve renal fonksiyonların sağlanması gerekmektedir (Naber 2001).

2.7.1.Sıvı tedavisi

Sıvı, tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Hidrasyon tedavisi, bakteri yoğunluğunun azalmasına, mesanenin hızlı boşalmasına, rezidüel idrarın en aza inmesine neden olmaktadır (Çolak 2001).

Medullar hipertonisite ve amonyak konsantrasyonu kompleman aktivasyonunu ve polimorf nükleer lökosit göçünü önler. İdrarın antibakteriyel aktivitesi, yüksek üre konsantrasyonu, ozmolalitenin yüksek olması ve pH'nın düşük olmasından kaynaklanmaktadır. İyonize olabilen **hippürik asit** ve **beta-hidroksibütirik asit** gibi organik asitler pH'ya bağlı antibakteriyel aktiviteden sorumludurlar. Nitrofurantoin gibi bazı antibakteriyel maddeler düşük pH'da daha etkili olurken gentamisin, tobramisin ve amikasin gibi aminoglikozidler bazik ortamda daha etkilidirler (Çolak 2001). Bazı araştırmacılar ise sıvı tedavisine antibiyotik yoğunluğunu azaltacağı nedeni ile karşı çıkmaktadırlar (Miller ve Tang 2004, Mehnert-Kay 2005).

2.7.2.Üriner sistem antiseptikleri

Bu grup ilaçlar genel bir kural olarak vücutta fazla inaktive edilmeyip değişmeksizin böbreklerden çabuk itrah edilen ve dolayısıyla renal klerensleri düşük olan ilaçlardır. Bu grupta, nitrofuranlar (nitrofurantoin, furazolidin, nitrofurazon), metenamin, nalidiksik asit v.b. (nalidiksik asit, oksolinik asit) yer almaktadır (Kayaalp 2002). Metenamin idrar pH'sını asitleştirmekte ve alkali ortamda daha etkin olan ilaçların aktivitesini azaltabilmektedir (Canbaz ve ark 2002).

2.7.3.Antibakteriyel tedavi

ÜSE tedavisinde en önemli kısım antibiyotik tedavisidir. Tüm semptomatik üriner enfeksiyonların antibiyotiklerle tedavi edilmesi gerekmektedir (Akata 2001b).

ÜSE tedavisinde kullanılabilecek antibiyotik grupları; penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, sülfonamidler, kinolonlar, monobaktamlar ve karbapenemler olarak sınıflandırılabilmektedir.

Antibiyotik tedavisi komplikasyonları önleme açısından önemlidir (Ribeiro ve ark 2002). Başarılı bir antimikrobiyel tedavinin prensibi idrarda bakteriyel gelişimin durmuş olmasıdır (Niels 2002, Schaeffer 2005). Antibakteriyel tedavi yöntemlerinden hangisinin seçileceğine hastanın cinsiyeti, predispoze faktörlerin varlığı, semptomların süresi, enfeksiyonun lokalizasyonu, daha önce antibiyotik kullanıp kullanmadığı ve idrar kültür sonuçlarına göre karar verilmelidir (Kalkan ve Demirbağ 2001, Nicolle 2002b, Hummers-Pradier ve ark 2005).

ÜSE'da antimikrobiyel tedavi hızlı ve etkili olmalıdır. Bu bakımdan olası etkenlerin bilinmesi ve antibiyotiklerin şu ilkelere uygun olarak seçilmesi gerekmektedir.

- ✓ İlacın aktif formu üriner sistemden atılmalı,
- ✓ Hastalık etkeni ortaya konmalı ve ilaç seçimi etkene göre yapılmalı,
- ✓ Tedavinin yeterliliği tespit edilmeli,

- ✓ Antibiyotiğin antibakteriyel spektrumu üropatojenleri kapsamalı, fakat normal barsak ve perine (genital bölge çevresi) florasını minimal bozucu etki göstermeli,
- ✓ İdrarda enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın En Küçük Engelleyici Yoğunluk (EKEY-MIC) üzerindeki ilaç konsantrasyonunun belli bir süre devamlılığı sağlanmalıdır (Akata 2001b, Çolak 2001, Ribeiro ve ark 2002).

ÜSE tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin etkinlikleri ile serum değerleri korelasyon göstermemektedir (Miller ve Tang 2004). Oral preparatların kan düzeyleri, patojen mikroorganizma için EKEY altında olup idrardaki konsantrasyonları plazmadakinden oldukça yüksektir (Çolak 2001). Bazı antibiyotiklerin idrar konsantrasyonları, dirençli mikroorganizmaların EKEY değerlerini aşacak seviyeye ulaşabilmektedir (Miller ve Tang 2004). Bu sebeple ÜSE tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin in vitro antibiyogram sonuçlarının her zaman doğru sonucu vermeyebileceği belirtilmektedir (Olaffson ve ark 2000). Yapılan çalışmada duyarlı patojenle enfekte olan hastaların %96'sı, rezistan olanların ise %55'i klinik olarak düzelmektedir. Klinik düzelme ile laboratuar sonuçları arasındaki bu farkın in vitro rezistans nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği belirtilmektedir. Antibiyotiklerin üropatojenlerde olan direncinin laboratuar ortamında değerlendirilmesiyle beraber klinik olarak da değerlendirilmesi gerekmektedir (Miller ve Tang 2004).

Oral kullanımda esas amaç inhibitör üriner konsantrasyonun oluşturulmasıdır. Aminoglikozidler ve kinolonlar serum konsantrasyonlarının çok üzerinde idrarda ve böbrekte yoğunlaşan antibiyotiklerdir. İdrarda EKEY değerinin üstündeki ilaç konsantrasyonunun devamlılığı da önemlidir (Çolak 2001, Niels 2002). Çünkü idrarla hızla atılan ajanlar idrarda daha uzun süre anlamlı seviyelerde bulunanlardan daha az terapötik etki sağlamaktadır. Kısa yarı ömürlü β-laktam antibiyotiklerin kısa süreli tedavi rejimlerinde zayıf etkinlik göstermelerinin bir sebebinin bu olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca idrarda uzun süre yüksek konsantrasyonlara erişen antibiyotikler günde bir veya iki defa kullanılmak suretiyle hastanın tedaviye uyumunu da kolaylaştırmaktadır (Çolak 2001).

Üriner enfeksiyonların tedavisinde enfeksiyonun yeri ve özelliğine göre olmak üzere 3 günlük kısa, 10-14 günlük orta ve 6 haftalık uzun süreli tedavi rejimleri uygulanabileceği bildirilmiştir (Çolak 2001).

2.7.3.1.Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında antibakteriyel tedavi

Komplike olmayan alt ÜSE'nın başarılı tedavisi antibiyotiğin plazma ve dokuda değil idrarda ulaştığı inhibitör konsantrasyonu ile paraleldir (Akata 2001b).

Tedavi öncesi her hasta için kültür yapılması tartışmalı bir konudur. Bazı kesimler tarafından, maliyeti arttırabileceğinden dolayı kültür yapılması önerilmemekte (Hummers-Pradier ve ark 2005), ampirik tedavi başlanması tavsiye edilmektedir (Fluit ve ark 2000, Ribeiro ve ark 2002, Ti ve ark 2003, Hummers-Pradier ve ark 2005). Amerika Birleşik Devletleri'nde, Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA-Infectious Diseases Society of America) ile Norveç ve diğer birçok Avrupa ülkesindeki yönergelere göre komplike olmayan üriner enfeksiyonlarda muhtemel etkenler tahmin edilebilir (majör patojen *E. coli*) olduğundan ampirik tedavi önerilmektedir (Miller ve Tang 2004, Grude ve ark 2005). Ancak antibiyotiklere artan direnç nedeni ile bu durum tartışılmaya başlanmış, semptomların şiddetli olmadığı durumlarda antibiyotik tedavisi için kültür sonucunun beklenmesi gerektiği belirtilmiştir (Nicolle 2002b, Gaspari ve ark 2005). Ancak bu durumda, direnç gelişimini önlemek için kültür öncesi ampirik tedavide, bölgesel direnç oranları gibi epidemiyolojik verilerin (Çolak 2001) göz önünde bulundurularak geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması önerilmektedir (Uzun 2001, Nicolle 2002b).

Oral kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumunun bilinmesi, rasyonel antibiyotik kullanımı açısından önemlidir (Öztürk ve ark 2001). Ayrıca, ampirik tedavide

yan etki, fiyat, kullanım yolu gibi faktörlerde göz önünde bulundurulması gerekmektedir (Fluit ve ark 2000).

Antibiyotik seçimi ile ilgili olarak değişik yaklaşımlar mevcuttur. Ancak ilk atakta kullanılacak antibiyotik, sonraki ataklarda dirençli populasyonlar seleksiyona uğradığı için önemli olmaktadır (Kalkan ve Demirbağ 2001, Kocagöz 2001). Genel yaklaşım, anaerob flora üzerine çok az etkisi olan ancak aerob gram (-) basilleri eradike eden antibiyotikler komplike olmayan üriner enfeksiyonlarda muhtemelen en uygun antibiyotiklerdir (Akata 2001a, Canbaz ve ark 2002, Gönen ve ark 2004). Bu antibiyotikler etken *E. coli* suşunu eradike ederek reenfeksiyon olasılığını hızla azaltmaktadır (Akata 2001a, Gönen ve ark 2004). Floraya yan etkileri olan antibiyotikler enterik gram (-) basilleri eradike etmekte etkili olamazlarsa reenfeksiyon olasılığını arttırabilirler (Akata 2001a).

Komplike olmayan üriner enfeksiyonlarda ilk seçenek ilaçlar olarak kinolonlar, trimetoprim-sülfametoksazol (ko-trimoksazol) (Akata 2001a, Canbaz ve ark 2002, Kayaalp 2002, Gönen ve ark 2004) ve oral sefalosporinler önerilmektedir (Muratani ve Matsumoto 2006). Diğer ilaçlara artan *E. coli* dirençinden dolayı, Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ilk adım ilaç olarak kinolonları önermektedir (Mehnert-Kay 2005). Zamanla özellikle ülkemizde, önceden duyarlı olan bakterilerde direnç gelişmesi ko-trimoksazol'ün kullanımını kısıtlamıştır (Topçu 2002c). Ko-trimoksazol'ün sadece kültür sonucuna göre duyarlı patojenlerde kullanılması, ampirik tedavide kullanılmaması gerektiği ifade edilmektedir (Kalkan ve Demirbağ 2001, Kocagöz 2001, Uzun 2001, Gaspari ve ark 2005). Ampirik tedavide ko-trimoksazol kullanılmaya devam ettiği sürece direnç probleminin devam edeceği belirtilmiştir (Stratchounski ve Rafalski 2006).

Bazı araştırmacılar ise ampirik tedavide ko-trimoksazol kullanılıp kullanılmayacağına direnç oranına göre karar verilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir. O bölgedeki direnç oranı %20'den fazlaysa kullanılmaması gerektiği, %20'den daha düşük

ise üç günlük tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir (Ti ve ark2003, Miller ve Tang 2004, Zhanel ve ark 2006). Direnç oranının yüksek olduğu durumda kinolon kullanımın maliyet açısından da ekonomik olduğu ifade edilmektedir (Miller ve Tang 2004).

Ampirik tedavide, direnç oranı yüksek ise 3 günlük ko-trimoksazol tedavisi yerine kinolon veya diğer antimikrobiyal ajanların (Miller ve Tang 2004) tekli tedavi yerine ikili (kinolon ve amoksisilin-klavulanik asit) tedavilerinin tercih edilebileceği de ifade edilmektedir (Nicolle 2002b).

Ancak artan kinolon direncinden dolayı ampirik tedavi kullanımı ile ilgili şüphelerde artmıştır (Fluit ve ark 2000, Mehnert-Kay 2005). Siprofloksasin, amoksisilin ve ampisilin kullanılmasının kısıtlanması ile ilgili bilgiler de mevcuttur (Grude ve ark 2005). Kocagöz (2001)'e göre direnç gelişimini önlemek ya da en aza indirmek için kinolon grubu antibiyotiklerin nonkomplike diye gruplandırılan basit toplum kaynaklı ÜSE'de ilk ilaç olarak kullanılmaması gerekmektedir.

Amoksisilinde uzun süre kullanımına bağlı artan *E. coli* direncinden dolayı ampirik tedavide önerilmemekte etken patojene duyarlı olduğu durumlarda kullanılması gerektiği ifade edilmektedir (Ribeiro ve ark 2002). Sürekli artan direnç ve ishal gibi yaygın saptanan yan etkileri nedeni ile β-laktam/β-laktamaz kombinasyonu içeren antibiyotiklerin kullanımı sınırlı kalmaktadır (Kocagöz 2001).

Acil tedavi dışındaki durumlar (Öztürk ve ark 2001), komplike (Miller ve Tang 2004), rekkürent, gebelik ve yaşlı hastalarda kültür yapılması önerilmekte ve kültürde izole edilen etken patojenler ve bunların antibiyotik duyarlılıkları göz önünde bulundurularak tedavi planlanması gerekmektedir (Çolak 2001, Uzun 2001).

Birçok doktor tarafından kabul edilmese de artan direnç oranlarından dolayı her hasta için kültür yapılmasının gerekliliği ifade edilmektedir (Hummers-Pradier ve ark 2005).

Basit sistit tedavisinde antibiyotiklerin çoğu ile yapılan üç günlük tedavilerin yedi günlük tedavilere oranla yüksek etkinlik ve hasta uyumu, düşük maliyet ve yan etkiler açısından daha üstün olduğu bildirilmiştir (Smilack 1999, Canbaz ve ark 2002, Nicolle 2002a, Ribeiro ve ark 2002, Gönen ve ark 2004). Bu amaçla ko-trimoksazol (2x160/800 mg/gün) (Nicolle 2002a), siprofloksasin (2x500 mg/gün) veya amoksisilin-klavulanik asit (2x1000 mg/gün) olmak üzere herhangi biri kullanılabilmektedir (Kalkan ve Demirbağ 2001). Ancak üç günlük siprofloksasin tedavisinin yedi günlük ko-trimoksazol tedavisine oranla daha etkili olduğu da belirtilmiştir (Canbaz ve ark 2002, Mehnert-Kay 2005).

Tek doz tedavilerin kür oranının %61-100 oranında olduğu bildirilmiştir (Kalkan ve Demirbağ 2001, Nicolle 2002a). Bu amaçla amoksisilin, ko-trimoksazol (Akil ve Egemen 2003) veya seftriakson kullanılabilmektedir (Kalkan ve Demirbağ 2001, Canbaz ve ark 2002). Ko-trimoksazol ile yapılan tek doz tedavide %65-85 oranında başarı elde edilmiştir (Topçu 2002c, Miller ve Tang 2004). Bazı görüşlere göre tek doz tedavilerde enfeksiyonun yineleme oranı yüksek olduğundan uygulanmaması gerektiği ifade edilmektedir (Eroğlu 2001, Miller ve Tang 2004). Ancak üç günlük tedavide başarı oranının (%95) (Miller ve Tang 2004) daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Connor 1998, Topçu 2002c). Erkek hastalarda, rezistans bakteri ile oluşan enfeksiyonlarda ve yedi günden daha uzun süren semptomları olan kadın hastalarda bu tedavi rejimi yerine 7-10 günlük tedaviler önerilmektedir (Kalkan ve Demirbağ 2001, Canbaz ve ark 2002).

Gentamisin komplike olmayan akut sistit vakalarında pek uygun görülmemektedir (Canbaz ve ark 2002).

2.7.3.2.Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında antibakteriyel tedavi

Komplike ağır vakaların tedavisinde 7-14 günlük tedaviler tercih edilmekte olup (Miller ve Tang 2004) hastane şartlarında parenteral antibiyotiklerle tedavi edilmesi

gerektiği belirtilmektedir (Çolak 2001). Akut piyelonefrit tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin böbrek parankiminde yoğunlaşması istenir (Çolak 2001).

Ayaktan tedavilerde, ko-trimoksazol (2x160/800 mg), siprofloksasin (2x250-500 mg/gün) veya amoksisilin-klavulanik asit (2x1000 mg/gün) önerilmektedir (Çolak 2001). Hastaneye yatan vakalarda ise siprofloksasin (2x400 mg/gün), seftriakson (1-2 g/gün) veya ko-trimoksazol (2x2/3 g/gün) şeklinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Kalkan ve Demirbağ 2001, Canbaz ve ark 2002). Ayrıca tedavide gentamisininde kullanılabileceği ve tedavi süresinin 10-14 günü bulabileceği ifade edilmiştir. Kültür ve klinik sonuçlarına göre daha sonra oral tedaviye geçilebilir (Nicolle 2002a). Komplike vakalarda tedavi süresi daha uzun olup direnç gelişimi daha fazla olmaktadır (Nicolle 2002b).

Akut piyelonefrit tedavisinde, 7 günlük siprofloksasin tedavisinin 14 günlük ko-trimoksazol tedavisine göre hem klinik düzelme hem de bakteriyolojik eradikasyon açısından üstün olduğu görülmüştür (Naber 2001, Nicolle 2002a). Multiple dirençli bakterilerle gelişen komplike ÜSE'da 7-10 gün oral olarak kullanılan siprofloksasin ile %100 (Topçu 2002b) *P. aeruginosa*'ya bağlı komplike ÜSE'da ise %70 oranında bakteri eradikasyonu sağlanmıştır. Siprofloksasinin hastane kaynaklı ve rekkürent ÜSE'da kullanılması gerektiği belirtilmektedir (Kayaalp 2002).

Erkeklerde komplike edici faktörler (taş, tümör v.s.) daha fazla olduğu için 7 günlük tedaviler önerilmektedir (Mehnert-Kay 2005).

Akut üretrit vakalarında tek başına ko-trimoksazol kullanımı yerine ko-trimoksazol ve siprofloksasin kombinasyonu önerilmektedir (Canbaz ve ark 2002).

Antibiyotik tedavisinde amaç, patojenin üriner sistemden eradikasyonu olduğu belirtilmişti (Çolak 2001, Kalkan ve Demirbağ 2001). Bu bakımdan tedaviye yanıtı kültür sonuçları ile izlemek ve bir yanıt sınıflandırması yapmak gereklidir. Tedavi,

- ✓ Tam kür,

- ✓ Persistans,
- ✓ Relaps,
- ✓ Reenfeksiyon,

ile sonuçlanabilir. İn vitro etkin antibiyotiğin verilmesinden 48 saat sonra idrardaki bakteri sayısı azalır. Tam tedavi diyebilmek için antibiyotik kullanımından sonraki 1-2 hafta içinde alınan kültürde üreme olmaması gerekir (Çolak 2001). Persistansda iki önemli durum vardır. Birincisi, tedavinin 48. saatinden sonra anlamlı bakteriüri devam etmektedir. İkincisi ise, idrarda enfektif mikroorganizma vardır ama düşük miktardadır. Birinci durumda ya etken antibiyotiğe dirençlidir ya da böbrek yetmezliği, yanlış kullanım gibi nedenlerle ilacın idrar konsantrasyonu EKEY değerinin altındadır. İkinci durum için, eğer kontaminasyon yoksa infeksiyonun lokalizasyonunu belirlemek gerekir. Tedavi kesildiğinde düşük düzeyli bakteriüri anlamlı bakteriüriye dönüşüyorsa bu persistansdır denir. Relaps ise tedavinin kesilmesinden 1-2 hafta sonra aynı etkenin enfeksiyon oluşturmasıdır (Çolak 2001, Gönen ve ark 2004).

Relapslarda altta yatan herhangi bir üriner patolojinin olup olmadığı araştırılmalıdır (Çolak 2001).

Özellikle üriner sistem patolojisi olmayan ve sık relapslarda proflaktik antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Bu tedavi şeklinde düşük antibiyotik dozları önerilmektedir (Akata 2001b). Proflaktik antibiyotik tedavisi, 6 ayda 2 veya yılda 3 enfeksiyon atağı geçiren kadınlarda önerilmektedir. Ancak proflaksi bitiminden 3 ay sonra %50'sinin tekrar akut sistit atağı geçirdiği belirtilmiştir (Nicolle 2002a).

2.7.4.Antimikrobiyel ajanlar

2.7.4.1.Amoksisilin-klavulanik asit

Amoksisilin, penisilinlerin aminopenisilin alt grubunda yer almaktadır (Özgüven 2002)**.** Bir tiazolidin halkası ve buna bağlı dörtlü bir β-laktam halkasından oluşan

6-aminopenisilinolik asit (6-APA) penisilinlerin kimyasal yapısını oluşturan çekirdeğidir (Dural 2002). Bu yapıya amino grubu eklenmesi ile aminopenisilinler elde edilmektedir (Özgüven 2002). Bu grubun diğer üyeleri ampisilin ve ampisilin esterleridir (bakampisilin ve pivampisilin).

Bakterilerde hücre duvarı sentezinde, peptidoglikanların bağlanmasını sağlayan enzim **transpeptidaz'**dır. Transpeptidaz, karboksipeptidaz ve endopeptidaz **Penisilin Bağlayıcı Proteinler (PBP)** olarak bilinmektedirler. Transpeptidaz enzimi engellendiğinde hücre duvarı sentezi de engellenmiş olur. Penisilinlerin antibakteriyel etki mekanizmaları, kendilerine duyarlı olan bakterilerin PBP 1a, 1b, 2 ve 3'e bağlanarak transpeptidasyonu dolayısıyla hücre duvarı sentezini engelleyip hidrolize neden olmaları ile açıklanmaktadır. Bu etkilerinin yanında bakterilerde doğal olarak bulunan, üreme sırasında gereken noktalarda peptidoglikan tabakanın hidrolize edilmesini sağlayan bakteriyel otolizinlerin üzerindeki inhibitör baskısını kaldırarak da antibakteriyel etkinlik göstermektedir (Özgüven 2002).

Amoksisilin bakterisidal etkili bir ilaç olup oral ve parenteral yoldan kullanılabilmektedir. Aside dayanıklı olduğundan ve besinlerle emilimi değişmediğinden oral emilimi (%90) oldukça iyidir (Dural 2002, Ribeiro ve ark 2002). Ağızdan alındıktan sonra iki saat içerisinde doruk (C_{doruk}=2 saat) kan konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine %20 oranında bağlanmakta olup vücut sıvıları ve dokularına dağılımı oldukça iyidir. Absorbe edilen dozun %50-70'si değişikliğe uğramadan böbreklerden proksimal tubuluslardan hızlı itrah edilir (Dural 2002). Kalan kısmı ise karaciğerde metabolize edilir (Kayaalp 2002). Plazma yarılanma ömrü $t_{½\ amoksisilin}$ =1 saat (Dural 2002), üriner yarılanma ömrü ise $t_{½üriner\ (amoksisilin\text{-}klavulanik\ asit)}$= 65/50 dakikadır (Özgüven 2002).

Amoksisilin-klavulanik asitin 250/125 mg'lık tek doz oral alımdan 2 ile 4 saat sonra elde edilen doruk üriner konsantrasyonları, C_{doruk}=647-1547/150-439 mg/L arasındadır.

Enterokok'lar hariç gram (+) aerob ve anaerob bakterilere etkinlikleri penisilin G'ye göre daha düşüktür. *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. ve *Shigella* spp. gibi enterik bakteriler ve *Haemophilus* spp. gibi gram (-) bakterilere karşı etkilidir. *Listeria monocytogenes* enfeksiyonlarında da oldukça etkindir (Özgüven 2002).

Amoksisilin, β–laktamazlara dayanıksızdır. *M. catarrhalis* suşlarının %90'dan fazlası ürettikleri β-laktamazlar nedeni ile aminopenisilinlere dirençli hale gelmişlerdir. Yine aynı şekilde *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. suşlarının çoğu da aminopenisilinlere dirençli hale gelmişlerdir (Kayaalp 2002).

Amoksisilinin idrar konsantrasyonu ampisilinden fazla olduğu için duyarlı mikroorganizmalarca oluşturulan üriner enfeksiyonlarda tercih edilmektedir (Özgüven 2002).

Klavulanik asit ilk bulunan ve doğal olan β–laktamaz inhibitörüdür (Özgüven 2002). *Streptomyces clavuligenis*'den elde edilen klavam türevi (Kayaalp 2002) zayıf antibakteriyel etkili bir antibiyotiktir (Dural 2002). Yapısında yan zincirsiz β-laktam halkası içermektedir (Özgüven 2002). Sülfür atomunun yerini ise oksijen almıştır (Özgüven 2002). Amoksisilinle kombine edilmiş şekilde kullanılır. Günümüzde en sık 4/1 oranında kombinasyonu şeklinde kullanılmaktadır. Ancak 14/1, 5/1 (IV), 7/1 oranında kullanılan formları da bulunmaktadır (Kayaalp 2002). Bu kombinasyonda antibakteriyel etki gücü artmamakta, β–laktamaz üretmeleri nedeni ile rezistans olan bakterileri de kapsayacak şekilde spektrumunda genişleme olmaktadır (Dural 2002). Etkinlikleri β-laktamazların aktif bölgesine dönüşümsüz-yarışmalı olarak bağlanmaları yani *"intihar molekülleri"* olarak β–laktamazları inhibe etmeleri ile olmaktadır (Özgüven 2002).

Klavulanik asitin etki spektrumu içerisinde, *Staphylococcus* penisilinazları, başta *E. coli* olmak üzere, *H. influenza*, *Klebsiella* spp., *Gonokoklar* ve *Bacteriodes* spp. gibi gram (-) bakterilerin TEM, SHV, OXA, PSE gibi plazmid aracılı β-laktamazları ve *Klebsiella* spp. ile *Bacteriodes* spp.'lerin kromozomal β-laktamazları yer almaktadır (Özgüven 2002).

E. coli için bildirilen amoksisilin-klavulanik asit EKEY değeri 4 mg/L'dir (Nys ve ark 2005, Stratchounski ve Rafalski 2006).

Rutin kullanımda, erişkinler için günde 3 kez oral 500 mg (Miller ve Tang 2004) ya da IV 1 g, çocuklarda ise 25 mg/kg/gün dozunda önerilmektedir (Özgüven 2002). Diyare yapma oranı düşük olup kullanım esnasında cilt reaksiyonu yapabilir.

2.7.4.2.Seftriakson

Üçüncü kuşak sefalosporin grubu antibiyotiktir. Sefalosporinlerin kimyasal yapısı **7-aminosefalosporinik asit (7-ASA)**'dir. Yapısındaki dihidrotiazin halkasının 3 numaralı atomuna yapılan eklemelerle III. kuşak sefalosporinler elde edilmiştir. Bu kimyasal değişiklik ile β–laktamazlara direnç artmıştır (Kayaalp 2002).

Etki mekanizmaları penisilinlerde olduğu gibi bakteri hücre duvarının sentezini engellemesi ve otolitik enzimleri aktive etmesi ile olmaktadır. Aynı şekilde penisilinler gibi bakterisidal etkili ilaçlardır (Özgüven ve Dizer 2002).

Gram (-) basillerin β–laktamazlarına karşı oldukça dayanıklıdır (Özgüven ve Dizer 2002). Enterik bakterilerden *E. coli*, *P. mirabilis*, İndol (+) *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. ve *Citrobacter* spp. gibi birçoğuna (>%90) ve bunların dışında *Neisseria* spp. ve *H. influenza*'ya da son derece etkilidir. Ancak Grup I β–laktamazları sentezleyen veya genişletilmiş spektrumlu (ESBL-Extended Broad Spectrum) β–laktamazları üreten suşlara karşı etkisizdir. Gram (+) bakterilere I. kuşaktakilerden daha az etkilidir. *Enterokok*'lar, *Listeria* ve *Acinetobacter*'e etkisizdir

(Özgüven ve Dizer 2002). *Bacillus fragilis*, *Staphylococcus* spp. ve *Pseudomonas*'lara karşı pratik olarak etkinliği yoktur (Kayaalp 2002).

Seftriaksonun yarılanma ömrü 8 saattir. Vücut sıvılarına ve beyin dokusuna yayılımı oldukça iyidir. Plazma proteinlerine yüksek oranda (%90) bağlanmaktadır. Hem büyük hacimli oluşları hem de liposolübilitelerinin düşüklüğü nedeni ile oral emilimi yoktur. %70'i safra içinde, %30'u böbreklerden tübüler salgılanma ve glomerüler filtrasyonla itrah edilir. Bu özelliğinden dolayı böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmemektedir. Rutin kullanımda erişkinler için, 24 saate bir 2 g IV, çocuklar için 50 mg/kg/gün dozlarında önerilmektedir (Kayaalp 2002).

Gebelerde de kullanılabilirliliği (Ribeiro ve ark 2002) nozokomiyal etkenleri de içine alan geniş antibakteriyel spektrumu, ihmal edilebilir yan etkileri, pozoloji kolaylığı ve uygun farmakokinetik özellikleri nedeni ile günümüz tıbbında oldukça sık başvurulan antibiyotiklerdendir (Kayaalp 2002).

En sık görülen yan etkileri, diyare, tedavi esnasında süper enfeksiyon (*candida* ve *enterokok*) (Özgüven ve Dizer 2002, Ribeiro ve ark 2002) ve safra yollarında seftriakson kristallerinden oluşan psödolitizis'dir (Özgüven ve Dizer 2002). Pahalı olmaları en önemli dezavantajlarındandır (Nicolle 2002a, Ribeiro ve ark 2002).

Sık ve düzensiz kullanımlarını takiben *Enterobacter* spp., İndol (+) *Proteus* spp.'a karşı zamanla direnç gelişimi meydana gelmektedir (Özgüven ve Dizer 2002).

2.7.4.3.Gentamisin

Aminoglikozid grubu antibiyotiktir. Aminoglikozidlerin kimyasal yapısı santral yerleşen **"aminocyclitol"** halkaya iki veya daha fazla amino şekerin glikozid bağlarıyla bağlanmasından oluşmuştur (Dural 2002). Aminoglikozidler arasındaki bireysel farklar aminocyclitol halkaya bağlı amino şekerlerin yapı ve sayısından kaynaklanmaktadır (Topçu 2002a).

Aminoglikozidler ribozomların 30S alt birimine bağlanarak etki gösterir. Streptomisin dışındakiler ilave olarak 50S alt birimine de bağlanırlar (Dural 2002). Aminoglikozidler duyarlı bakteri hücresine hızlı bakterisidal etki göstermektedir. Bu etkilerini hem mRNA'daki kodonların doğru okumasını azaltarak-bozarak hem de tRNA antikodonlarındaki bilginin ribozomlarda yanlış okunmasıyla proteinlerin yanlış kodlanmasına yol açarak yaparlar. Sonuçta protein sentezinin sonlanmasına dolayısıyla bakteri ölümüne neden olurlar (Topçu 2002a).

Hücre içine girişleri oksijen gerektiren membranal aktif transport mekanizması ile oksijene bağımlı olduğundan sadece aerobik bakterilere etkili olan (Kayaalp 2002) dar spektrumlu antibiyotiklerdendir (Dural 2002). Gram (-) aerob bakterilere karşı (*Pseudomonas* spp. başta olmak üzere) oldukça yüksek etkinlik göstermektedir (Kayaalp 2002).

Gentamisin, aminoglikozid grubu ilaçlar içinde amikasinden sonra spektrumu en geniş ve antibakteriyel etki gücü en yüksek olandır. Özellikle *Enterobactericeae* grubu (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Aerobacter* spp. v.b.) bakteriler, *P. aeruginosa* gibi gram (-) basiller ile penisilin ve metisiline dayanıklı *Staphylococcus aureus* suşları üzerinde etkilidir. Antipseudomonal penisilinler ile kombine olarak kullanıldığında *Proteus* spp. ve *Pseudomonas* spp.'lara olan etkinliği daha çok artmaktadır (Kayaalp 2002).

Gentamisin 1 mg/kg IM uygulama sonrası doruk kan konsantrasyonuna (C_{doruk}=4 µg/ml) 1 saat içerisinde ulaşmakta iken, serum yarılanma ömrü $t_{1/2}$=2 saat, aktif üriner konsantrasyonu ise 125 µg/ml olmaktadır (Schaeffer 2005).

Moleküllerindeki yüksek polariteden dolayı lipofiliteleri düşük olduğundan mide-barsak kanalından emilimleri yok denecek kadar azdır (Topçu 2002a). Plazma proteinlerine %30 oranında bağlanır (Dural 2002). Moleküllerinin fizikokimyasal özelliği nedeni ile esas olarak ekstraselüler sıvıda dağılmaktadır. Kan-beyin, kan-beyin omurilik

sıvısı (BOS) ve kan-göz engellerini çok az geçer (Topçu 2002a). BOS'daki konsantrasyonu plazmadakinin %10'u kadardır (Kayaalp 2002).

Vücutta biyotransformasyona uğramadan böbreklerden atılır ve idrarda serumdakinden 10-100 kat daha yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Bu nedenle ÜSE'da daha düşük dozlarda (0.3-1 mg/kg) etkili olabileceği ifade edilmiştir (Kayaalp 2002). Konsantrasyona bağlı etkinlik gösterdiklerinden yüksek konsantrasyonda bakterisidal etkileri artmaktadır (Chong ve ark 2003).

Duyarlı bakterilerde rezistans gelişmesi yavaş ve minimal düzeyde olmaktadır. Diğer aminoglikozidlere rezistant olan patojenler gentamisine duyarlı olabilmektedir (Kayaalp 2002).

Rutin uygulamada 8 saate bir 1-2 mg/kg (IM-IV) dozunda önerilmektedir (Kayaalp 2002). Ancak yapılan birçok çalışmada yüksek hasta uyumu, fiyat avantajı, eşit etkinlik ve vücutta kalış süreleri ile post antibiyotik etkilerinin uzun olması nedeniyle günde tek doz gentamisin tedavisinin yeterli olabileceği gösterilmiştir (Kayaalp 2002, Chong ve ark 2003). Bir ay ile 13 yaş arası ÜSE tanısı konmuş çocuklarda yapılan bir çalışmada 5 mg/kg/gün tek doz ile 6 mg/kg/gün üç eşit doz uygulamaları arasında nefrotoksisite, ototoksisite ve etkinlik açısından fark görülmemiştir. Maliyet açısından günde tek doz uygulamanın daha ekonomik olduğu görülmüştür (Chong ve ark 2003).

En önemli yan etkileri, iç kulakta ve böbrek korteksinde birikimine bağlı nefrotoksik ve ototoksik etkilerdir. Nefrotoksik etkileri ototoksik etkilerinin aksine geri dönüşümlüdür (Kayaalp 2002).

Böbrek yetmezliği olanlarda, yetmezliğin derecesi ile orantılı bir şekilde yarılanma ömürleri uzar. Bu nedenle bu olgularda kreatin klerensine (Crcr) göre doz ayarlaması (Tablo 2.4.) yapılması gerekmektedir (Topçu 2002a).

Tablo 2.4. Kreatinin klirensine göre aminoglikozidlerin doz ayarlaması.

Kreatinin Klirensi	*Doz aralığı*
≥60	Klasik doz şeması
40-59	24 saat
20-39	36 saat
<20	48 saat

2.7.4.4.Siprofloksasin

Florokinolon grubu antibiyotiktir. Bu grubun ilk üyesi nalidiksik asittir. Daha sonra nalidiksik asit'den kimyasal yapısındaki modifikasyonlar ile diğer kinolonlar elde edilmiştir (Topçu 2002b). Siprofloksasin ilk kuşak florokinolondur. Florokinolonların kimyasal yapısı, **6-fluoro-4-kinolonkarboksilik asit** türevleridir (Kayaalp 2002). Bu grup antibiyotikler tümüyle sentetiktirler. Sistemik enfeksiyonlara karşı en sık kullanılan kinolon çok sayıda mikroorganizmaya olan etkilerinden dolayı siprofloksasindir (Kayaalp 2002). Geniş spektrumlu, konsantrasyon bağımlı, hızlı etkili ve bakterisidal bir ilaçtır (Kayaalp 2002, Oliphant ve Green 2002, Topçu 2002b).

Bakteri hücresinde iki hedefi etkileyerek etki göstermektedir. **DNA jiraz (topoizomeraz II)** ve **topoizomeraz IV** enzimlerini inhibe ederek bakteri kromozomlarının birbirinden ayrılmasını, DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu bozarlar (Kayaalp 2002, Oliphant ve Green 2002). Kinolonların gram (-) ve gram (+) bakterilerde enzim hedefi farklıdır. *E. coli*'de DNA jiraz, *Staphylococcus aureus*'da ise topoizomeraz IV birincil hedeftir (Gür 2002).

İki *GyrA* ve iki *GyrB* alt biriminden oluşan DNA jiraz bakteri DNA'sında negatif süper kıvrımlar oluşturan tek enzimdir. Topoizomeraz IV, DNA jirazdakine homolog olan *ParC* ve *ParE* alt birimlerinden oluşmaktadır. DNA replikasyonunun sonunda yavru kromozomların yeni hücrelere geçişini sağlamaktadır (Gür 2002). Memeli hücrelerinde bu enzim olmadığı için bu grup ilaçlar sadece bakteri hücrelerini seçici bir şekilde etkilerler.

Özellikle geniş gram (-) antimikrobiyel spektrum (Naber 2001) ve yüksek üriner konsantrasyondan dolayı üriner enfeksiyonlarda çok kullanılan ilaçlardandır (Oliphant ve Green 2002). Lipofilik olduğundan oral alım sonrasında sindirim kanalından absorbsiyonu (%70) ve emilim hızı yüksektir. Gıdalarla birlikte alımında absorbsiyon hızları azalmasına rağmen absorbsiyon oranın (biyoyararlanım)'da değişim olmamaktadır (Kayaalp 2002). Ancak kalsiyum, magnezyum, demir ve alimünyum içeren ilaçlarla şelat oluşturduğundan biyoyararlanımın %25-90 oranında azalabileceği (Oliphant ve Green 2002, Ribeiro ve ark 2002), bu sebeple bu ilaçlarla en az iki saat ara ile kullanılması gerektiği ifade edilmiştir (Oliphant ve Green 2002). Serum proteinlerine %15-30 oranında bağlanır (Topçu 2002b). Vücutta oldukça yaygın bir dağılım göstermektedir (Kayaalp 2002). Ekstraselüler, intraselüler sıvı kompartmanlarına ve amfoterik olduğundan hem asidik hem bazik ortamlara dağılımı oldukça iyidir (Kayaalp 2002). Böbrek, akciğer, çizgili kas, kalp kası gibi dokularda plazmadakinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Kayaalp 2002, Oliphant ve Green 2002). Vücuttan atılımı hem böbrekler hem de karaciğer üzerinden olmaktadır. Yarıya yakın miktarı karaciğerde sitokrom P-450 enzim sistemi ile metabolize edilir. İlacın değişmemiş kısmı kısmen safra içerisine itrah edilir. Siprofloksasin karaciğer ve safrada yüksek konsantrasyon oluşturan bir antibiyotiktir. Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda Crcr 20 ml/dk altına düştüğünde dozun yarıya düşürülmesi veya doz intervalinin iki katına çıkarılması önerilmektedir (Kayaalp 2002).

Kinolonlar içerisinde gravimetrik etki gücü en yüksek (EKEY ve EKÖY değerleri en düşük) olan siprofloksasindir (Kayaalp 2002). *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* için EKEY değerleri sırasıyla 0.25 µg/ml, 0.03 µg/ml, 0.5 µg/ml olarak belirtilmiştir (Naber ve ark 1999). Ayrıca *E. coli* için 16≥µg/ml (Zhanel ve ark 2006) ve ≤0.03mg/L (Nys ve ark 2005) gibi farklı EKEY değerleri de bildirilmiştir.

Oral 500 mg siprofloksasin alım sonrasında üriner atılım %43 ve C_{doruk}=2.6 mg/L olarak tespit edilmiştir (Naber 2001). Doruk üriner konsantrasyonu ise 345-1068 µg/ml olarak tespit edilmiştir (Naber ve ark 1999). Yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 3.9 saat iken aktif üriner konsantrasyonu 200 µg/ml olmaktadır (Schaeffer 2005).

Gram (-) enterik bakterilere en etkili antibiyotiklerdendir (Türkmen 2002). Antianerobik etkisi düşük olup vajinal ve fekal floraya etki etmemektedir (Ribeiro ve ark 2002).

Özellikle β-laktamaz üreten *E. coli* suşlarında güvenle kullanılabilmektedir (Naber 2001, Erdem ve ark 2004). Ancak etkenin *Staphylococcus aureus* veya *Enterococcus* spp. olduğu durumlarda başarısızlık olabileceği bildirilmiştir (Kayaalp 2002, Oliphant ve Green 2002). *Pnömokok*, gram (+) bakteriler, *Listeria* spp. ve *Actinomyces* spp.'lere olan etkinliği azdır (Kayaalp 2002).

Shigella spp., *Salmonella* spp., *Camplyobacter jejuni* enteriti, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter* spp. ve *Proteus* spp.'lere (*Proteus mirabilis* hariç) bağlı ÜSE'da, Tifo, Paratifo ve Kolerada en çok tercih edilen ilaçlar arasındadır. Gonokoklara bağlı üretrittede %100 etkin olduğu bildirilmiştir. Gonokoklara bağlı genital veya diğer enfeksiyonlarda tek doz 500 mg siprofloksasin tedavisi Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center's for Disease Control and Preventation-CDC)'nin önerileri arasında yer almaktadır (Kayaalp 2002).

Yüksek renal konsantrasyondan dolayı komplikasyonlu ÜSE ve gram (+) bakterilere bağlı enfeksiyonlarda da kullanılmaktadır (Oliphant ve Green 2002).

Eklem kıkırdağında harabiyet, artropati ve noninflamatuvar efüzyon yaptığından, 16-18 yaşından küçüklerde, gebelerde ve süt veren annelerde kullanılmaması gerekmektedir (Ribeiro ve ark 2002, Topçu 2002b).

Yapılan çalışmalarda yeni geliştirilen kinolonlar dahil olmak üzere hiçbirisinin siprofloksasine daha üstün olmadığı görülmüştür (Naber 2001).

2.7.4.5.Trimetoprim-sülfametoksazol

Sülfametoksazol (SMZ), sülfonamid grubu antibiyotiktir. Sülfonamidler sistemik olarak kullanılan ilk kemoterapötik ajanlardır (Topçu 2002c).

Üriner konsantrasyonu yüksek ayrıca ucuz ve kolay tolere edilebilir (Erdem ve ark 2004) olmalarından dolayı yaygın kullanım alanı bulmuş, geniş spektrumlu antibiyotiklerdendir (Connor 1998, Ribeiro ve ark 2002). Trimetoprim (TMP) serumdakinden 35 kat SMZ ise 3 kat daha fazla idrarda bulunmaktadır (Miller ve Tang 2004).

Sadece üriner sistemde değil diğer enfeksiyonlarda da yaygın şekilde kullanıldığından (Stratchounski ve Rafalski 2006) bu antibiyotiklere direnç problemi gelişmiştir (Nicolle 2002a). Özellikle gram (-) üriner sistem patojenlerinde olmak üzere direnç oldukça artmaktadır (Smilack 1999). *N. menengitidis*, *Shigella* spp. hatta *E. coli*'de bile artık direnç gözlenmektedir (Dural 2002, Nicolle 2002a).

Sülfonamidler esas itibariyle, **para-amino benzensülfonamid (sülfonilamid)** çekirdeğine sahiptirler. Bu maddenin sülfonamid (SO_2-NH_2) grubundaki azot atomunda hidrojen atomlarından birisinin yerine uygun radikaller bağlanarak çeşitli sülfonamid türevleri sentez edilmiştir (Kayaalp 2002). Klinikte kullanılan sülfonamidler yapısal olarak **para-aminobenzoik asit (PABA)'e** benzerler. PABA, memeli ve bakteri hücresinde folik asit sentezi için gerekli bir maddedir (Smilack 1999, Topçu 2002c). Folik asit metabolizması bakterilerde, protein ve nükleik asit sentezi için gereklidir (Gür 2002). Sülfonamidler mikrobiyal folik asit sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki göstermektedirler (Connor 1998, Kayaalp 2002). Bu etkilerini, birinci basamakta PABA'dan dihidropteroik asit oluşumunu sağlayan **dihidropteroat sentetaz (DPS)**

enzimini kompetetif inhibe ederek göstermektedirler (Gür 2002, Topçu 2002c). Memeliler dışarıdan PABA alabildikleri için bu antibiyotiklerden etkilenmemektedirler (Smilack 1999). Normalde bakteriyostatik olan sülfonamidler, idrarda olduğu gibi yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki de gösterebilmektedirler (Kayaalp 2002).

İlk kullanılmaya başlandıkları yıllarda gram (+) ve gram (-) (Smilack 1999) pek çok bakteri yanında *Actinomyces* spp., *Chlamidya* spp., *Plasmodium* spp. ve *Toksoplasma gondii*'ye etkinlikleri ile oldukça geniş kullanım alanı bulmuşlardır (Smilack 1999, Topçu 2002c). Ancak daha sonra sülfonamidlere karşı duyarlı bakterilerde plazmidlere bağlı direnç gelişimi olmuş ve kullanım alanı gittikçe kısıtlanmıştır (Topçu 2002c).

Oral alım sonrası emilim oldukça iyi olup, karaciğerde para-amino grubunun asetillenmesi (N-asetilasyon) ve daha az oranda glukuronik asit ile konjuge edilerek inaktive edilirler (Connor 1998, Smilack 1999, Kayaalp 2002). Böbreklerden esas olarak glomerüler filtrasyon ve düşük derecede tübüler salgılanma ile atılır (Kayaalp 2002). SMZ'ün %30'u serbest, geri kalanı ise asetil metaboliti olarak %85 oranında idrarda yoğunlaştığı ifade edilmektedir (Smilack 1999). Orta etkili sülfonamidler grubundan olan SMZ, BOS hariç tüm vücut dokularına dağılımı oldukça yüksektir (Kayaalp 2002).

SMZ ve asetillenmiş şekli, özellikle idrar hacminin az olduğu ve idrarın asit ya da nötral reaksiyon gösterdiği durumlarda tübüluslar, toplayıcı kanallar, renal pelvis ve daha aşağıda kalan idrar yolu içinde kristalize olup çökebilir. Bu yüzden, idrar debisinin günde 1300-1500 ml olacak şekilde su tüketilmesi gerektiği ifade edilmiştir. Sülfametoksazol, diğer sülfonamidlere göre asetilasyonu düşük, eliminasyonu hızlı ve asit ortamda kristalleşmesi daha düşük olan bir antibiyotik olduğu için daha çok tercih edilmektedir (Kayaalp 2002).

TMP, **dihidrofolat redüktaz (DHFR)** enzimini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösteren bir 2,4 diaminoprimidindir (Smilack 1999, Topçu 2002c). Bu metabolik yolda tetrahidrofolik asit sentezini engelleyerek etki göstermektedir (Gür 2002).

TMP ilk kullanılmaya başlandıklarında gram (+) kokların önemli bir kısmına, *P. aeruginosa* ve *Bacteriodes* spp. hariç gram (-) basillere etki göstermekteydi. *Neisseria* spp., *Nocardia* ve *Chlamidya spp.*'ya daha az etkilidir. TMP'ye son yıllarda direnç gelişimi artmaktadır. TMP'ye direnç gelişimi ko-trimoksazole direnç gelişiminide beraberinde getirmektedir (Topçu 2002c).

Sülfonamidler ve TMP, ko-trimoksazol denilen kombinasyon şeklinde aynı farmasötik şekil içinde kullanılırlar. TMP ile SMZ'nin kombine edilmesinin nedeni her ikisinin yarılanma ömürlerinin (TMP=11 saat, SMZ=10-12 saat) birbirlerine yakın olması (Kayaalp 2002) ve diğer farmakokinetik özelliklerinin birbirine benzemesidir (Smilack 1999). Bu kombinasyonda TMP/SMZ oranı 1/5'dir (80/400, 160/800) (Connor 1998, Smilack 1999, Kayaalp 2002). Bu farmasötik oran optimal sinerji için uygun kan oranı olan 1:20 için en ideal olanıdır (Connor 1998, Smilack 1999). Rutin uygulamada önerilen dozu 5/25 mg/kg olup (Kayaalp 2002) ÜSE'da kullanımı enfeksiyon tipine göre değişmekle birlikte 7-14 günlük tedavileri önerilmektedir (Smilack 1999).

Bu ilaç yaklaşık 18 yıldır yatan hastalarda ve poliklinik hastalarında gerek ucuz oluşu gerek geniş spektrumlu ve iyi tolere edilişinden dolayı oldukça yaygın kullanım alanı bulmuştur (Smilack 1999, Topçu 2002c). Amerika Birleşik Devletleri'nde bir yılda 12 milyon adet ko-trimoksazol reçete edildiği bildirilmiştir (Smilack 1999).

Ko-trimoksazol, nükleik asit sentezi için gerekli folik asit sentezini inhibe ederek etki göstermektedir (Smilack 1999, Dural 2002). TMP ve SMZ aynı son ürünün sentez yolağı üzerinde farklı iki noktayı etkilediklerinden yani ardışık blok yaptıklarından birbirlerinin antibakteriyel etkinliğini potansiyalize ederler (Kayaalp 2002). Bu şekilde ilaç

bakterisidal etki göstermekte olup etki gücüde artmaktadır (Topçu 2002c). Tek başına SMZ'ye dirençli olan mikroorganizma ko-trimoksazole duyarlı olabilmektedir (Dural 2002).

Menegekok, *Pnömokok*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenza*, *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *V. cholerae*, *Gonokok*, *Brucella* gibi birçok gram (+) ve gram (-) bakteri ko-trimoksazolün etki spektrumu içerisinde yer almaktadır (Topçu 2002c).

Oral emilim tama yakındır (Kayaalp 2002). 160/800 mg ko-trimaksazol IV uygulama sonrasındaki doruk serum konsantrasyonu TMP=3.4 µg/ml ve SMZ=46.3 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Proteinlere bağlanma oranı TMP için %45, SMZ için %60 civarındadır. Karaciğerde metabolize olup (TMP=%50, SMZ=%70-90) idrarla atılır. BOS dahil vücut sıvılarına oldukça iyi dağılım göstermektedir (Topçu 2002c).

E. coli için ko-trimoksazolün değişik EKEY değerleri [≥512 mg/L (Enne ve ark 2001), 1 mg/L (Stratchounski ve Rafalski 2006), ≥64 µg/ml (Zhanel ve ark 2006), 0.06 mg/L (Nys ve ark 2005)] bildirilmiştir.

Ko-trimoksazol kernikterius riski nedeniyle gebelikte, iki aydan küçük çocuklarda ve süt veren annelerde kullanılmamalıdır (Smilack 1999, Topçu 2002c). Nefrotoksik etkilerinin normal böbrek fonksiyonu olanlarda önemsiz olduğu, bu yüzden kronik böbrek yetmezliği durumlarında bile güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir (Connor 1998). Ancak kreatinin klirensi 10-50 ml/dk arasında ise dozun yarısı 12 saatte bir, 10'dan daha düşük ise standart doz 24 saatte bir verilmektedir (Smilack 1999).

2.8.Bakteriyel Direnç

Bakterilerin er ya da geç antibiyotiklere karşı direnç kazandığı belirtilmektedir (Gür 2002). Antimikrobiyel duyarlılık oranlarında yıllar içerisinde değişim meydana gelmekte ve değişen hasta populasyonu, antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı gibi pek çok etken,

patojenlerdeki direnç ivmesine katkıda bulunmaktadır (Erdem ve ark 2004). Düzensiz antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda, uygun antibiyotik seçiminin %74.3 olduğu ancak doz, doz aralığı ve süre uyumunun sadece %38.5'da doğru olduğu belirtilmiştir (Canbaz ve ark 2002).

Oral kullanılan antibiyotiklerin fekal florada dirençli suşların gelişmesine neden olma riski mevcut olup (Kocagöz 2001), tedavilerdeki yetersizlik rezistansın artmasına neden olabilmektedir (Zhanel ve ark 2006). Antibiyotik kullanımı, direnç genlerini taşıyan bakteriler yararına bir seleksiyona yol açmakta, özellikle hastaneler gibi, antibiyotik kullanımının yoğun olduğu yerlerde dirençli bakterilerde artışa neden olmaktadır (Gür 2002). Özellikle feçes kaynaklı dirençli *E. coli* suşlarında artış dünya çapında bir problem haline gelmiştir (Olaffson ve ark 2000). Kısa süreli tedavilerde fekal florada gelişen dirençli izolatların, antibiyotiğin kesilmesinden sonraki 6-10 hafta içerisinde kayıp olduğu belirtilmektedir. Tedavide ilaç seçiminde, kullanılan ilaçların fekal floraya olan bu etkileri akılda tutulmalıdır. Örneğin; ampisilin ve türevleri, tetrasiklinler ve sefaleksin fekal florayı etkileyerek, *Klebsiella* spp., *Candida* spp. ve *Enterokok* spp. kolonizasyonuna yol açabilirler (Kocagöz 2001).

Ülkemizde de mevcut olan ÜSE'da direnç durumu, hem ülkemiz hem tüm dünyada bölgesel farklılıklar içermektedir (Grude ve ark 2005, Mehnert-Kay 2005). Örneğin Rusya ve Amerika Birleşik Devletlerin'de siprofloksasin direnci %4.3 civarında iken, İspanyada direnç oranı %14-22 arasında olduğu bildirilmiştir (Stratchounski ve Rafalski 2006). Bu yüzden mikroorganizmaların direnç durumunun sadece lokal değil uluslararası takip edilmesi gerekmektedir (Fluit ve ark 2000). Direnç durumunun zamanla değişim gösterebildiği de belirtilmiştir (Grude ve ark 2005). Örneğin, yoğun antibiyotik kullanımının olduğu dönemlerde *E. coli*'de artan amoksisilin ve ko-trimoksazol direnci vurgulanmaktadır (Olaffson ve ark 2000).

Tedavide sık kullanılan antibiyotiklerde gelişen direnç problemine karşı antibiyotik duyarlılık çalışmalarının güncel bir şekilde yapılması ve bu sonuçlara göre her hastanenin kendi tedavi protokollerini geliştirmesi gerekmektedir (Smilack 1999). Örneğin İngiltere artan direnç oranları nedeni ile ko-trimoksazol kullanımını kısıtlama yoluna gitmiştir (Smilack 1999, Enne ve ark 2001). 1991 yılında 320.000 olan ko-trimoksazol reçete miktarı 1999 yılında 77.000'e düşmüştür. Ancak buna rağmen bu yıllardaki direnç oranında anlamlı bir düşüş olmadığı belirtilmiştir. Bunun nedeni olarak;

- ✓ Diğer antibiyotiklerdeki direncin sülfonamidlere taşınıyor olabileceği,
- ✓ Yeterli reçete kısıtlamasının yapılmamış olabileceği,
- ✓ Hayvanlarda kullanılan ilaçlara bağlı oluşan direnç genlerinin insanları da etkileyebileceği,
- ✓ Kompansatuvar direnç mekanizmalarının ortaya çıkmış olabileceği

üzerinde durulmuştur. Ancak sonuç olarak yerleşmiş ko-trimoksazol direncinin ortadan kaldırılmasının zor olduğu belirtilmiştir (Enne ve ark 2001).

Son dönemlerde *E. coli'*de siprofloksasin, ko-trimoksazol ve diğer kinolonları içine alan çoklu dirençte belirgin artış olduğu bildirilmektedir (Bozkurt ve ark 2005).

Direnç gelişiminin bir aydan sonraki çocuklarda gözlemlenmeye başladığı ifade edilmektedir (Gaspari ve ark 2005). İlerleyen yaşla beraber, yaygın antibiyotik kullanımı, kateter uygulamaları ve önceki antibiyotik kullanımlarına bağlı olarak direnç oranları artmaktadır. İleri yaşlarda (65 yaş ve üzeri) çoğul antibiyotik dirençli (MDR-Multi Drug Resiztans) mutantların %45 oranında olduğu belirtilmektedir (Nicolle 2002b). Bu konu ile ilgili olarak 38.000 izolat üzerinde yapılan bir çalışmada, MDR mutant oranının %7.1 olarak tespit edildiği bildirilmiştir (Mehnert-Kay 2005). Yaşlılardaki bu artan direnç oranlarının etkilerini açıklamak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Nicolle 2002b).

2.9.Direnç Mekanizmaları

Bakterilere karşı direnç gelişiminin biyokimyasal ve genetik mekanizmaları bulunmaktadır.

2.9.1.Antibiyotik direncinin biyokimyasal mekanizmaları

İlaçlara aşağıdaki biyokimyasal yöntemlerle direnç gelişebilmektedir.

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

Bir bakteri bu mekanizmalardan bir kaçını aynı anda kullanarak farklı etki mekanizmalarına sahip antibiyotiklere direnç kazanabilmektedir (Gür 2002).

2.9.2.Antibiyotik direncinin genetik mekanizmaları

Bir mikroorganizmanın yapısı nedeni ile antibiyotiklere karşı dirençli oluşu, intrinsik direnç olarak tanımlanmaktadır. Aminoglikozidlerin oksidatif fosforilasyonun olmadığı anaerob mikroorganizmalarda yeteri kadar hücreye alınmadığından dolayı etki göstermemeleri, intrinsik direnç olarak tanımlanmaktadır (Gür 2002).

Kazanılan direnç ise ya DNA'daki mutasyonlar ya da yeni bir DNA edinilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Mutasyonlar genelde kromozomal DNA'da meydana gelmektedir. Örneğin; streptomisin, rifampisin ve kinolonlara karşı gelişen direnç kazanılmış dirençtir. Ancak mutasyonların plazmid veya transpozonlar üzerindeki genlerde de oluşabildiği artık bilinmektedir (Gür 2002). Pratikte daha çok kazanılmış direnç görülmektedir (Nicolle 2002b).

2.9.2.1.Kromozomal direnç

Bu tip direnç, kromozomda spontan bir mutasyon oluşması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bakteri hücresinin metabolik ara ürünleri ve bazı çevresel faktörlerle oluşabilen spontan mutasyonlar sonucunda, hücrelerin ilaca geçirgenliği azalabilir ya da ilacın hedefinde değişiklik olabilir. Bir bakteri hücresinde tek bir genin kendiliğinden mutasyona uğrama oranı, her hücre bölünmesinde 10^{-5} ile 10^{-10} civarındadır ve bu nedenle klinikte bu tip direnç nadirdir. Buna karşın bazı antibiyotiklerde (rifampisin=10^{-5}-10^{-7}) bu oran daha yüksektir. Bu antibiyotikler tedavide tek başına kullanıldıklarında dirençli mutantlar ortaya çıkmakta ve tedavi başarısız olmaktadır (Gür 2002).

2.9.2.2.Plazmidlere bağlı direnç

Plazmidler kromozomdan bağımsız olarak replike olan kromozom dışı genetik elementlerdir. Klinikte görülen direnç daha çok plazmidlere bağlıdır. **R plazmidi** adı verilen direnç plazmidleri sayıları 10'a varabilen farklı antibiyotiğe karşı direnç genlerini taşımaktadır. R plazmidi içeren bakterilerin bu özelliklerini duyarlı bakterilere aktarıp, onların da dirençli hale gelmesine neden olduğu bildirilmiştir. Bulaşıcı tipteki bu direnç daha çok antibiyotiği inaktive eden veya hücrenin geçirgenliğini değiştiren enzimlerle olmaktadır (Gür 2002).

2.9.2.3.Transpozonlara bağlı direnç

Transpozonlar bir DNA molekülünden diğerine geçebilen DNA dizileridir. Bunların plazmidlerden farkı bağımsız olarak replike olmamalarıdır. Bu nedenle kromozom veya plazmid içinde bulunmakta bunlar arasında yer değiştirebilmektedir. Son yıllarda bazı transpozon ve plazmidlerde **"integron"** adı verilen ve yeni genlerin kazanılmasını sağlayan genetik yapılar bulunduğu gösterilmiştir. Bir bakterinin çok kısa bir süre içinde birçok antibiyotiğe birden **"çoğul dirençli"** duruma gelişinde bu elementlerin rolü olduğu anlaşılmıştır (Gür 2002).

2.9.3.β-laktam antibiyotiklere direnç gelişim mekanizması

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

Kromozomal mutasyonlara bağlı olarak PBP sayısında azalma olması, PBP'lerin β-laktam antibiyotiklere karşı afinitesinin azalması ve β-laktamlara düşük afiniteli yeni PBP'lerin sentezlenmesi neticesinde direnç oluştuğu belirtilmiştir. Bazı gram (+) koklar, *Pseudomonas* spp., *N. gonorrhoeae*, *N. menegitidis*, *H. influenza*, *Streptecoccus pneumonia*'e karşı penisilin direnci bu şekilde olmaktadır (Gür 2002).

2.9.3.2.Dış membran proteinlerinde oluşan değişiklikler ile ilacın hücre içerisine girişinin engellenmesi

Gram (-) bakterilerde, β-laktam molekülleri dış membranı **Outer Membrane Protein (OMP)** adı verilen, porin proteinlerden oluşan porlar yoluyla geçebilmektedir. Geçirgenliğin azalmasına bağlı olan direnç özellikle enzimatik direnç ile birlikte ise önemli düzeyde bir dirence yol açmaktadır. Klinikte nadir olmakla birlikte son yıllarda özellikle imipeneme dirençli olan *P. aeruginosa* suşlarında karbapenem antibiyotiklerin kullandığı *OprD* kanalının eksik olduğu saptanmıştır. *P. aeruginosa*'da β-laktam antibiyotiklere direnç oluşmasına yol açan bir *"aktif pompalama"* mekanizması tanımlanmıştır. Bu mekanizmada genetik olarak farklı her biri üç proteinden oluşan en az dört farklı sistem bulunmaktadır (Gür 2002).

2.9.3.3.β-laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi

β-laktam antibiyotiklere karşı klinikte en sık gözlenen direnç, bakterilerin bu antibiyotikleri inaktive eden β-laktamaz enzimlerini sentezlemesi ile oluşmaktadır. β-laktamaz enzimleri kromozomal veya plazmid kontrolünde sentezlenebilmektedir. Plazmid kontrolünde sentezlenen β-laktamazlar bakteriyofajlar aracılığı ile duyarlı hücrelere geçebilmektedir (Gür 2002).

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

Kromozom kontrollünde sentezlenen β-laktamazlar, hemen hemen tüm gram (-) bakterilerde bulunmaktadır. Bunlar arasında en önemli olan enzimler Bush sınıflandırmasında Tip I olarak tanımlanan enzimleridir. Bu enzimler sefalosporinleri penisilinlerden daha hızlı hidrolize etmekte, klavulanik asit ve sulbaktam gibi β-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmemektedir. *E. coli*, *P. mirabilis* ve *Shigella* spp.'lerde enzim sentezi yapısaldır ve genellikle düşük seviyededir. *Serratia* spp., *Morgonella morganii*'de ise Tip I enzimler indüklenebilmektedir. Ortama bir penilisin veya sefalosporin eklendiği zaman normalde düşük seviyede olan enzim sentezinde birkaç yüz kat artış olabilmektedir. Ortamdan uzaklaştırıldıklarında enzim sentezi normale dönmektedir. Tip I enzim sentezleyen bakteri toplumlarında 10^{-5}-10^{-7} sıklığında stabil olarak *"dereprese"* (mutasyona uğramış ve aynı zamanda indüklenebilir β-laktamazlar içeren bakteriler) mutantlar ortaya çıktığı ifade edilmektedir. Bunlarda β-laktamaz seviyeleri yüksek düzeyde olmaktadır. β-laktamaz sentezi dereprese mutantlar, indüklenebilen β-laktamaz sentezleyen bakteri toplumlarında geniş spektrumlu sefalosporinler ve karboksipenisilinler gibi bu enzimlere duyarlı olup zayıf indüksiyon yapan antibiyotiklerin kullanımı ile tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni, bu antibiyotiklerin indüklenebilen hücreleri öldürmesi, buna karşın dereprese mutantların seleksiyonuna yol açmasıdır (Gür 2002).

Plazmid kontrolündeki β-laktamazlar, gram (-) bakterilerde gözlenen β-laktam antibiyotik direncinden büyük oranda sorumludurlar. Bu enzimlerin sayısı bugün 50'yi aşmaktadır. Bush sınıflandırmasında grup IIb'de yer alan geniş spektrumlu β-laktamazlar, plazmid kontrolündeki enzimlerin en büyük grubunu oluşturmaktadır. Bu grup içinde en sık saptanan enzimler TEM-1 ve SHV-1'dir. Bu enzimler ampisilin, karbenisilin, tikarsilin,

sefalotin ve safamandole direnç oluştururken yeni sefalosporinler, monobaktamlar ve sefamisinlere etkisizdirler. Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi β-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdırlar (Gür 2002).

Klebsiella spp. ve *E. coli* suşlarında yaygın olup ilk kez 1980'de Fransa ve Almanyada tanımlanmış olan ESBL grubu enzimler grup IIb'de yer almaktadır (Gür 2002). Yapılan bir araştırmada *E. coli*'lerin %4'ü, *Klebsiella* spp.'ların %46'sında ESBL üreten mutantlar olduğu görülmüştür (Ti ve ark 2003). Bu enzimler sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonam gibi yeni kuşak β-laktamlara direnç oluşturmaktadır ve çoğunlukla TEM ve SHV'den köken almaktadır. ESBL'ler sefoksitin, sefotetan ve β-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdırlar (Gür 2002, Lagace-Wiens ve ark 2006). ESBL üreten izolatlara bağlı direnç sadece penisilinlere değil I., II., III., IV. kuşak sefalosporinlere ve monobaktam antibiyotiklere direnç sağlamaktadır (Muratani ve Matsumoto 2006). SHV, TEM ve ESBL klavulanik asit tarafından inaktive edilebilmektedir. Son dönemlerde ESBL üreten *E. coli* yoğunluğunda artış olmaktadır. ESBL, β-laktam ve muhtemelen diğer birçok antibiyotiğe direnç gelişiminde rol oynamaktadır (Lagace-Wiens ve ark 2006). ESBL üreten izolatlarda aminoglikozidler önerilmektedir (Nicolle 2002b). Daha sonra PER-1, OXA ve Amp-C enzimleri de tanımlanmıştır (Gür 2002).

Gram (-) bakterilerde direnç her üç mekanizma ile oluşabilirken, gram (+) bakterilerde dış membran olmadığından direnç sadece enzimler ve PBP'lerdeki değişimlere bağlı olabilmektedir (Gür 2002).

2.9.4.Aminoglikozidlere direnç gelişim mekanizması

Gram (+) ve gram (-) bakterilerde aminoglikozidlere karşı direnç ribozomal, permeabiliteye bağlı veya enzimatik yollarla meydana gelebilmektedir (Gür 2002).

2.9.4.1.Ribozomal direnç

Klinikte pek karşılaşılmayan bu tip direnç, hedef hücerelerdeki ribozomlarda oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır (Gür 2002).

2.9.4.2.Permeabiliteye bağlı direnç

Kromozomal mutasyon sonucu membrandaki permeabilitenin azalması ile oluşan direnç en sık *P. aeruginosa* suşlarında gözlenmektedir. Direnç düzeyi yüksek olmamasına karşın diğer aminoglikozidlerde de çapraz direnç oluşabilmektedir (Gür 2002).

2.9.4.3.Enzimatik direnç

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

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

Bir veya birçok enzimle modifiye edilmiş olan aminoglikozid molekülü ribozomlara bağlanamamakta ve etki gösterememektedir. Ülkemizde gentamisin ve tobramisine direnç amikasine kıyasla daha fazladır. Buna karşın amikasin kullanımının artışına paralel olarak bu ilaca karşı dirençte de artış görülmektedir (Gür 2002).

2.9.5.Ko-trimoksazole direnç gelişim mekanizması

Sülfonamidlere karşı direnç kromozomlar veya plazmidler tarafından kodlanabilmektedir (Gür 2002, Topçu 2002c). Kromozomal mutasyon sonucu PABA'nın aşırı sentezi ile folat metabolizmasında sulfonamidlerin oluşturduğu inhibisyon

engellenebilirse de klinik olarak bu mekanizma önemli değildir. En sık gözlenen mekanizma bakterinin sülfonamidlerin düşük afinite gösterdiği değişik bir DPS enzimi sentezlemesidir. Bu enzim sıklıkla plazmid kontrolünde sentezlenmektedir (Gür 2002). Aşırı miktarda PABA sentezlemesi ile gelişen direnç daha çok *Gonokok* ve *Staphylococcus aureus*'da gözlenirken DPS enziminin yapısal değişikliğe uğraması ile oluşan direnç *E.coli*'de gözlenmektedir. Plazmide bağlı direnç gelişimi ise *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Haemophilus* spp.'lerde oldukça sık görülmektedir (Topçu 2002c).

Trimetoprime karşı direnç gelişimi de kromozom veya plazmid kontrolünde olabilmektedir (Gür 2002, Topçu 2002c). DHFR'nin aşırı sentezine ya da permeabilitede azalmaya yol açan kromozomal mutasyonlar oluşabilmesine karşın bunlar klinikte nadirdir. Dirençte en sık gözlenen mekanizma plazmid veya transpozonlarda bulunan genler tarafından yeni, trimetoprime dirençli bir DHFR enzimi sentezlenmesidir (Gür 2002).

Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü (CLSI-Clinical and Laboratory Standards Institute) ko-trimoksazol için direnç sınırlarını ≥4 µg/ml olarak açıklamıştır (Nicolle 2002b).

2.9.6.Kinolonlara direnç gelişim mekanizması

Kinolonlara karşı direnç gelişimi, hedef enzimde değişikliğe bağlı olarak veya ilacın hücreye girişinin azaltılmasına bağlı olarak gelişebilmektedir.

Hedef enzimdeki mutasyon (Muratani ve Matsumoto 2006) ile enzim-DNA kompleksinin ilaca afinitesi azalmaktadır. Gram (-) bakterilerde direnç daha çok GyrA'daki değişikliklere bağlı olmaktadır. Gram (+) bakterilerde ise esas hedef topoizomeraz IV'ün ParC alt birimidir (Gür 2002, Muratani ve Matsumoto 2006).

Kinolon grubu antiboyiklerde bir diğer direnç gelişme mekanizması, ilacın hücreye girişinin azaltılması ile olabilmektedir. Kinolonlar gram (-) bakterilere dış membrandaki porinlerden girmektedirler. Kromozomal mutasyon ile dış membran porinlerinin azalması

sonucu kinolonlara karşı direnç oluşabilmektedir (Gür 2002, Muratani ve Matsumoto 2006). Buna karşın son yıllarda bu tip dirençte porinlerdeki azalma ile birlikte enerji gerektiren pompa sistemlerinin gerekli olduğu anlaşılmıştır. Bu sistemlerden en fazla incelenmiş olanları, *E. coli*'nin MDR mutantları ve *P. aeruginosa*'daki pompa sistemleridir (Gür 2002).

Gram (+)'lerden *Staphylococus aureus* suşlarında bir transport proteini kodlayan *norA* geni tanımlanmıştır. NorA mutantlarının enoksasin, norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasin gibi hidrofilik kinolonlara ve kloramfenikole direnç oluşturduğu belirtilmiştir (Gür 2002).

İlk kez bir *Klebsiella pneumoniae* izolatında plazmid kontrolünde kinolon direnci bildirilmiştir. Bu direncin mekanizması henüz bilinmemekle birlikte diğer *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli* suşlarına geçirilebildiği belirtilmektedir (Gür 2002).

Yapılan bir diğer çalışmada *Qnr* bağlantılı plazmid kontrollü kinolon direncinden bahsedilmekte ve bu direncin β-laktam ve aminoglikozid antibiyotiklere transfer olabildiği belirtilmektedir. Ayrıca *protein F* bağlantılı kinolon direncinden de bahsedilmektedir (Muratani ve Matsumoto 2006).

2.10.Çocuklarda Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları bebek ve çocuklarda sık görülen ciddi morbidite ve 20. yüzyıl başlarına kadar %20'ye yakın mortaliteye sebep olan akut bakteriyel enfeksiyonlardandır (Craig ve ark 1998, Bakkaloğlu 2001). Kız çocuklarında daha sık görülmek üzere enfeksiyon hastalıkları içerisinde solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (Şahin ve ark 2004). Ancak, üriner enfeksiyonlar özellikle hayatın ilk üç ayında erkek çocuklarda daha fazladır. Daha sonra bu oran değişerek kızlarda daha sık görülmektedir (Larcombe 1999). Sekiz yaşından küçük çocuklarda semptomatik ÜSE görülme sıklığı erkeklerde %2 ve kızlarda %8 dolaylarındadır (Craig ve

ark 1998, Williams ve ark 2001, Michael ve ark 2002). Çocuklardaki üriner enfeksiyonlarda %40 oranında hospitalizasyona gerek duyulmakta, üriner enfeksiyonlara bağlı olarak %40 geçici ve %5 ise kalıcı böbrek hasarı gelişebilmektedir (Williams ve ark 2001). Bununla beraber, çeşitli antibiyotiklerin kullanılması, hızlı tedavi ve tanı yaklaşımları ile günümüzde mortalite hemen hemen sıfıra yaklaşmıştır (Craig ve ark 1998, Bakkaloğlu 2001, Williams ve ark. 2001, Şahin ve ark 2004).

İnfantlarda üriner enfeksiyon tanısı, büyük çocuklardan daha zor olabilmektedir. 3 ay-2 yaş arası, 39 ^{o}C ve üzerinde ateşi olan çocuklarda idrar analizi ve kültürünün birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (Bakkaloğlu 2001). Bunun nedeni bilinmeyen ateşi olan çocukların %5'inde ÜSE tespit edilmesidir. Bu yüzden özellikle çocuklarda kültür bakılması oldukça önemli olup (Craig ve ark 1998) ampirik tedavi ile ilgili yaklaşımlar oldukça kısıtlıdır (Gaspari ve ark 2005).

Çocuklar için risk faktörleri; erkek cinsiyet, mesane instabilitesi, veziko-üretral reflü (VÜR) ve daha önceki enfeksiyonlar şeklinde sınıflandırılmaktadır (Williams ve ark 2001). Özellikle VÜR olan çocuklarda uzun dönem (2-6 ay) düşük doz profilaktik antibiyotik (ko-trimoksazol=0.5 mg/kg) (Akil ve Egemen 2003) tedavisinin rekkürent enfeksiyon oluşumuna bağlı komplikasyonları engellemesi açısından faydalı olabileceği belirtilmektedir (Williams ve ark 2001). Ancak özellikle ko-trimoksazolün uzun süreli kullanımında gerek yan etkileri gerekse direnç gelişimi problem oluşturmaktadır (Williams ve ark 2001, Şahin ve ark 2004). Çocuklarda yapılmış olan bazı çalışmalarda *E. coli*'deki ko-trimoksazol direnç oranı bazı yayınlarda %6-66 olarak ifade edilmekte iken (Akil ve Egemen 2003), Williams ve ark (2001)'na göre bu oran %31'dir. Bu yüzden üriner enfeksiyondan şüphelenilen durumda tedaviye başlamadan önce kültür alınması ve tedavinin buna göre planlanması gerekmektedir (Şahin ve ark 2004). Çocuklarda yan etkilerinden dolayı kinolon grubu ilaçlar yerine ko-trimoksazol veya β-laktam grubu

antibiyotikler önerilmektedir (Eroğlu 2001). Ancak Craig ve ark (1998)'na göre ko-trimoksazolün tedavi seçenekleri arasından çıkarılması gerekmektedir.

Çocuklarda gelişen ÜSE'nin böbrek yetmezliği, renal skar ve hipertansiyon oluşumunda önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Craig ve ark 1998, Kocagöz 2001). Başlangıç aşamasında tedavi yetersiz kalırsa, sayılan komplikasyonlar veya septisemi gelişebilmektedir (Gaspari ve ark 2005).

Çocukluk döneminde üriner enfeksiyon tedavisi enfeksiyonun komplike olup olmadığına göre değişmektedir.

2.10.1.Çocuklarda komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi

Özellikle bir yaşın altındaki febril ÜSE'da hasta mutlaka hospitalize edilmelidir. Tedavide parenteral III. kuşak sefalosporinler tercih edilmektedir. Seftriakson 75 mg/kg 12-24 saatte (IV veya IM) veya sefotaksim 150 mg/kg 6-8 saatte (IV veya IM) olacak şekilde önerilmektedir. Özellikle seftriakson, uzun etkili olması ve tek doz uygulanabilirliği sebebiyle tedavide kolaylık sağlamıştır (Bakkaloğlu 2001, Akil ve Egemen 2003). Çocukluk yaş grubu enfeksiyonlarında ampirik ve 7-10 günlük uzun süre devam eden antibiyotik tedavileri özellikle komplikasyonların önlenmesi açısından faydalı bulunmuştur (Larcombe 1999).

İki ayın altındaki bebeklerde akut piyelonefrit tedavisinde ilk tercih *Enterokok*'ları kapsaması nedeniyle parenteral ampisilin ve aminoglikozid kombinasyonudur (Akil ve Egemen 2003). Piyelonefrit tedavisinde ampirik tedavinin düşünülerek tek doz 3 mg/kg/gün aminoglikozid tedavisinin yeterli bakterisidal ve postantibiyotik etki yapabileceği belirtilmektedir (Sundman ve ark 1997).

2.10.2.Çocuklarda komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi

Parenteral antibiyotikler renal dokuda bakteri proliferasyonunu hemen durdurdukları için tercih edilmelidir. Seftriakson (50-75 mg/kg IV-IM) veya gentamisin

(2.5 mg/kg/gün IV-IM) en uygun seçeneklerdir. Daha sonra 12-28 saat içinde oral antibakteriyel ajan kullanılabilmektedir (Bakkaloğlu 2001).

Çocuklarda akut sistit tedavisinde, oral antibiyotikler kısa süreli tedavi şeklinde kullanılabilirler (Bakkaloğlu 2001). Yapılan bir çalışmada çocuklarda 0-7 gün devam eden kısa süreli tedaviler ile 10 günden 15 aya kadar devam eden uzun süreli tedaviler arasında tedavi sonrası bakteriüri görülme riski arasında anlamlı fark olmadığı ve kısa süreli tedavilerin bu grup enfeksiyonlarda daha uygun olduğu belirtilmiştir (Michael ve ark 2002). Çocuklarda amoksisilin-klavulanik asit ilk seçenek ilaçlar arasında gösterilmektedir (Craig ve ark 1998).

2.11.Gebelikte Üriner Sistem Enfeksiyonları

Gebelikte ÜSE, en sık rastlanan komplikasyonlardandır. Gebe kadınların %1.3-3.4'de alt üriner sistemin semptomatik enfeksiyonları izlenmektedir. Gebelikte görülen üriner enfeksiyonlar, asemptomatik bakteriüriden piyelonefrite kadar değişebilmektedir (Uzun 2001). Asemptomatik kadınlarda orta akım idrarı örneğinde 10^5 üreme olması anlamlıdır. Bunda gerçek bakteriüri olasılığı %80, iki veya daha fazla örnekte aynı mikroorganizmaya rastlanırsa gerçek bakteriüri olasılığı %95'i aşmaktadır (Kalkan ve Demirbağ 2001, Uzun 2001). Gebelikte asemptomatik bakteriüri insidansı %4-7 arasındadır (Eroğlu 2001, Uzun 2001, Nicolle 2002a). Gelir düzeyi düşük olan 21 yaşın altındaki primiparlarda bakteriüri prevalansı %2 iken 35 yaş üzerindeki multipar kadınlarda bu oran %8-10'a yükselmektedir. Bakteriüri görülme insidansı gebelik süresiyle de doğru orantılıdır. Bu konu ile ilgili olarak 3254 gebe kadında yapılan bir çalışmada bakteriüri görülme oranı, 12. gebelik haftasında %0.8 iken, gebeliğin sonunda %1.93 olmuştur (Uzun 2001).

Gebelikte meydana gelen fizyolojik anatomik değişimler ve idrar pH'sının artması ayrıca aminoasidüri ve glikozüri bakterilerin çoğalması için uygun olduğundan üriner enfeksiyon gelişimi kolay olabilmektedir (Uzun 2001).

Gebelikte ASB'nin tedavi edilmesi (Nicolle 2002a) ortak kanı olup 3-7 günlük tedavi önerilmektedir. 7 günlük tedavi ile %70-80 bakteriüri ortadan kaldırılabilmektedir. Semptomatik olanlarda ise bu sürenin 14 güne tamamlanması gerekmektedir (Uzun 2001) Tedavide genellikle penisilinler (Nicolle 2002a) veya sefalosporinler önerilmektedir (Uzun 2001). Amoksisilin-klavulanik asit ilk seçenek ilaçlar arasında iken artan direnç oranları zamanla kullanımını kısıtlamıştır. Kinolonların fetüs kıkırdak gelişimine yapabileceği olumsuz etkilerinden dolayı kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (Nicolle 2002a).

Asemptomatik bakteriürinin yetersiz tedavi edilmesi sonucunda prematüre doğum, prenatal mortalite ve yenidoğan sepsisi meydana gelebileceği ifade edilmektedir (Eroğlu 2001, Nicolle 2002a). Tedavi edilmeyen ASB piyelonefrit riskini %20-40 oranında arttırmaktadır (Nicolle 2002a).

Gebelikte akut piyelonefrit tedavisinde çoğunlukla hemen ampirik tedavi başlanır. Gram boyamada gram (+) kok saptanırsa ampisilin, gram (-) basil saptanırsa II. veya III. kuşak sefalosporinler (seftriakson, sefuroksim), ampisilin+sulbaktam veya amoksisilin+klavulanik asit tedavide seçilebilir. Aminoglikozidler uzun yıllar gebelik piyelonefriti tedavisinde kullanılmıştır. Ancak renal toksisiteleri ve teratojeniteleri açısından dikkatli izlenmelidir (Uzun 2001).

3. MATERYAL ve METOT

3.1.Materyal

Sunulan çalışmada, "*Özel Konya Hospital"* laboratuarına Aralık 2004–Ağustos 2005 tarihleri arasında hastane bünyesindeki polikliniklerden (ayaktan tedavi edilen hastalardan) gönderilen idrar örnekleri incelenmiştir. Bu idrar örneklerinden mililitrede 10^5 koloni ve üzeri bakteri üreyen toplam 321 adet izolat çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmada disk difüzyon yöntemi ile üropatojenlerin, amoksisilin-klavulanik asit, siprofloksasin, ko-trimoksazol, gentamisin ve seftriakson dirençleri belirlenmiştir.

3.1.1.Araç ve gereçler

1.İdrar kültür kabı (Interlab, Interlab A.Ş. Hadımköy, İstanbul, Türkiye),

2.Öze,

3.Petri kabı (Interlab, Interlab A.Ş. Hadımköy, İstanbul, Türkiye),

4.Seftriakson, gentamisin, amoksisilin-klavulanik asit, siprofloksasin, ko-trimoksazol antibiyogram diskleri (Bioanalyse, Bioanalyse Tıbbi Malzemeler San ve Tic Ltd Şti, Ankara, Türkiye),

5.Pens,

6.Etüv (EN 400 NÜVE, Yapılcan, Konya, Türkiye),

7.Eküvyon çubuğu (Orfoz, Orfoz Sağlık Hizmetleri San Tic Ltd Şti, Ankara, Türkiye).

3.1.2.Solüsyon ve kimyasallar

1.Zefiran (%50 lik),

2.Buyyon (Merck, KgaA Darmstadt, Germany)

3.Kanlı agar (%5 koyun kanlı), EMB agar, Müller-Hinton agar, Üre agar, TSİ agar, SS agar (Merck, KgaA Darmstadt, Germany).

3.2.Metot

3.2.1.İdrar örneklerinin alınması ve üropatojenlerin izolasyonu

Belirtilen tarihler arasında laboratuara gelen hastalardan benzalkonyum klorür emdirilmiş pamukla gerekli sterilizasyon sağlandıktan sonra orta akım idrar numunelerinin idrar kültür kabına alınması sağlandı. Öze aracılığı ile Kanlı agar [gram (+) için] ve EMB agara [gram (-) için] kantitatif yöntemle ekim yapıldıktan sonra (identifikasyon için TSİ agar, Üre agar, SS agar) etüvde inkübasyona (37 ^{o}C) bırakıldı. Yaklaşık 24 saatlik inkübasyon sonrası mikrobiyoloji uzmanı tarafından koloni sayısı, morfolojisi, rengi v.b. özellikleri göz önüne alınarak konvansiyonel yöntemlerle üropatojenler tespit edildi. İnkübasyon sonrası pozitif kültür kriterleri olarak 10^5 cfu/ml olan kültürler değerlendirilmeye alındı. Kültürlerin zenginleştirilmesi buyyonda yapıldı.

3.2.2.Disk difüzyon yöntemi ile antibiyogram çalışılması

İnkübasyondan sonra Müller-Hinton Agar'da antibiyotik (siprofloksasin, amoksisilin/klavulanik asit, seftriakson, gentamisin, ko-trimoksazol) emdirilmiş diskler kültürde üreyen suşlar üzerine yerleştirildi. Etüvde (37 ^{o}C) 24 saat bekletildi. Antibiyotik diskleri çevresindeki farklı çapa sahip üreme inhibisyon zonlarının oluşup oluşmadığı disk difüzyon (Kirby-Bauer) yöntemi ile mikrobiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Zon çaplarının değerlendirilmesinde NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) kriterleri esas alındı (Türkmen 2002). Kültürde üreyen bakterilerin seçilen antibiyotiklere dirençli (R) ve duyarlı (S) olup olmadıkları tespit edildi.

3.2.3.İstatiksel analiz

Elde edilen verilerde, etkenlerin yaş grupları ve cinsiyet arası dağılımı ile izole edilen patojenlerin antibiyotiklere olan duyarlılık ve direnç oranlarının istatiksel önem kontrolü Minitab 11.0 bilgisayar programı ile "ki kare testi" uygulanarak yapıldı.

4.BULGULAR

Bu çalışmada incelemeye alınan 321 örneğin 93'ü (%28.97) erkek, 228'i (%71.03) kadın hastaya aittir. Üreyen patojenlerin sayıları; *E. coli* 187 (E=40, K=147), *Staphylococcus* spp. 53 (E=22, K=31), *Streptecoccus* spp. 22 (E=5, K=17) ve diğerleri (*Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. v.s.) 59 (E=26, K=33) olarak tespit edildi.

İzole edilen suşlar ve yaş gruplarına (0-1 yaş, 1-16 yaş ve 16 yaş üzeri) göre dağılımı ile ilgili oranlar Tablo 4.1.'de sunuldu.

Tablo 4.1. Üropatojenlerin erkek, kadın ve yaş gruplarına göre dağılımı (yüzdeler erkek, kadın ve toplam sayılar üzerinden hesaplanmıştır).

		0-1	1-16	≥16	Toplam
E. coli	E	n=28 **a A** (%38.89)	n=6 **b A** (%42.86)	n=6 **b A** (%85.71)	n=40 (%21.39)
	K	n=49 **a B** (%56.32)	n=39 **b B** (%72.22)	n=59 **b B** (%67.82)	n=147 (%78.6)
	T	n=77 (%48.43)	n=45 (%66.18)	n=65 (%69.15)	n=187 **X** **(%58.25)**
Staphylococcus spp.	E	n=20 **a A** (%27.78)	n=2 **a A** (%14.28)	----------	n=22 (%41.51)
	K	n=17 **a A** (%19.54)	n=2 **a A** (%3.70)	n=12 **b** (%13.79)	n=31 (%58.49)
	T	n=37 (%23.27)	n=4 (%5.88)	n=12 (%12.76)	n=53 **Y** **(%16.51)**
Streptecoccus spp.	E	n=4 **a A** (%5.55)	n=1 **a A** (%7.14)	----------	n=5 (%22.73)
	K	n=5 **a A** (%5.75)	n=5 **a B** (%9.26)	n=7 **a** (%8.05)	n=17 (%77.27)
	T	n=9 (%5.67)	n=6 (%8.82)	n=7 (%7.45)	n=22 **Z** **(%6.85)**
Diğerleri	E	n=20 **a A** (%27.78)	n=5 **ab A** (%35.71)	n=1 **b A** (%14.28)	n=26 (%44.07)
	K	n=16 **a A** (%18.39)	n=8 **ab A** (%14.81)	n=9 **b B** (%10.34)	n=33 (%55.93)
	T	n=36 (%22.64)	n=13 (%19.12)	n=10 (%10.64)	n=59 **Y** **(%18.38)**
		N_E=72 N_K=87 N_T=159	N_E=14 N_K=54 N_T=68	N_E=7 N_K=87 N_T=94	N_E=93(%28.97 N_K=228(%71.03 N_T=321

E=Erkek, K=Kadın, T=Toplam, N_E=Erkek sayıları toplamı, N_K=Kadın sayıları toplamı, N_T=Toplam sayı.

A, B=Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder (P<0.05).

a, b=Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder (P<0.05).

X, Y, Z=Etken patojenlerin genel toplamları arası yapılan istatistikte farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder (P<0.05).

Bütün yaş grupları beraber değerlendirildiğinde en sık izole edilen patojen olarak *E. coli* (%58.25) daha sonra *Staphylococcus* spp. tespit edildi. *E. coli*'nin bütün yaş gruplarında kadınlarda daha sık izole edildiği belirlendi (P<0.05). *Streptecoccus* spp. patojeninin ise 1-16 yaş grubundaki kadınlarda daha sık izole edildiği görüldü (P<0.05). Hastalığa en sık 0-1 yaş daha sonra 16< yaş grubunda rastlandığı tespit edildi (P<0.05) (Tablo 4.1.).

Çalışmada incelenen antibiyotiklerin izole edilen suşlara duyarlılıkları "*duyarlı"(S)* ve "*dirençli"(R*) olacak şekilde sınıflandırılmıştır (Tablo 4.2.). Orta duyarlı olanlar incelemeye alınmadı.

Tablo 4.2. İdrar örneklerinden izole edilen üropatojenlerin, seftriakson, siprofloksasin, gentamisin, ko-trimoksazol ve amoksisilin-klavulanik asit duyarlılık-direnç oranları (%).

	Seftriakson	*Siprofloksasin*	*Gentamisin*	*Ko-trimoksazol*	*Ko-A*
	S R	*S R*	*S R*	*S R*	*S R*
E. coli	**94.65-3.21**	**85.56-13.37**	**64.70-12.83**	**54.54 -44.38**	**44.92-47.59**
Staph	11.32-84.90	81.13-1.89	49.06-41.51	49.06-41.51	16.98-83.02
Strept	59.09-13.64	40.91-13.64	18.18-72.73	31.82-68.18	90.9-9.09
Diğerleri	89.83-8.47	94.91-3.39	71.19-11.86	61.02-35.59	62.71-27.12

Ko-A: Amoksisilin-klavulanik asit, **Ko-trimoksazol**: Trimetoprim-sülfametoksazol, **Staph=***Staphylococcus* spp., **Strept=***Streptecoccus* spp., **S**: Duyarlı, **R**: Dirençli

Çalışmada incelenen tüm antibiyotiklerin genel duyarlılık oranları Tablo 4.3.'de sunuldu.

Tablo 4.3. İncelenen antibiyotiklerin (siprofloksasin, seftriakson, gentamisin, ko-trimoksazol, amoksisilin-klavulanik asit) genel duyarlılık oranları (%).

	S	R
Siprofloksasin	83.49 a	9.66 a
Seftriakson	77.57 a	18.38 b
Gentamisin	60.12 b	21.5 b
Ko-trimoksazol	53.27 bc	43.92 c
Amoksisilin/ klavulanik asit	46.73 c	47.04 c

S: Duyarlı, **R**: Dirençli, **Ko-trimoksazol**: Trimetoprim-sülfametoksazol.
a, b, c=Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($P<0.05$).

Sonuç olarak en çok duyarlılık siprofloksasin ve seftriaksonda gözlendi ($P<0.05$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, **toplum kaynaklı ÜSE** etkeni bakterilerin izolasyonu yapılmış ve bu patojenlerin siprofloksasin, seftriakson, gentamisin, ko-trimoksazol ve amoksisilin/klavulanik asit antibiyotiklerine olan duyarlılıkları incelendi.

Gerek sunulan çalışmada gerekse hem Türkiye hem yurt dışında yapılan çalışmalarda ÜSE etkenleri içerisinde en çok *E. coli* izole edilmiş ve değerlendirmeler genelde *E. coli* üzerinde yapılmıştır. Benzer şekilde sunulan çalışmada en çok izole edilen patojen *E. coli* olduğundan, *E. coli*'de gelişen siprofloksasin, seftriakson, gentamisin, ko-trimoksazol ve amoksisilin/klavulanik asit direnci ve bu direnç oranlarının diğer çalışmalarla karşılaştırılması yapılmıştır.

Konu ile ilgili olarak yurt içi (Tablo 5.1.) ve yurt dışında (Tablo 5.2.) yapılan çalışmaların verileri sunulan çalışmanın verileri ile karşılaştırıldı.

Tablo 5.1. Ülkemizde yapılan çalışmalarda üriner enfeksiyonlarda üreyen patojenler ve *E. coli* suşunun antimikrobiyel direnç oranları (%).

Araştırıcı ve yıl	Kadın-erkek dağılımı		Üreyen patojenler	Siprofloksasin		Gentamisin		Ko-trimoksazol		Amok.-Klavul.		Seftriakson	
	K	E		S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Pullukçu ve ark 2006 (N=2025)	--------		*E. coli* 71.5 *Klebsiella* 15.5 *Enterokok* 3.5		30.2	------	------		44.6		16	-------	-------
Bozkurt ve ark 2005 (N=683)	61.8	38.2	*E. coli* 31.8		20		19.6		46.5		39.2		17.2
Bayraktar ve ark 2004 (N=1074)	--------		*E. coli* 63.7 *Klebsiella* 16.8 *Enterobacter* 8		17	------	------		39		36	------	------
Erdem ve ark 2004 (N=289)	--------		--------		6.9		6.9		56.3	-------	-------		8.9
Şahin ve ark 2004 (N=120)	--------		*E. coli* 68 *Proteus* 19 *Klebsiella* 8		2.4		15.8		79.3		48.8	------	-------
Türkmen 2002 (N=91)	--------		*E.coli* 46.2 *K. pneumoniae* 19.8 *E. cloacae* 14.2 *P. vulgaris* 12.1		11.9		14		52.4		69	------	-------
Canbaz ve ark 2002 (N=2083)	60.9	39.1	--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------
Öztürk ve ark 2001 (N=880)	--------		*E. coli* 71.9 *S.saprophyticus* 9.6 *Proteus mirabilis* 9		7.6		23.4		53.8		15.3		39.1
Kocagöz 2001 (N=438)	--------		*E. coli* 63 *S. aureus* 21 *Pseudomonas* 5		4		20		65	------	-------	------	-------

Ko-trimoksazol: Trimetoprim-sülfametoksazol, **Amok.-Klavul**.: Amoksisilin-klavulanik asit, **K**: Kadın, **E**: Erkek, **S**: Duyarlı, **R**: Dirençli

Tablo 5.2. Yurt dışında yapılan çalışmalarda üriner enfeksiyonlarda üreyen patojenler ve *E. coli* suşunun antimikrobiyel direnç oranları (%).

Araştırıcı ve yıl	Kadın-erkek dağılımı		Üreyen patojenler	Siprofloksasin		Gentamisin		Ko-trimoksazol		Amok.-Klavul.		Seftriakson	
	K	E		S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Stratchounski ve Rafalski 2006 (N=456)	-------		*E. coli* 85.9 *Klebsiella* 6 *Proteus* 1.8 *Staphylococcus* 1.6	95.5		-------	-------	79		84.4		-------	-------
***Zhanel ve ark 2006 (N=1142)	79.4	20.6	-------		5.5	-------	-------		21.3	-------	-------	-------	-------
**Gaspari ve ark 2005 (K/E) (N=11174/1557)	87	13	*E .coli* 83.5-5.9 *Enterococcus* 6.9-19.8 *Klebsiella* 4.7-10.7		0.6-1	-------	-------		19.6-23.3		4.9-7.3		3.2-6.2
* Hummers-Pradier ve ark 2005 (N=430)	-------		*E. coli* 67.7 *E. faecalis* 10.3 *Proteus* 8.9 *S. agalactica* 7.4		8.9	-------	-------		28.9		33	-------	-------
*Nys ve ark 2005 (N=808)	-------		*E. coli* 61 *Proteus mirabilis* 8 *Klebsiella* 6	95		-------	-------	82		95		-------	-------
Grude ve ark 2005 (N=184)	-------		*E. coli* 80 *Staphylococcus* 9 *Klebsiella* 4 *Proteus* 3		0	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------
Ti ve ark 2003 (N=244)	-------		*E. coli* 50.4 *Klebsiella* 11.5 *Pseudomonas* 4.9 *Staphylococcus* 5.8 *Streptecoccus* 6.6	80.5		91.1		52		70.7		96.7	
Çolak 2001 (N=1160)	-------		*E. coli* 74.5 *Staphylococcus* 3.5	98		98		78		63		-------	-------
Fluit ve ark 2000 (N=1000)	-------		*E. coli* 52.3 *Enterococcus* 12.5 *Klebsiella* 7 *Proteus* 6.8	88.4		95.7		-------	-------	74.1		98.7	
Olaffson ve ark 2000 (N=516)	-------		*E. coli* 83 *S. saprophyticus* 7.2 *Proteus mirabilis* 2.1	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

*Sadece kadın hastalar değerlendirilmiştir, **Kadın erkek ayrı değerlendirilmiştir, ***Direnç oranları *E. coli* içindir.
Ko-trimoksazol: Trimetoprim-sülfametoksazol, **Amok.-Klavul**.: Amoksisilin-klavulanik asit, **K**: Kadın, **E**: Erkek, **S**: Duyarlı, **R**: Dirençli.

İncelenen yurt içi ve yurt dışı kaynaklı çalışmalarda, toplum kaynaklı üriner enfeksiyonların kadınlarda (%61.8-87) daha fazla gözlendiği ve tüm üriner enfeksiyonlar içerisinde *E. coli*'nin (%71.9-85.9) en sık izole edilen üropatojen olduğu gözlendi (Tablo 5.1. ve Tablo 5.2.). Bu çalışmaların çoğunda antibiyotik duyarlılık çalışmalarının disk difüzyon ve tüp dilüsyon yöntemi ile yapıldığı görüldü.

Bu çalışmada üreme tespit edilen örneklerin %71.03'ünün kadın hastalara ait olduğu ve en sık izole edilen patojenin ise *E. coli* (%58.25) olduğu görüldü ($P<0.05$) (Tablo 4.1.). Mevcut çalışma, cinsiyetler arası dağılım ve üreyen majör patojen açısından yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

İkinci sıklıkla izole edilen üropatojen olan *Staphylococcus* spp. %16.51 oranında tespit edildi (Tablo 4.1.). Bazı çalışmalarda *Klebsiella* spp. (Türkmen 2002, Ti ve ark 2003, Bayraktar ve ark 2004, Pullukçu ve ark 2006, Stratchounski ve Rafalski 2006), bazılarında ise sonuçlarımıza benzer olarak *Staphylococcus* spp.(Olaffson ve ark 2000, Çolak 2001, Öztürk ve ark 2001, Kocagöz 2001, Grude ve ark 2005) ikinci sıklıkla tespit edilen patojen olmuştur.

Çalışmada *Streptecoccus* spp. %6.85 oranında tespit edildi (Tablo 4.1.). Benzer olarak Ti ve ark (2003)'nın yapmış olduğu çalışmada *Streptecoccus* spp. %6.6 oranında tespit edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda tespit edilen *Streptecoccus* spp. oranları bu çalışma ile farklı sonuçlar içermektedir. *E. coli* ve *Staphylococcus* spp. dışında izole edilen patojenlerdeki farklılıkların muhtemelen benzer olmayan laboratuar şartları, hasta sayıları ve hasta dağılımındaki farklılıktan kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

Artan direnç probleminden dolayı son dönemlerde ampirik tedavide kinolon uygulamaları öne çıkmaktadır (Bozkurt ve ark 2005). Etkin bir tedavi sağlamasına rağmen bu durum beraberinde kinolon direncinde artışı getirmiştir (Türkmen 2002, Miller ve Tang 2004). Yapılan bir çalışmada 1990 yılında kinolon direnç oranı %2 iken 2001 yılında bu

oranın %20'ye yükseldiği belirtilmiştir (Pullukçu ve ark 2006). Benzer şekilde İsveç'te yapılan bir çalışmada 1990-1999 yılları arasında *E. coli*'de siprofloksasin direnç oranının %0'dan %10.77'ye çıktığı ifade edilmektedir (Farra ve ark 2002). Ülkemizde yapılan son dönem çalışmalarda ise siprofloksasin direnç oranlarının %21.8-45 arasında olduğu bildirilmiştir. Özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda bu oranın daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (Pullukçu ve ark 2006). Yurt dışında yapılan diğer çalışmalarda İspanya'da %22 ve Slovenya'da %20 kinolon direncinden bahsedilmektedir (Miller ve Tang 2004). Kinolon direncindeki bu artışın bir nedeni olarak hayvanlarda çok kullanımına bağlı olarak artan dirençli suşların sonradan insanlara geçmiş olabileceği üzerinde durulmuştur (Miller ve Tang 2004). Bu yüzden, kanatlılarda daha yoğun olmak üzere hayvanlarda kinolon grubu antibiyotiklerin kullanımının kısıtlanması düşünülmektedir.

Çalışmada tespit edilen tüm mikroorganizmaların, siprofloksasin genel direnç oranı %9.66 iken *E. coli* direnci %13.37 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.). Fluit ve ark (2000), Türkmen (2002), Ti ve ark (2003), Bayraktar ve ark (2004) ve Bozkurt ve ark (2005) çalışmalarında *E. coli*'de siprofloksasin direnç oranlarını %11.6, %11.9, %19.5, %17 ve %20 olarak tespit etmişlerdir. Bu oranlar çalışmada sunulan oranlarla benzerlik göstermektedir. Farklı olarak, Çolak (2001), Yaylı ve ark (Kocagöz 2001), Şahin ve ark (2004), Gaspari ve ark (2005), Grude ve ark (2005), Nys ve ark (2005) ve Stratchounski ve Rafalski (2006), çalışmalarında siprofloksasin direnç oranlarını %2, %4, %2.4, %0.6-1 (kadın/erkek), %0, %5 ve %4.5 olarak tespit etmişlerdir. Bu oranlar çalışmamızdaki oranlara göre düşük olarak değerlendirildi. Bunun nedeni olarak kinolon grubu ilaçların kısıtlanmış olması gösterilmektedir (Grude ve ark 2005). Hummers-Pradier ve ark (2005)'na göre Almanya'da kinolon grubu antibiyotiklerin yaygın olarak tüketilmesinden dolayı direnç oranlarının (%8.9) yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Pullukçu ve ark

(2006)'nın yaptıkları çalışmada ise siprofloksasin direnç oranı oldukça yüksek (%30.2) olarak tespit edilmiştir.

Gentamisin genel direnç oranı %21.5 iken. *E. coli* için bu oranın %12.83 olduğu görüldü (Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Türkmen (2002) ile Şahin ve ark (2004), *E. coli* için gentamisin dirençlerini çalışmamızla benzer olarak %14 ve %15.8 tespit etmişlerdir. Öztürk ve ark (2001), Yaylı ve ark (Kocagöz 2001) ve Bozkurt ve ark (2005) ise %23.4, %20 ve %19.6 gibi yüksek oranlar tespit etmişlerdir. Yurt dışı kaynaklı çalışmalarda gentamisin direncinin çalışmamızdaki oranlardan daha düşük olduğu görülmektedir. Fluit ve ark (2000), Çolak (2001) ve Ti ve ark (2003)'e göre gentamisin direnç oranları, %4.3, %2 ve %8.9'dur.

Gentamisin direnç oranında kullanım yoğunluğuna bağlı olarak değişiklik gözlemlenebilmektedir. Mevcut durum aminoglikozid direncinin önemli bir problem olmadığı yönünde olmasına karşın, izole edilen tüm suşlarda direnç oranlarının takip edilmesi, oluşabilecek problemleri önlemesi açısından faydalı olacaktır (Türkmen 2002).

Ko-trimoksazol kullanımı ile ilgili olarak çok sayıda çalışma mevcuttur. Yurt içi ve yurt dışı kaynaklı bu çalışmaların çoğunda ko-trimoksazol direncinde artış tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda (Tablo 5.1.) direnç oranlarının %39 ile %79.3 arasında değiştiği görülmektedir. Türkmen (2002), Bozkurt ve ark (2005) ve Gaspari ve ark (2005) çalışmalarında ko-trimoksazol direncinin yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Yurt dışı kaynaklı çalışmalarda da (Tablo 5.2.) ko-trimoksazol direnci %19.6 ile %48 arasında olmak üzere yüksek bulunmuştur. Sunulan çalışmada ko-trimoksazol genel direnç oranı %43.92 iken *E. coli*'de %44.38 olarak tespit edildi (Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.). Bu direnç oranları yurt içi ve yurt dışı kaynaklarındaki direnç oranları ile paralellik göstermektedir.

Ko-trimoksazole direncin gittikçe arttığı ifade edilmektedir (Topçu 2002c). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 1989 yılında ko-trimoksazol direnci

%7 iken 1997 yılında bu direnç %18'e çıkmıştır (Stratchounski ve Rafalski 2006). Hollanda'da ise 1982 yılında %14, 1992'de %21 ve 2000'de %13 olarak tespit edilmiştir (Olaffson ve ark 2000). İsveç'te yapılmış olan bir çalışma ko-trimoksazol direncinin %1.27'den %18.53'e çıktığını göstermektedir (Farra ve ark 2002). Ülkemizde yapılan çalışmada Shigella türlerinde 1983 yılında ko-trimoksazol direnci hiç tespit edilmemişken, 1987 yılında %25, 1989 yılında %33 oranında direnç saptanmıştır (Topçu 2002c).

Ko-trimoksazol direnç oranı yüksek olduğundan ÜSE tedavi protokolünden çıkarılması gerektiği belirtilmektedir (Türkmen 2002).

Sunulan çalışmada amoksisilin-klavulanik asit'in tüm patojenler için genel direnç oranı %47.04 iken *E. coli*'de bu oran %47.59 olarak tespit edildi (Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.). Türkmen (2002), Bayraktar ve ark (2004), Şahin ve ark (2004) ve Bozkurt ve ark (2005), yurt içinde yaptıkları çalışmalarda direnç oranlarını benzer olarak %69, %36, %48.8 ve %39.2 gibi yüksek tespit etmişlerdir. Bozkurt ve ark (2005) tespit edilen amoksisilin-klavulanik asit direncinin yüksek olduğunu belirtmiştir. Aynı şekilde Bayraktar ve ark (2004) çalışmalarında gram (-) çomakların amoksisilin direncindeki artışa dikkat çekmiştir. Yurt dışı kaynaklı çalışmalarda direnç oranlarının %4.9 ile %33 (Tablo 5.1.) arasında olduğu görülmektedir. Gaspari ve ark (2005)'nın yapmış oldukları çalışmada direnç oranları, (kadın-erkek) %4.9-7.3 olarak tespit edildiği görüldü. Bu oranların genel olarak çalışmamızdaki ve Türkiye'deki oranlara göre daha düşük olduğu gözlendi.

Yapmış olduğumuz çalışmada seftriakson genel direnç oranı %18.38 iken *E. coli* direnç oranı %3.21 olarak tespit edildi (Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.). *E. coli* direnci düşük iken diğer patojenlerdeki direnç oranının yüksek olduğu görüldü. *E. coli* seftriakson direnci ülkemizde yapılan çalışmalarda %39.1 (Öztürk ve ark 2001), %17.2 (Bozkurt ve ark 2005) olduğu ve çalışmamızdaki direnç oranlarına göre yüksek olduğu tespit edildi. Ancak yurt dışında *E. coli* patojeninde yapılan çalışmalardaki %3.2 (Gaspari ve ark 2005), %3.3 (Ti ve

ark2003) ve %2.3 (Fluit ve ark 2000) direnç oranları çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Sefalosporinlerde gözlenen direnç artışının diğer β-laktam antibiyotiklere bağlı çapraz rezistansla ilişkilendirilebileceği ifade edilmiştir (Olaffson ve ark 2000).

Seftriaksondaki bu direnç oranı görünürde problem yaratmıyor gibi görünse de ileride aminopenisilinlerle aynı sonu paylaşabileceği bildirilmektedir (Erdem ve ark 2004).

Çalışmada sunulan direnç oranları ile diğer araştırmalardaki sonuçlar arasındaki farkların muhtemel sebepleri

- ✓ İzolat sayıları arasındaki fark,
- ✓ Antibiyotik kısıtlamaları arası orantısızlık,
- ✓ Laboratuar şartları arası farklılık,
- ✓ Konya'da veteriner hekimliğinde antibiyotik kullanım oranları ile diğer bölgeler arasındaki farklılık,
- ✓ Antibiyotiklerin direnç gelişim risk faktörlerinin göz önünde tutulmayışı

olarak tahmin edilmektedir.

Amoksisilin-klavulanik asit direnci için risk faktörleri olarak, son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımı ve üriner kateterizasyon gibi predispoze faktörler üzerinde durulmuş, yaşın önemli bir faktör olmadığı belirtilmiştir. Ko-trimoksazol direnci için erkek olmak ve son bir yıl içerisinde geçirilen enfeksiyonlar, diyabet, hospitalizasyon (Miller ve Tang 2004) önemli etkenler olduğu yaşın pek önemli olmadığı ifade edilmiştir. Kinolon direncinde ise yaş, önceki enfeksiyonlar ve erkek olmak risk faktörleri arasında gösterilmektedir (Nicolle 2002b).

Yapılan çalışmalar daha çok komplikasyonsuz ÜSE ile ilgili olup komplike enfeksiyonlarda *E. coli* dirençlerinin 2-3 kat daha fazla olabileceği belirtilmiştir (Hummers-Pradier ve ark 2005).

Sonuç:

Üriner enfeksiyonlar özellikle kadın populasyonunda daha fazla olmak üzere oldukça sık görülmektedir. Yaygın ve endikasyon dışı antibiyotik kullanımı beraberinde direnç gelişimini getirmektedir. Antimikrobik ilaçlara karşı gelişen direnç klinikte her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Direnç oranları arttığı için kompleks tedaviler gündeme gelmekte ve tedavi maliyetleri artmaktadır. Sonuçta bu durum hem hasta hem hekim için bazı sorunları berberinde getirmektedir. Antibiyotiğe dirençli bir bakteri ile enfekte olan kişilerin tedavi süreleri dolayısıyla hastanede yatış süreleri, duyarlı bir bakteri ile enfekte olan kişilere göre daha uzun olmaktadır. Antibiyotik direnci, hastalarda daha toksik, daha geniş spektrumlu ya da daha pahalı olan antibiyotiklerin kullanımını beraberinde getirmektedir.

Sunulan çalışmada ÜSE'nın kadınlarda (%71.03) daha sık gözlendiği ve en sık izole edilen üropatojenin *E. coli* (%58.25) olduğu görüldü. Amoksislin-klavulanik asit ve ko-trimoksazol antibiyotiklerindeki direnç oranları oldukça yüksek bulundu.

E. coli izolatında, seftriakson direnci düşük iken siprofloksasin direnç oranının (%13.37) ilerisi için riskli olabilecek seviyede olduğu, siprofloksasin kullanımının kısıtlanmaması durumunda direnç gelişiminin daha da artabileceği görüldü.

Çalışma, elde edilen yüksek antibakteriyel direnç oranlarını, yanlış antibiyotik kullanımının sonuçlarını göz önüne sermekte ve antibiyotik kullanımının sınırlandırılması gerektiğini göstermektedir. Enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik duyarlılık testlerine dayalı politikaların akılcı seçimler olduğu ve toplum kaynaklı enfeksiyonların tarama verilerinin hekimlere aktarılması gerektiği görülmektedir. Bu konuda her yerleşim biriminin kendi tarama aktivitesini gerçekleştirmesi gerekmektedir.

Öneriler;

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

● Her ne kadar her kesim tarafından kabul görmese de, acil tedavi gerekmediği sürece ampirik tedavi yapılmamalı, üriner kültür ve antibakteriyel duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre spesifik tedaviye başlanmalıdır. Dar spektrumlu, etkin ve yan etkisi az olan antibiyotikle yapılacak tedavi uygun doz ve sürede olmalıdır.

● Güncelleştirilmiş idrar kültür protokolleri uygulanarak izole edilen etkenlerin direnç yüzdeleri çıkarılmalıdır. Hekim nerede çalışıyorsa o hastanenin, o bölgenin, ya da o ülkenin genel direnç oranlarını göz önüne alarak tedavi planlamalıdır. Yerel mikrobiyoloji laboratuarlarının düzenli olarak klinik bakımdan anlamlı olan üremelerin direnç oranlarını saptaması ve her yerleşim birimine ait olan sürveyans verilerini hekimlere aktarması gerekmektedir. Bu konu ile ilgili olarak ulusal politikalar oluşturulmalıdır.

● Uyumlu ve güvenilir sonuçlar için laboratuarların kültür antibiyogram sistemlerinin standardize edilmesi gereklidir.

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

● Kinolonlar ve direnç gelişimi üzerinde daha çok çalışma yapılmalıdır.

● Antibiyotikler arası çapraz direnç ile ilgili olarak daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

● Ko-trimoksazol, Konya ilinde artan direnç oranından dolayı ÜSE tedavi protokolünden çıkarılmalıdır.

● Konya ilinde, kinolonlar başta olmak üzere veteriner hekimlikte kullanılan antibiyotikler kısıtlanmalıdır.

Maddi ve manevi zararlara yol açan direnç gelişiminin engellenmesi için antibiyotiklerin uygun endikasyonda, uygun doz ve sürede kullanılması, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması ve hekimlerin antibiyotik direnci konusundaki gelişmeleri izlemeleri gerekmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen veriler özellikle Konya ilinde erişilen yüksek antibiyotik dirençlerini göstermektedir. Bundan dolayı, hekimlerin antibiyotik tedavisi konusunda daha fazla dikkatli olması gerekmektedir.

6. ÖZET

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji-Toksikoloji (VET) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2007

Hazırlayanın adı soyadı

Erdinç SÜTCÜ

Danışman

Prof. Dr. Bünyamin TRAŞ

Konya ilinde üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin araştırılması

Bu çalışmanın amacı, Konya ilinde toplum kaynaklı üriner enfeksiyon etkenlerini tespit edip, amoksisilin-klavulanik asit, siprofloksasin, ko-trimoksazol, gentamisin ve seftriakson direnç oranlarını belirlemektir.

Çalışma *"Özel Konya Hospital"* laboratuarında Aralık 2004–Ağustos 2005 tarihleri arasında yapıldı. İdrar numulerinden 10^5 koloni ve üzeri bakteri üreyen toplam 321 adet izolat çalışma kapsamında değerlendirildi. Antibiyogramları ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile zon çaplarının değerlendirilmesi esasına göre yapıldı. Kültürde üreyen bakterilerin seçilen antibiyotiklere dirençli ve duyarlı olup olmadıkları tespit edildi.

Çalışmamızda en sık izole edilen üropatojenin *E. coli* olduğu görüldü. Üropatojenlerin belirtilmiş olan antibiyotiklere dirençleri incelendi. *E. coli* patojeninde amoksisilin-klavulanik asit ve ko-trimoksazol direnç oranları yüksek, seftriakson ve siprofloksasin direnç oranları ise düşük olarak tespit edildi.

Sonuç olarak direnç gelişiminin engellenebilmesi için düzensiz ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Yüksek direnç oranından dolayı

ko-trimoksazol'ün Konya ilinde üriner enfeksiyonların tedavi protokolünden çıkarılması, siprofloksasin kullanımının ise kısıtlanması gerektiği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu, antibiyotik, direnç.

7. SUMMARY

Investigation of resistance in urinary system infections in Konya

The aim of this study is to determine the agents of community acquired urinary infection in Konya and the resistance rates of amoxicillin-clavulanic acid, ciprofloxacin, co-trimoxazole, gentamicin and ceftriaxone.

The study was done in laboratory of "Private Konya Hospital" between December 2004 and August 2005. The urine samples producing 10^5 bacterial colonies and uppers were taken in to consideration. Antibiograms were evaluated by Kirby-Bauer disk diffusion method according to zone diameter. Cultured bacteria were determined whether they are resistant or susceptible to the antibiotics chosen.

In our study, it is shown that the *E. coli* is the most frequently isolated uropathogen. Resistance of uropathogens to the antibiotics were examined. In *E. coli* pathogen while the resistance rates of amoxicillin-clavulanic acid and co-trimoxazole were determined as higher, the resistance rates of ceftriaxone and ciprofloxacin were determined as lower.

In conclusion, for the prevention of resistance development, it is compulsory to avoid from the irregular and unnecessary antibiotic usage. In Konya, because of the higher resistance rates, it can be recommended that the co-trimoxazole should be withdrawn from the protocol of the medical treatment of urinary infections and the usage of ciprofloxacin should be restricted.

Key words: Urinary system infection, antibiotic, resistance.

8. KAYNAKLAR

Akata F (2001a) *Kadınlarda alt üriner sistem infeksiyonları,* İnfeksiyon Hastalıkları. Ed; Uzun Ö ve Ünal S, 1. cilt, 329-341, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.

Akata F (2001b) *Üriner sistem infeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı.* Klimik Dergisi 14(3), 114-123.

Akil İ ve Egemen A (2003) *Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi.* Sted, 12(3),90-93.

Arda B (2001) *Üriner sistem infeksiyonlarında etkenler, patogenez ve mikrobiyolojik tanı,* İnfeksiyon Hastalıkları. Ed; Uzun Ö ve Ünal S, 1. cilt, 305-317, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.

Bakkaloğlu A (2001) *Çocuklarda üriner sistem infeksiyonları (UTİ),* İnfeksiyon Hastalıkları. Ed; Uzun Ö ve Ünal S, 1. cilt, 357-366, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.

Bayraktar B, Özcan N, Borahan S, Başarı F ve Bulut E (2004) *Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni gram negatif çomaklarda antibiyotiklere direnç.* Ankem Dergisi, 18(3), 137-140.

Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Gülmez S, Aygül K, İzci H ve Berktaş M (2005) *Erişkin yaş grubu idrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıkları.* Van Tıp Dergisi, 12(4), 232-235.

Canbaz S, Peksen Y, Sunter AT, Leblebicioglu H ve Sunbul M (2002) *Antibiotic prescribing and urinary tract infection.* International Journal of Antimicrobial Agents, 20, 407-411.

Chong CY, Tan ASL, Ng W, Tan-Kendrick A, Balakrishnan A and Chao SM (2003) *Treatment of urinary tract infection with gentamicin once or three times daily.* Acta Paediatrica, 92, 291-296.

Connor EE (1998) *Sulfonamide antibiotics.* Prim Care Update Ob/Gyns, 5, 32-35.

Craig JC, Irwıg LM, Knight JF, Sureshkumar P and Roy LP (1998) Symptomatic *urinary tract infection in preschool australian children.* Journal of Paediatrics and Child Health, 34, 154-159.

Çolak H (2001) *Üst üriner sistem infeksiyonları*, İnfeksiyon Hastalıkları. Ed; Uzun Ö ve Ünal S, 1. cilt, 343-355, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.

Dural EAÖ (2002) *Mikrobiyal hastalıkların kemoterapisi*, Farmakoloji. Genişletilmiş 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 407-465.

Elaldı N, Turan M, Duran B, Bakır M, Dökmetaş İ, Bakıcı MZ ve Şahin F (2003) *Bir üniversite hastanesinde nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları: etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç.* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 25(2), 63-68.

Enne VI, Livermore DM, Stephens P and Hall LMC (2001) *Persistence of sulphonamide resistance in Escherichia coli in the UK despite national prescribing restriction.* The Lancet, 357, 1325-1328.

Erdem H, Avcı A ve Pahsa A (2004) *Toplum kaynaklı üropatojenik Escherichia coli suşlarında antibakteriyel direnç.* Ankem Dergisi, 18(1), 40-44.

Eroğlu C (2001) *Üriner sistem infeksiyonu: Tanımlamalar.* İnfeksiyon, 25-31.

Farra A, Skoog G, Wallen L, Kahlmeter G, Kronvall G, Sörberg M et al (2002) *Antibiotic use and Escherichia coli resistance trends for quinolones and cotrimoxazole in Sweeden.* Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 34, 449-455.

Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R and Verhoef J (2000) *Antimicrobial resistance among urinary tract infection (UTI) isolates in Europe: results from the*

SENTRY antimicrobial surveillance program 1997. Antonie van Leeuwenhoek, 77, 147-152.

Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J and Doern G (2005) *Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens.* International Journal of Antimicrobial Agents, 26, 267-271.

Gökalp A ve Mutlu N (1998) *Genel bilgi ve etyopatogenez*, Temel Üroloji. Ed; Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y ve Arıkan N, 449-457, Güneş Kitabevi Ltd Şti, Ankara.

Gönen İ, Akçam Z ve Yaylı G (2004) *Kadınlarda sık görülen üriner enfeksiyonlara yaklaşım.* Sted, 13(4), 128-130.

Grude N, Tveten Y, Jenkins A and Kristiansen BE (2005) *Uncomplicated urinary tract infections.* Scandinavian Journal of Primary Health Care, 23(2), 115-119.

Gür D (2002) *Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç*, İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed; Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M, 1. cilt, 182-192, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul.

Hummers-Pradier E, Koch M, Ohse AM, Heizmann WR and Kochen MM (2005) *Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients.* Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 37, 256-261.

Kalkan A ve Demirbağ K (2001) *Üriner sistem infeksiyonları.* Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 15(3), 505-512.

Kayaalp SO (2002) *Antibiyotikler ve diğer kemoterapötikler,* Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı Hacettepe-TAŞ, Ankara, 185-424.

Kılıç SS (2001) *Asemptomatik bakteriüri*, İnfeksiyon Hastalıkları. Ed; Uzun Ö ve Ünal S, 1. cilt, 319-328, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.

Kocagöz S (2001) *Üriner sistem infeksiyonlarında direnç sorunu,* İnfeksiyon Hastalıkları. Ed; Uzun Ö ve Ünal S, 1. cilt, 373-378, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.

Köksal İ (2000) *Nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi.* Klimik Dergisi, 13, 21-22.

Lagace-Wiens PRS, Nichol KA, Nicolle LE, DeCorby M, McCracken M, Mulvey MR et al (2006) *Treatment of lower urinary tract infection caused by multidrug-resistant extended-spectrum-β-laktamase-producing Escherichia coli with amoxicillin/clavulanate: case report and characterization of the isolate.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 10, 1262-1263.

Larcombe J (1999) *Urinary tract infection in children.* British Medical Journal, 319, 1173-1175.

Mehnert-Kay SA (2005) *Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections.* American Family Physician, 72(3), 451-458.

Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S and Moyer VA (2002) *Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trials.* Archives of Disease in Childhood, 87, 118-123.

Miller LG and Tang AW (2004) *Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance.* Mayo Clinic Proceedings, 79(8), 1048-1054.

Muratani T and Matsumoto T (2006) *Urinary tract infection caused by fluoroquinolone- and cephem-resistant Enterobacteriaceae.* International Journal of Antimicrobial Agents, 28, 10-13.

Naber KG, Theuretzbacher U, Moneva- Koucheva G and Staβ H (1999) *Urinary excretion and bactericidal activity of intravenous ciprofloxacin compared with oral ciprofloxacin.* European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 18. 783-789.

Naber KG (2001) *Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections.* International Journal of Antimicrobial Agents, 17, 331-341.

Nicolle LE (2002a) *Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies.* The American Journal of Medicine, 113(1A), 35-44.

Nicolle LE (2002b) *Resistant pathogens in urinary tract infections.* Journal of the American Geriatrics Society, 50(7), 230-235.

Niels FM (2002) *Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection.* International Journal of Antimicrobial Agents, 19. 546-553.

Nys S, Merode TV, Bartelds AIM and Stobberingh EE (2005) *Antibiotic treatment and resistance of unselected uropathogens in the elderly.* International Journal of Antimicrobial Agents, 27, 236-241.

Olaffson M, Kristinsson KG and Sigurdsson JA (2000) *Urinary tract infections, antibiotic resistance and sales of antimicrobial drugs. An observational study of uncomplicated urinary tract infections in Icelandic Women.* Scandinavian Journal of Primary Health Care, 18, 35-38.

Oliphant MC and Green GM (2002) *Quinolones: a comprehensive review.* American Family Physician, 65(3), 455-464.

Özgüven V (2002) *Beta laktamların genel özellikleri ve penisilinler*, İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed; Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M, 1. cilt, 192-202, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul.

Özgüven V ve Dizer U (2002) *Sefalosporinler,* İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed; Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M, 1. cilt, 202-209, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul.

Öztürk C, Delialioğlu N, Aslan G ve Kılınç HG (2001) *Üriner sistem infeksiyonlarından sıklıkla izole edilen mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları.* Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 16(2), 7-11.

Pullukçu H, Taşbakan MI, Aydemir Ş, Sipahi OR, Turhan A, Özinel MA ve Ulusoy S (2006) *İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi.* Ankem Dergisi, 20(1), 26-30.

Ribeiro RM, Rossi P, Pacetta AM, Haddad JM and Pinotti JA (2002) *Therapy of uncomplicated urinary tract infections.* International Urogynecology Journal, 13, 190-194.

Schaeffer AJ (2005) *İdrar yolu enfeksiyonları,* Campbell Üroloji. Ed; Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Çeviri Ed; Anafarta MK, Yaman MÖ, 1. Cilt, 8.Baskı, 14.Bölüm, 515-602, Güneş Kitabevi Ltd Şti, Öncü Basımevi, Ankara.

Söyletir G ve Yağcı A (2002) *Klinik mikrobiyoloji laboratuarı,* İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed; Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M, 1. cilt, 73-103, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul.

Smilack JD (1999) *Trimethoprim-sulfamethoxazole.* Mayo Clinic Proceedings, 74, 730-734

Stratchounski LS and Rafalski RF (2006) *Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patients with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation: two multicentre studies, UTIAP-1 and UTIAP-2.* International Journal of Antimicrobial Agents, 28, 4-9.

Sundman K, Arneborn P, Blad L, Sjöberg L and Vikerfors T (1997) *One bolus dose of gentamicin and early oral therapy versus cefotaxime and subsequent oral therapy in the treatment of febrile urinary tract infection.* European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 16, 455-458.

Şahin İ, Öksüz Ş, Kaya D, Şencan İ ve Gülcan A (2004) *Çocuk yaş grubunda servis ve poliklinik kökenli üropatojen gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılıkları.* Ankem Dergisi, 18(2), 101-104.

Ti TY, Kumarasinghe G, Taylor MB, Tan SL, Ee A, Chua C et al (2003) *What is true community-acquired urinary tract infection? comparison of pathogens identified in urine from routine outpatient specimens and from community clinics in a prospective study*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 22, 242-245.

Topçu AW (2002a) *Aminoglikozidler*, İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed; Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M, 1. cilt, 214-223, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul.

Topçu AW (2002b) *Kinolonlar*, İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed; Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M, 1. cilt, 234-244, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul.

Topçu AW (2002c) *Sülfonamidler, trimetoprim, trimetoprim-sülfametoksazol,* İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed; Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M, 1. cilt, 248-252, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul.

Türkmen L (2002) *İdrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin değişik antibiyotiklere duyarlılığı*. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 9(3), 185-189.

Uzun Ö (2001) *Gebelikte üriner sistem infeksiyonları.* Hacettepe Tıp Dergisi, 32(2), 154-159.

Williams G, Lee A and Craig J (2001) *Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: a systematic review of randomized controlled trials.* The Journal of Pediatrics, 138(6), 868-873.

Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B et al (2006) *Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Colaborative Alliance (NAUTICA).* International Journal of Antimicrobial Agents, 27, 468-475.

9.ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Konya İli Cihanbeyli İlçesi Yeniceoba kasabasında doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Yeniceoba kasabasında tamamladı. 1992 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandı. 30.06.1998'de mezun oldu ve Konya Merkez 15 nolu Sağlık Ocağında göreve başladı. Halen 11 nolu Acil Sağlık Hizmetleri istasyonunda pratisyen hekim olarak görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.

10. TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen danışmanım ve S.Ü.Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Bünyamin TRAŞ'a, Öğretim Üyeleri Prof.Dr. A.Levent BAŞ, Prof.Dr. Muammer ELMAS, Prof.Dr. Halis OĞUZ, Doç.Dr. Enver YAZAR ve Arş. Gör. Kamil ÜNEY'e, Özel Konya Hospital Başhekimi Dr. Abdullah AĞRALI'ya, kültürlerin okunması aşamasında desteğini esirgemeyen Mikrobiyoloji Uzmanı Dr. Asuman GÜZELANT'a, Konya Hospital Laboratuar sorumlusu Laborant İbrahim ÜNAL'a ve diğer laboratuar çalışanlarına teşekkür ederim.