



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU TANISI İLE
YATIRILAN HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİ,
KLİNİK ÖZELLİKLER VE TEDAVİ BAŞARISI**

Dr. Merve Kaplan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU TANISI İLE
YATIRILAN HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİ,
KLİNİK ÖZELLİKLER VE TEDAVİ BAŞARISI**

Dr. Merve Kaplan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Asuman İnan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan, her koşulda desteğini hissettiğim ve çekinmeden kapısını çaldığım; bilgili, vicdanlı ve sorumluluk sahibi bir hekim olma yolunda daima örnek aldığım, değerli hocam Prof. Dr. Serpil Erol'a;

Her daim bilgileri, emek ve destekleriyle yanımızda olduklarını hissettiren sayın hocalarım Prof. Dr. Nurgül Ceran ve Prof. Dr. Seniha Şenbayrak'a

Tez yazım sürecinde ve asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşarak yanımda olan kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Asuman İnan'a;

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, beraber uyum içinde çalıştığımız ve pek çok şeyi paylaştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık eğitimimin en zorlu süreçlerini birlikte geçirdiğimiz, her konuda tereddütsüz desteklerini ve dostluklarını hissettiğim, meslektaşlarım Dr. Cansu Aşık, Dr. Ayşegül Akkol Çamurcu, Dr. Saliha Ayan ve Dr. Alev Yalın'a;

Birlikte keyifle çalıştığımız, yardımları ve dostlukları ile yanımda olan sevgili hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma;

Sonsuz sevgi, destek ve emekleriyle her koşulda yanımda olan ve bu günlere gelmemi sağlayan canım annem, babam ve ablalarıma;

Hayatın her alanında olduğu gibi, asistanlık eğitimimin ve tez yazım sürecimin her anında da yanımda olarak yükümü hafifleten ve varlığı ile bana huzur veren sevgili eşim Dr. Fatih Bilgehan Kaplan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. ETİYOLOJİ VE DİRENÇ.....	5
2.3. PATOGENEZ.....	8
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ	10
2.5. SINIFLANDIRMA	13
2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	14
2.7. TANI.....	16
2.8. TEDAVİ.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	47
KAYNAKLAR.....	65

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Olgu tanımlarına göre hasta özellikleri, komplike ÜSE, rekürren ÜSE ve yatış süresinin dağılımı	25
Tablo 2. Olgu tanımlarına göre kronik hastalıkların dağılımı	26
Tablo 3. Olgu tanımlarına göre başvuru şikayetlerinin dağılımı	27
Tablo 4. Olgu tanımlarına göre laboratuvar tetkik sonuçları	28
Tablo 5. Olgu tanımlarına göre görüntüleme sonuçlarının dağılımı	29
Tablo 6. Etkenlerin antimikrobiyal direnç sıklıklarının dağılımı.....	32
Tablo 7. Etkenlerin direnç profillerinin dağılımı	34
Tablo 8. ÜSE risk faktörlerinin sıklığı	36
Tablo 9. Olgu tanımlarına göre ürolojik patolojilerin sıklığı.....	36
Tablo 10. Geçirilmiş ÜSE öyküsü sürelerinin olgu tanımlarına göre dağılımı	37
Tablo 11. Ortalama tedavi sürelerinin olgu tanımlarına göre dağılımı.....	38
Tablo 12. ÜSE nedeni ile tekrar başvuru ve etkenlerin zaman aralıklarına göre sıklığı	40
Tablo 13. ÜSE nedeni ile tekrar başvuru için olası risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi	42
Tablo 14. ÜSE nedeni ile bir yıl içinde tekrar başvuru için olası risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi	43
Tablo 15. ÜSE nedeni ile erken tekrar başvuru için risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi	44
Tablo 16. Komplike piyelonefritte tedavi süresine göre bir yıl içinde tekrar başvuru sıklığı.....	45
Tablo 17. Komplike piyelonefritte tedavi süresine göre erken tekrar başvuru sıklığı	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yatış sebeplerinin olgu tanımlarına göre sıklıkları	29
Şekil 2. Olgu tanımlarına göre idrar kültürü sonuçlarının dağılımı	30
Şekil 3. Etkenlerin sıklığının olgu tanımlarına göre dağılımı	31
Şekil 4. Hastane yatış öyküsü ile antimikrobiyal direncin ilişkisi	34
Şekil 5. Olgu tanımlarına göre başlangıç antibiyotik tedavilerinin dağılımı	38



KISALTMALAR

- ABD** - Amerika Birleşik Devletleri
ADT - Antibiyotik duyarlılık testi
AMK - Amoksisilin/klavulanat
ASB - Asemptomatik bakteriüri
BPH - Benign prostat hiperplazisi
BT - Bilgisayarlı tomografi
BUN - Kan üre azotu
CDC - Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease and Control)
CRP - C-reaktif protein
ÇİD - Çoklu ilaca dirençli
DM - Diyabetes mellitus
E.coli - *Esheria coli*
ETB - Erken tekrar başvuru
EUCAST - Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing,
GSBL - Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
GTB - Geç tekrar başvuru
IDS - Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America)
IV - İntravenöz
Kİ - Kateter ilişkili
KOB - Koloni oluşturan birim
KRY - Kronik renal yetmezlik
KVAH - Kostovertebral açı hassasiyeti
P.aeruginosa - *Pseudomonas aeruginosa*
P.mirabilis - *Proteus mirabilis*
RKÇ - Randomize kontrollü çalışma
S.agalactia - *Streptococcus agalactiae*
S.aureus - *Staphylococcus aureus*

S.saprophyticus - *Staphylococcus saprophyticus*

SPH - Suprapubik hassasiyet

TAK - Temiz aralıklı kateterizasyon

THP - Tomm-Horsfall proteini

TİD - Tüm ilaçlara direnç

TLR - Toll-like reseptörler

TMP/SMX - Trimetoprim/sülfametoksazol

TZP - Piperasilin/tazobaktam

UPEC - Üropatojenik *Escherichia coli*

USG - Ultrasonografi

ÜSE - Üriner sistem enfeksiyonları

YBÜ - Yoğun bakım ünitesi

YİD - Yaygın ilaç direnci

ÖZET

Amaç: Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) kaynaklı hastane yatışı sıklığı giderek artmaktadır. Bu çalışmada hastaların yatış sebepleri, klinik özellikleri ve risk faktörlerinin irdelenmesi, etiyolojik ajanlar ve direnç profilleri saptanarak bölgesel epidemiyolojik verilere katkıda bulunulması, uygulanan tedaviler ve tedavi başarısına etki eden faktörlerin incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne, 1 Ocak 2019–31 Aralık 2021 tarihleri arasında ÜSE tanısı ile yatırılan ≥ 18 yaş hastaların kayıtları, hastane bilgi sisteminden geriye dönük olarak incelendi. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, kültür ve antibiyogram sonuçları, yatış süreleri, risk faktörleri, uygulanan tedavileri ve bir yıl içinde ÜSE nedeni tekrarlayan başvuruları kaydedildi.

Bulgular: Toplam 384 hastanın 495 ÜSE atağı incelendi. Hastaların %53'ü erkekti. Ortalama yaş 65.57 ± 18.08 , ortanca yatış süresi 14 gündü. Olguların 21'i (%4.2) asemptomatik bakteriüri, 65'i (%13.1) sistit, 409'u (%82.7) piyelonefrit tanılı, 396'sı (%80) komplike ÜSE idi. Hastaların %64.8'inde en az bir üropatoloji mevcuttu. En sık yatış sebepleri genel durum bozukluğu (%41) ve geniş spektrumlu ampirik tedavi gereksinimi (%35). En sık saptanan etkenler *E.coli* (%44.8), *Klebsiella spp.* (%21.7), *P.aeruginosa* (%13) idi. Çoklu ilaca direnç oranı %63.7ydi. Olguların %84'ünde tedavi ampirik olarak başlanmıştı. Tüm başlangıç tedavilerinin %20.6'sı antibiyotik duyarlılık testi sonucuna uygun değildi. En sık kullanılan ajan ertapenemdi (%40.1). Toplam tedavi süresi ortalama 13.24 ± 3.88 gündü. Kontrol idrar kültürü alınma süresinin ortanca değeri dört gündü. Hastaların 18'inde (%6.3) aynı etken üremeye devam etmişti. Yatışı sırasında hastaların %2.9'u yoğun bakım ünitesine nakil olurken, %3.5'i kaybedilmişti. Olguların, 105'i (%24) 60 gün içinde olmak üzere, 152'si (%34.8) bir yıl içinde tekrar başvurmuştu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde prostat kanseri, renal taş, anatomik bozukluk, bez kullanımı, sepsis, nefrostomi ve GSBL üreten mikroorganizma varlığının tekrar başvuru riskini artırdığı belirlendi. Tedavi süresi ve uygun olmayan ampirik tedavi başlanması tekrar başvuru ile ilişkili değildi. Komplike piyelonefritli hastalardan ≤ 10 gün tedavi

alanların 22'si (%40), >10 gün tedavi alanların 83'ü (%37.6) bir yıl içinde tekrar başvurmuştu. Tedavi süresi ile tekrar başvuru arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: ÜSE'lerde etkenlerin direnç oranları ve hastane yatış sıklığı önemli bir sorundur. ÜSE'lerin ve tekrarlayan başvuruların risk faktörlerinin belirlenmesi, bu risklere yönelik önlemlerin alınabilmesi için önemlidir. Çalışmamızda daha kısa tedavi süreleri ile tekrar başvuru sıklığının artmadığı gösterilmiştir. ÜSE tedavisinde daha kısa süreli antibiyotik kullanımının, artan çalışmalar ile net öneriler haline geleceğini, bu sayede antibiyotik direnci, maliyet, yan etki gibi sorunlara azaltıcı yönde katkı sağlanacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: üriner sistem enfeksiyonu, hastane yatışı, antimikrobiyal direnç, çoklu ilaca direnç, risk faktörleri, rekürrens

ABSTRACT

Aim: The frequency of hospitalizations due to urinary tract infections (UTI) is steadily increasing. This study aims to examine the reasons for hospitalization, clinical features, and risk factors of patients, contribute to regional epidemiological data by determining etiological agents and resistance profiles, and investigate the treatments applied and factors influencing treatment success.

Materials and Methods: The records of patients aged 18 and older hospitalized with a diagnosis of UTI between January 1, 2019, and December 31, 2021, at the University of Health Sciences Haydarpasa Numune Health Application and Research Center were retrospectively examined. Clinical and laboratory findings, culture and antibiogram results, duration of hospitalization, risk factors, applied treatments, and recurrent admissions due to UTI within one year were recorded.

Results: A total of 384 patients with 495 UTI attacks were examined. 53% of the patients were male. The mean age was 65.57 ± 18.08 , and the median length of stay was 14 days. 4.2% of the cases were asymptomatic bacteriuria, 13.1% were cystitis, 82.7% were pyelonephritis, and 80% were diagnosed with complicated UTI. 64.8% of the patients had at least one uropathology. The most common reasons for hospitalization were toxic appearance (41%) and the need for broad-spectrum empirical treatment (35%). The most commonly detected agents were *E.coli* (44.8%), *Klebsiella spp.* (21.7%), and *P.aeruginosa* (13%). The rate of multidrug resistance was 63.7%. Empirical treatment was started in 84% of the cases, and 20.6% of all initial treatments were inappropriate according to the antibiotic sensitivity tests. The most commonly used agent was ertapenem (40.1%). The total duration of treatment was an average of 13.24 ± 3.88 days. In follow-up urine cultures with a median value of four days, the same agent continued to grow in 18 (%6.3) patients. During hospitalization, 2.9% of the patients were transferred to the intensive care unit, and 3.5% were lost. Of the cases, 24% had a recurrence within 60 days, and 34.8% had a recurrence within one year. In multivariate logistic regression analysis, prostate cancer, renal stones, anatomical abnormalities, immobility, sepsis, nephrostomy, and the presence of ESBL-producing microorganisms were found to increase the risk of

recurrence. The duration of treatment and the initiation of inappropriate empirical treatment were not associated with recurrence. Of the patients with complicated pyelonephritis who received ≤ 10 days of treatment, 40% had a recurrence within one year, while 37.6% of those who received >10 days of treatment had a recurrence. There was no significant relationship between the duration of treatment and recurrence ($p > 0.05$).

Conclusion: The resistance rates of agents in UTIs and the frequency of hospitalizations are significant problems. Identifying risk factors for UTIs and recurrent admissions is important for taking measures against these risks. In our study, it was shown that shorter treatment durations did not increase the frequency of recurrence. We believe that shorter antibiotic treatments in UTI management will become clearer recommendations with increasing studies, contributing to reducing antibiotic resistance, costs, and side effects.

Keywords: urinary tract infection, hospitalization, antimicrobial resistance, multidrug resistance, risk factors, recurrence

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) üriner yolda uretra, mesane, ureterler ve böbrekler gibi herhangi bir bölgeyi tutabilen enfeksiyonlardır. Fungal, viral veya paraziter olabilsede çoğunlukla bakteriyel kaynaklıdır ve toplumda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir (1). Klinik spektrumu basit sistitten, bakteriyemiye ve sepsise kadar değişebilir (2).

Sağlık kuruluşu başvurularının önemli bir kısmını ÜSE oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ÜSE nedeni ile yılda yedi milyon poliklinik, bir milyon acil servis başvurusu olmaktadır (1). ÜSE nedeni hastane yatış insidansında 1998-2011 arasında %52 artış görülmüştür. Yılda 400 000'in üzerinde hastane yatışına sebep olarak yaklaşık 2.8 milyar dolar maliyete sebep olduğu tahmin edilmektedir (3). ÜSE çoğunlukla ayaktan tedavi edilse de artan direnç oranları oral tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Bu durum basit sistit olgularının bile intravenöz (IV) tedavi ihtiyacı nedeni ile yatırılarak takip edilmesine sebep olmaktadır. ÜSE yatış sebeplerinin incelenmesi, yatışların önlenmesine yönelik sağlık politikaları geliştirilmesi için gereklidir.

İdrar kültürü ve antibiyotik duyarlılık testlerinin (ADT) sonuçlanması dört güne kadar sürebildiğinden ÜSE tedavisi genellikle ampirik olarak başlanır. Birçok çalışma bakteriyel enfeksiyonların çoğunda, özellikle sepsiste erken ve doğru tedavi başlamanın önemini belirtmiştir (4). ÜSE de sepsisin en sık sebeplerinden biridir. Olası etkenler ve direnç paternleri zaman içinde ve bölgelere göre değişebilir. Örneğin, ÜSE'lerde en sık saptanan etkenlerden olan enterobakterilerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) direnci görülme sıklığı tüm dünyada hızla artmıştır (5). Bu nedenle ÜSE kaynaklı ciddi klinik tablolarda doğru tedavinin hızla ampirik olarak başlanabilmesi için epidemiyolojik verilerin bilinmesi önem taşır. Ayrıca hafif seyirli tablolarda uygulanan yanlış tedaviler de antibiyotik direncine ciddi oranda katkıda bulunmaktadır.

Değişen antibiyotik direnç profilleri yanında günümüzde hastaların yaş ve komorbiditeleri, sağlık hizmetlerine erişimi ve ürolojik girişimlerin sıklığı da artış göstermiştir. Bu nedenle ÜSE'lerin klinik özellikleri ve risk faktörlerinin yeniden değerlendirilmesi ihtiyacı doğmuştur.

ÜSE toplumda sık görülen bir enfeksiyon olmasına rağmen tedavisi oldukça karmaşık hale gelebilmektedir. Enfeksiyonun sınıflandırılmasına ve hastanın karakteristik özelliklerine göre rehberlerde farklı tedavi önerileri mevcuttur (6-8). Son dönemde yapılan bazı randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) daha kısa tedavi sürelerinde tedavi başarısının değişmediği bildirilirken, farklı hasta grupları ve ajanlarla yapılan çalışmalarda kısa süreli tedavi ile tedavi başarısızlığının arttığı yönünde bulgular da mevcuttur (9-13). ÜSE yönetimini zorlaştıran bir diğer durum da bazı hastalarda enfeksiyonun sık sık tekrarlamasıdır. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve hastane yatışları hem ÜSE'lerin mali yükünü artırmakta hem de tedavi kararlarını etkileyebilmektedir.

Bu çalışmada sıklığı giderek artmakta olan, ÜSE tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların yatış sebepleri, klinik özellikleri ve risk faktörlerinin irdelenmesi, etiyolojik ajanlar ve direnç profilleri saptanarak bölgesel epidemiyolojik verilere katkıda bulunulması hedeflendi. Uygulanan tedaviler ve tedavi süreleri ile hastaların klinik yanıtları, tekrar başvuruları ve mortalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi, tedavi başarısına etki eden faktörlerin belirlenmesi, böylelikle ÜSE tedavisindeki belirsizliklerin giderilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

ÜSE insidans ve prevalansı, tutulan bölgeye, yaş, cinsiyet, komorbidite ve alta yatan risk faktörlerine bağlı olarak değişmektedir. Enfeksiyonun toplum kaynaklı, sağlık bakımı ilişkili veya hastane kaynaklı olması ise birçok yönden farklılıklar barındırır. Yaş, cinsiyet dağılımı, rekürrens, morbidite ve mortalite sıklığı bu hasta gruplarında ayrı olarak ele alınmaktadır.

ÜSE epidemiyolojisi ve etiyojisine dair çalışmalar daha çok sağlık bakımı ilişkili ÜSE'lere odaklanırken, toplum kaynaklı ÜSE için çok sayıda bölgesel küçük çaplı çalışma olsa da global veriler sınırlıdır.

2.1.1. Toplum Kaynaklı ÜSE

ABD'de 2000 yılında yapılan bir anket çalışmasında, son bir yılda hekim tarafından ÜSE tanısı konulma öyküsü sorgulanmıştır. Yıllık ÜSE insidansı 18 yaşından büyük kadınlarda %12.6, erkeklerde ise %3 olarak saptanmıştır (14). Bu veriye dayanarak kadınlar için ömür boyu risk %60.4 olarak hesaplanmıştır (15).

Kanada'da yapılan ve bölgedeki 1.2 milyon kişinin tamamının iki yıl boyunca takip edildiği çalışmada toplam 30851 hastada 40618 atak saptanmıştır. Yıllık ÜSE insidansı binde 17.5 olarak belirlenmiştir (16).

ABD'de 2006-2010 yılları arasında, ÜSE nedeni ile hastaneye ayaktan başvuran hasta sayısının yaklaşık 40.9 milyon olduğu tahmin edilmektedir (17). ÜSE, ayaktan başvuru sebeplerinin %0.7'sini oluşturur ve başvuruların çoğunluğu kadın hastalardır. Her yıl 7 milyon kadın komplike olmayan ÜSE nedeni ile hastanelere başvurmaktadır (18).

Toplum kaynaklı ÜSE yaş ve cinsiyetle dramatik olarak ilişkilidir. Bir yaş altı çocuklar hariç tüm yaş gruplarında kadın cinsiyeti anlamlı risk faktörüdür (16). Kadınların %50-60'ının yaşamları boyunca en az bir kez ÜSE geçireceği tahmin edilmektedir (19). Erkeklerde bir yaştan orta yaş grubuna kadar ÜSE nadirken, orta yaş grubunda ise her 10 yılda bir insidans anlamlı olarak artış gösterir (16, 18). Kadınlarda ise çocukluk ve adolesan dönemde sıklığı hafif azalma gösterirken, 15-30 yaş arasında komplike olmayan ÜSE sıklığı pik yapar. Sonrasında orta yaş grubunun sonuna kadar azalma eğilimindedir. Postmenopozal dönemde ve 65 yaştan sonra ise

yeniden artar (16, 18-20). Altmış beş yaştan sonra bakımevinde kalmayan kişiler arasında ÜSE sıklığı, erkeklerde %10.9, kadınlarda ise %14'tür (18). Çok ileri yaşlarda ise sıklığı cinsiyetler arasında birbirine daha yaklaşmaktadır (16).

ABD'de yılda yaklaşık 250 000 piyelonefrit olgusu görülmektedir. Kadınlar arasında daha sık görülen piyelonefritin insidansının 18-49 yaş arası kadınlarda 10000'de 28 olduğu ve bunların %7' sinin hastane yatışı gerektirdiği tahmin edilmektedir (19). Güney Kore'de ise kadınlarda piyelonefrit sıklığı 10000'de 59, erkeklerde 12.6 olarak saptanmıştır (21).

2.1.2. Rekürrens

ÜSE tekrar etme eğilimindedir. İlk ÜSE'sini geçiren sağlıklı genç kadınlarda altı ay içinde tekrar ÜSE geçirme riski %24-27, bu süre içinde ikinci bir atak geçirme riski %2.7'dir (19, 20). Erkeklerde ise rekürrens riski daha düşüktür. Bir çalışmada ayaktan tedavi edilen erkek haslarda 30 gün içinde rekürrens riski %4.1 iken, bir ay ile bir yıl arası rekürrens sıklığı %8.1'di (22). Kanada'da yapılan çalışmada 30851 hastanın %14'ü iki yıl içinde birden fazla ÜSE atağı geçirirken %2'si ise altı veya daha fazla atak geçirmiştir (16).

Piyelonefritte rekürrens komplike olmayan sistite göre daha nadirdir. Kadınların %9'u ve erkeklerin %5.7'si yıl içinde ikinci piyelonefrit atağını yaşamaktadır. Takip eden ataklarda ise rekürrens riski, kadınlarda ikinci ataktan sonra %21.7, beşinci ataktan sonra ise %53'e kadar yükselmektedir. Erkeklerde ise risk ikinci rekürrenste %21.6, beşincide %50'dir (21). Etkenin üropatojenik *Escherichia coli* (UPEC) olması altı ay içinde rekürrens riskini artırır (19).

2.1.3. Sağlık Bakımı İlişkili ÜSE

Sağlık bakımı ilişkili (SBİ) ÜSE, tüm SBİ enfeksiyonlar içinde en sık saptanan enfeksiyondur ve prevalansı ABD'de %12.9, Avrupa'da %19.6 iken gelişmekte olan ülkelerde %24'e kadar çıkmaktadır (19).

SBİ ÜSE sıklığı farklı hizmetler arasında da değişebilir. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'ne (European Centers for Disease and Control-ECDC) göre psikiyatri, geriatri ve rehabilitasyon merkezlerinde SBİ enfeksiyonlar arasında birinci sırada gelirken, jinekoloji-obstetri servislerinde ikinci sırada gelmektedir (18). Üroloji hastalarının araştırıldığı çok uluslu GPIU çalışmasında hastaların %9.4'ünün

SBİ ÜSE geçirdiği bildirilmiştir. Hastaların %27'si asemptomatik bakteriüri (ASB), %26'sı sistit, %20'si piyelonefrit, %10'u ise ürosepsis tanısı almıştır (23).

Üriner kateterler SBİ ÜSE için majör risk oluşturlar ve takılı oldukları her gün bakteriüri riskini %3-10 artırırlar (15). Hollanda'da yapılan bir çalışmada yatırılarak izlenen hastaların %1.7'sinin semptomatik ÜSE geçirdiği ve %1.2'sinin kateter ilişkili (Kİ) olduğu saptanmıştır. Üriner kateterli 1497 hastanın 14 gün takip edildiği bir çalışmada hastaların %15.6'sında ÜSE gelişmiştir (20).

2.1.4. Maliyet

ÜSE'lerde morbidite düşük olmasına rağmen insidans çok yüksek olduğundan maliyet yüksektir. ÜSE maliyeti 1995'te 1.6 milyar dolar hesaplanmıştır ve 2010'da tahmin edilen maliyeti 2.3 milyar dolardır. Hastane kaynaklı ÜSE'nin 2010 yılında faturaya ortalama 842 dolar eklediği, hastane yatış süresini uzatarak yılda bir milyon ekstra hastane gününe sebep olduğu saptanmıştır (20).

Rekürren ÜSE ise hem toplumsal hem de bireysel etkilere sahiptir. Rekürren ÜSE'nin sosyal, ekonomik ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin incelendiği çok uluslu Avrupa çalışmasında (GESPRIT) kadınlarda yıllık ortalama 2.78 doktor viziti, 3.09 gün hastalık izni ve 3.45 gün aktivite kısıtlaması saptanmıştır. Bu durumun hem hastaların yaşam kalitesini ciddi oranda etkilediği hem de ciddi ekonomik yüke sebep olduğu saptanmıştır (24).

2.2. ETİYOLOJİ VE DİRENÇ

ÜSE etiyojisinde yer alan üropatojenler ve direnç profilleri enfeksiyonun kaynağına, yaş ve cinsiyete, altta yatan risk faktörlerine göre farklılık gösterir. Yaş, cinsiyet, klinik tablo ve enfeksiyonun edinildiği ortamdan bağımsız olarak tüm gruplarda en sık saptanan etken *Esherichia coli* (*E.coli*)'dir. ÜSE'lerin ayaktan hastalarda %74.4'ü, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda %65'i ve bakımevinde kalan hastalarda %47'si *E.coli*'den kaynaklanır (16). İtalya'da yapılan bir çalışmada ayaktan başvuran hastaların idrar kültürleri incelenmiş ve %67.6'sında *E.coli* saptanmıştır (25).

Ayaktan hastalarda *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumonia*) %6.2-8.8, *Enterococcus spp.* %5.3-6.3, *Streptococcus agalactiae* (*S.agalactia*) %2.3-2.8, *Proteus mirabilis* (*P.mirabilis*) %2.0-5.2, *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*)

%2.5 ve *Staphylococcus saprophyticus* (*S.saprophyticus*) %1.4 oranıyla *E.coli*'yi takip etmektedir (16, 25) .

Tekrarlayan ÜSE'si olan hastalarda, erkeklerde, yabancı cisim veya obstrüksiyonu olanlarda veya üriner kateteri olanlarda, *E.coli* dışı etkenlerin görülme olasılığı artar (20). Diyabetes mellitus (DM), spinal hasar veya diğer komorbiditeler gibi komplike edici faktörleri bulunan hastalarda *Candida spp*, *Enterococ spp*. gibi düşük virülanslı patojenler daha sık görülür (26). Üst ve alt ÜSE'de patojen spektrumu benzerdir (27).

Hastane kaynaklı ÜSE etiyojisinde de Gram negatifler baskındır (18). *E.coli* halen en sık etken olsa da toplum kaynaklı ÜSE'ye göre daha düşük olarak %50'nin altında görülür (28). ABD'de yapılan bir çalışmada *Klebsiella spp*. ve diğer nadir görülen patojenlerin arttığı görülmüştür (29). GPIU çalışmasında üroloji servisinde yatan hastalarda etkenlerin sıklığı incelendiğinde UPEC %39.7, *Enterococcus spp*. %11,5, *Klebsiella spp*. %11,1, *P.aeruginosa* %10,8, *Proteus spp*. %5.7, *Enterobacter spp*. %5.3, *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) %3.1 olarak saptanmıştır (23).

Birçok çalışmada trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMX) ve diğer birinci basamak ajanlara karşı direnç oranlarının arttığı gösterilmiştir. Ancak toplum kaynaklı ÜSE'de genellikle komplike ve tekrar eden enfeksiyonlarda idrar kültürü alındığından veriler direnç oranlarını yüksek gösteriyor olabilir (16).

Ampisilin direnci tüm dünyada üropatojenler arasında %33-80 arasında değişmektedir. Komplike olmayan ÜSE tedavisinde ilk seçeneklerden olan TMP-SMX'e karşı direnç ise %9'dan 61'e kadar değişebilmektedir (16, 20). Dünya genelindeki 2009-2014 arası Gram negatif üropatojen direnç çalışmalarının toplamında, coğrafi bölgelere göre florokinolon direnci %10-80, 3.kuşak sefalosporin direnci %10-70, karbapenem direnci %5-35 arasında değişmektedir (30).

İtalya'da ayaktan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada test edilen kinolonların UPEC'e karşı eşit derecede aktif olduğu (siprofloksasin %76.6, levofloksasin %77.1) ve amoksisilin/klavulanat (AMK) etkinliğinin (%77.5) kinolonlar ile benzer olduğu sonucuna varıldı. *E.coli*'nin gentamisin, seftriakson ve sefazolin duyarlılığı %84.3-91 arasında değişirken, piperasilin/tazobaktam (TZP), amikasin, meropenem ve imipenem duyarlılığı daha yüksekti (%95.4- 100) (25).

İstanbul'da yapılan ve laboratuvar verilerine dayanan bir çalışmada 2017-2021 arasında 19303 poliklinik hastasının idrar kültürü sonucunda *E.coli* için fosfomisine %6.4, ampisiline %63, AMK'ye %38, TMP-SMX'e %32.9, seftriaksona %33.1, siprofloksasine %33.1, meropeneme %0.1 oranında direnç saptanmıştı (31).

Hastane kaynaklı ÜSE'lerin incelendiği GPIU çalışmasına göre 2003-2010 arasında üroloji servislerinde direnç oranlarında artış olmamıştı. Ancak yine de diğer kliniklere göre direnç oranları yüksekti. Asya'da Avrupa'ya göre daha yüksek direnç oranları görülürken, Avrupa'da ise Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde kuzey ülkelere göre direnç daha yüksekti. Kinolonlara ve ikinci kuşak sefalosporinlere karşı direnç %50'ye varmaktaydı (23). Kinolonlara karşı %35-57 arasında değişen yüksek direnç oranları son yıllarda yaygın olarak kullanılmalarıyla ilişkilendirilmiştir (28).

Son dönemde GSBL üreten bakterilerin artışı bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. İspanya'da yapılan bir çalışmaya göre 2015'te üroloji bölümünde hastane kaynaklı ÜSE'ye sebep olan, GSBL üreten bakteri oranı %26.4 saptanmıştır (32). İleri yaş, erkek cinsiyet, DM, üriner veya nazogastrik sonda, daha önce bakım evlerine yatış ve önceki idrar yolu enfeksiyonları GSBL üreten bakteri izolasyonu için risk faktörleridir (28). Bir çalışmada 2003-2017 arasında ürosepsis tanılı hastalarda antimikrobiyal direncin, sepsisi olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (33).

Klebsiella spp.'nin neden olduğu enfeksiyonlarda, temel ayırıcı özellik *E. coli* izolatlarına göre daha yüksek direnç oranları görülmesidir. *P. aeruginosa*, TZP'ye %36, karbapenemlere %30 ve kinolonlara %55 olmak üzere yüksek oranlarda direnç göstermektedir (28).

Gram negatif basillerin duyarlılığını inceleyen global sürveyans çalışması SMART programının parçası olan SMART Türkiye çalışmasında 2011-2012 arasında toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı ÜSE'ler incelendiğinde *E. coli* için GSBL üretimi hastane kaynaklı ÜSE'de toplum kaynaklı ÜSE'ye göre daha yüksek iken (%50.5-38.2), *K.pneumonia* için benzer bulunmuştur (%44.3-41.7). Amikasinin hem hastane kaynaklı hem de toplum kaynaklı ÜSE'lerde; ertapenem, imipenem ve sefoksitin ise yalnızca toplum kaynaklı ÜSE'lerde Gram negatif patojenlerin %90'ına karşı etkili olduğu saptanmıştır. Çalışmada toplum kaynaklı ÜSE'lerde karbapenemaz direnci görülmezken, hastane kaynaklı ÜSE'lerde, büyük çoğunluğu

K.pneumonia'da olmak üzere %5.3 oranında saptanmıştır. Sonuç olarak Türkiye'de kinolonlara, ampisilin sulbaktama ve sefalosporinlere karşı duyarlılık düşüktür. *E. coli* ve *K. pneumoniae*'lardaki yüksek GSBL oranları da dikkate alındığında, özellikle hastane kaynaklı ÜSE'lerde, ampirik tedavi seçenekleri oldukça kısıtlanmaktadır (34).

2.3. PATOGENEZ

ÜSE'lerin gelişmesinde en sık ve en önemli yol asendan yoldur. Çok daha nadir olarak hematojen yol veya komşuluk yolu ile de ÜSE gelişmesi mümkündür (35). Periüretal, perineal ve perirektal bölgeyi kolonize eden bakteriler hem kadın hem de erkeklerde üretral meatus aracılığıyla üriner yolağa girer. Medikal müdahaleler veya günlük aktiviteler sırasında yapılan ürogenital manipülasyonlar bakterilerin üretraya ilerlemesinin önemli sebepleridir. Ancak bu bakteriler çoğunlukla miksiyon sırasında yıkanmayla mekanik olarak üriner yoldan uzaklaştırılırlar (2, 20, 36). Bakteriler üretraya girip çoğalsa bile bakteriyel kolonizasyon nadiren semptomatik ÜSE ile sonuçlanır. Asemptomatik kolonizasyonun gerilemesi veya semptomatik ÜSE'ye ilerlemesi ve enfeksiyonun şiddeti, konağa ve üropatojene ait özellikler arasındaki dengeye bağlıdır (2, 20).

2.3.1. Bakteriye Ait Faktörler

Tüm yaş gruplarında ve klinik kategorilerde en sık etken *E. coli* olduğundan ÜSE patogenezi genellikle *E.coli* üzerinden açıklanmaktadır. Bazı ekstraintestinal *E.coli* türlerinin üriner sistemi invaze etme yeteneğini artıran virülans faktörleri bulunur ve bu türler UPEC olarak adlandırılır. Bakterinin, virülans faktörleri ve idrarın elverişsiz ortamında hayatta kalmasını, konak savunma mekanizmalarından kaçmasını sağlayan özellikler patogeneizde rol oynar (2, 37).

Bakterilerin ürogenital mukoza epiteline tutunmasını sağlayan fimbrial ve nonfimbrial adhezyon faktörleri bulunur. Ayrıca hareketi sağlayarak besin yarışında bakterileri öne geçiren ve üst üriner sisteme disseminasyonu kolaylaştıran flagella da ÜSE patogenezinde önemli faktörlerdendir (2, 38, 39).

İdrar, bakteri için hayati öneme sahip bazı enzimlerin kofaktörü olan demir ve diğer metallere fakir bir ortamdır. Etkin demir edinme mekanizması olan aerobaktin gibi sideroforlar bakterinin bu ortamda hayatta kalmasını sağlar. UPEC

ayrıca, hemolizin ve sitotoksik nekrotizan faktör gibi toksinler üreterek konağın doku ve defans hücrelerini parçalar. Böylece hem invazyonu kolaylaştırır hem de besin molekülleri açığa çıkar (2, 35, 40).

Gram negatiflerin dış membranında bulunan lipopolisakkaritler ise konak immün yanıtını güçlü şekilde uyararak sepsis gelişmesinde rol oynar. Konak savunmasını inaktive eden enterobaktin gibi moleküllerin sentezi, nötrofil migrasyonu ile reaktif oksijen türlerinin üretiminin baskılanması ve hızlı antijen değişiklikleri ise bakterinin immün sistemden kaçışını kolaylaştıran faktörlerdir (35, 37, 40).

Bir diğer virülans faktörü ise biyofilm oluşumudur. Biyofilm, polimerik matriks adheranları içindeki mikroorganizma topluluğudur. Biyofilm oluşumundaki moleküller her mikroorganizma için farklılık gösterir. Bakterilerin immün sistem, antimikrobialer ve diğer stres faktörlerinden korunmasını sağlar. Bu sayede bakteriüri persiste edebilir veya rekürren enfeksiyonlara neden olabilir. Özellikle üriner kateter, taş veya obstrüktif üropati gibi risk faktörleri varlığında biyofilm oluşumu kolaylaştırır. Düşük virülanslı *P.aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* gibi bakteriler biyofilm oluşumu sayesinde şiddetli enfeksiyonlara sebep olabilir (2, 26).

Tutunma sonrasında UPEC, epitel hücrelere internalize olabilir. İntraselüler ortamda çoğalarak biyofilm benzeri intraselüler bakteriyel komüniteleri oluşturur ve buradan yeniden mesane lümenine çıkabilir (26, 40). Bu intraselüler rezervuar antibiyotik tedavisine rağmen uzun süre sessiz kalıp daha sonra rekürren enfeksiyonlara sebep olabilir (41).

ASB'ye neden olan *E.coli* türlerinde birçok virülans geninin eksik olduğu saptanmıştır (35).

2.3.2. Konağa Ait Faktörler

Bakteriyel invazyona karşı konak savunması temelde, tek yönlü idrar akışı ile fiziksel yıkama, epitel hücrelerinin bariyer fonksiyonu, bakteri adhezyonunu önleyen lokal proteinler ve doğal immün sistemden oluşur (35, 42).

Kolonizasyon sonrası bakteriler ürogenital mukoza epiteline Tip 1 ve P fimbrialar ile tutunur. Ürotelyal hücrelerde "Toll-like reseptörler" (TLR) aracılığıyla transmembran sinyalizasyon başlar. TLR-2, 4 ve 11 ÜSE ile ilişkili bulunmuştur (42). Aktive ürotelyal hücrelerde IL-6, IL-8 gibi sitokin ve kemokinler salgınır. IL-8

nötrofillerde CXCR1 ve CXCR2 kemokin reseptörlerine tutunarak enfeksiyon odağına nötrofil migrasyonunu başlatır ve bakteri eliminasyonu sağlanır. Çeşitli gen polimorfizmleri nedeni ile CXCR1 ve 2 ekspresyonunun azalması rekürren İYE ile ilişkili bulunmuştur. Lokal ve sistemik immün yanıtı bozulmuş kişilerde üropatojenlerin klirensi de azalmıştır (2, 35, 37, 38).

Ürotelyum Tomm-Horsfall proteini (THP) (üromodulin) ve üroplakin gibi koruyucu proteinler üretir. THP bakterinin fimbrialarına bağlanarak epitele tutunmasını ve kolonizasyonunu önler. THP aynı zamanda dentritik hücre maturasyonunu indükleyerek proinflamatuvar rol oynayabilir (41, 42).

Ürogenital ve intestinal mikrobiyota özellikle kadınlarda patogeneizde önemli rol oynar. Vajinal florada bulunan laktobasillerin koruyucu rolü bulunur. Laktobasiller vajinal pH'ı düşürür. Bakteriyosin, sürfaktan ve hidrojen peroksit gibi antimikrobiyaller üretirler. Özellikle hidrojen peroksitin etkisi vajinal bölgede bulunan klorit ve miyeloperoksidaz ile birleşerek yaklaşık 10 kat artar. Ayrıca ürotelyal hücrelere tutunmada *E.coli* ile yarışır. Çeşitli nedenlerle laktobasil sayısı azalan kadınlarda vajinal ve periüretal enterobakteri kolonizasyonu artar. Postmenopozal dönemde östrojenin azalması, spermidler ve antibiyotik kullanımı laktobasillerin azalmasına neden olur (35, 37, 43).

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

ÜSE'ler için risk faktörleri davranışsal, anatomik veya genetik kaynaklı olabilir. İncelenen popülasyon ve ÜSE kategorisine göre risk faktörlerinin sıklığı farklılık gösterir. ÜSE için gebelik gibi geçici predispozan faktörler olabileceği gibi, modifiye edilebilir riskler veya kalıcı risk faktörleri bulunabilir. Tüm bu durumlarda ÜSE'yi önlemeye yönelik farklı yaklaşımlar gerekecektir.

Toplum kaynaklı ÜSE'de temel risk faktörleri ileri yaş, kadın cinsiyeti, cinsel aktivite, kondom, diyafram ve spermid kullanımı, obezite, diabetes mellitus, daha önce ÜSE geçirmiş olmak, kronik kateterizasyon, konjenital veya edinilmiş üriner anormalliklerdir (18, 44-46).

Hem genç hem de postmenopozal kadınlarda son 48 saatteki cinsel ilişkinin, akut semptomatik ÜSE için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Yakın tarihli bir çalışmada, genç kadınlarda cinsel ilişki sıklığı, semptomatik ÜSE oranında

artış ile ilişkilendirilmiştir (47, 48). Hidrasyon durumu, temizleme alışkanlıkları, postkoital miksiyonun olmaması gibi olası davranışsal risk faktörlerinin ÜSE ile ilişkili olduğu kesin olarak gösterilememiştir (46, 49).

Diyabetik kadın hastalarda rekürren ÜSE riskinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (50). Diyabetik hastalarda bakteriyemi, uzun hastane yatışı gibi komplikasyonlar daha sık gelişmektedir (51). Genellikle daha uzun süre tedavi verilmesine rağmen diyabetik olmayanlara göre daha çok rekürrens yaşanmaktadır (52). Artmış ÜSE riski; glukozüri nedeni ile nötrofil fonksiyonunun bozulması ve bakteri adheransının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca diyabetik nöropatiye bağlı gelişen mesane disfonksiyonu da ÜSE riskini artırmaktadır (2).

Kronik böbrek hastalığı antibiyotik tedavisinin etkinliğini azaltır. Bunun sebebi idrarın antibakteriyel özelliklerinin kaybı, üremiye bağlı immünsüpresyon, ürotelyal antimikrobisidallerin üretimini azaltması nedeniyle lokal konak yanıtının bozulması ve antimikrobiyal seviyesinin azalmasıdır. Renal nakilli hastalarda ise ÜSE daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Transplante böbrekte akut piyelonefritin renal fonksiyon kaybı için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (2).

Üriner inkontinans, anterior vajinal prolapsus ve artmış postmiksiyonel rezidü idrar gibi fonksiyonel ve anatomik bozukluklar komplike ÜSE için önemli risk faktörleridir. Yüksek intravezikal basınç veya vezikoüreteral reflü de bakterilerin üretere veya renal pelvise çıkışını kolaylaştırarak üst ÜSE riskini artırır. Vezikoüreteral reflüye sekonder tekrarlayan piyelonefrit böbrek parankiminde uzun süreli hasara neden olarak renal yetmezliğe sebep olabilir (2, 53).

ÜSE veya başka bir enfeksiyon için antimikrobiyal kullanmış olmak mikrobiyal florayı etkileyerek ÜSE için risk oluşturur (37). Daha önce semptomatik ÜSE geçirmiş olmak ise tekrar iye geçirme riskini 4-7 kat artırır (54).

Sağlık bakımı ilişkili ÜSE’de ise en önemli risk faktörü üriner kateterlerdir. ABD’de her yıl yaklaşık bir milyon olguya sebep olur. Kateterizasyon süresi en önemli risk faktörüdür ve günlük %3-7 riske sebep olur (55). Kateterin tipi ise risk oranını çok az değiştirir. Randomize kontrollü bir çalışmada, antimikrobiyal emdirilmiş, antiseptik kaplı ve standart politetrafloroetilen kaplı kateterleri olan

hastalar altı hafta boyunca ÜSE açısından takip edilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (56).

Endoürolojik cerrahi üroloji hastalarının %54'ünde uygulanmakta olup bu hastalarda gelişen sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların %95.2'sini ÜSE oluşturmaktadır. Endoskopik cerrahi sonrasında ASB sıklığı %60'lara kadar ulaşabilmektedir. Transüretral prostat rezeksiyonu sonrasında ÜSE insidansı %2-6 arasında değişmektedir (57). Üst üriner sistem enstrümantasyonu sonrası enfeksiyon gelişme riski %3.8 olarak saptanmıştır. Cerrahi öncesinde bakteriüri varlığı, hidronefroz ve kateter varlığı bu riski artırmaktadır. Duple J stent ve nefrostomi gibi üst üriner kateterlerde ÜSE riski ile birlikte GSBL üreten ve çoklu ilaca dirençli (ÇİD) mikroorganizma riski de yüksektir (28). Bir çalışmada üreteral stentlerin %44-68'inin çekilmeden önce kolonize olduğu tespit edilmiştir (58).

Obstrükte üriner yolak ÜSE için ciddi risk oluşturur. Enfekte taşlar bakteriyel kolonizasyon ve biyofilm oluşumunu kolaylaştıracağı gibi normal idrar akışının bozulmasıyla üriner staz da bakteriyel adheransı kolaylaştırır. Obstrükte piyelonefrit geliştiğinde acil dekompresyon gerekir. Enfekte renal taşlar, bakteriyemi ve sepsis gibi ciddi morbiditeler için risk oluşturur (2, 37).

Çalışmalarda tanımlanan diğer risk faktörleri uzamış hastane yatışı, kadın cinsiyet, altta yatan nörolojik hastalıklar, hareket kısıtlılığı ve altta yatan komorbiditelerdir. Hastanın karakteristik özellikleri dışında, sağlık merkezinin şartları ve kaynakları da sağlık bakımı ilişkili ÜSE'de önemlidir. Yetersiz hijyenik koşullar ve ekipmanlar, prosedürlere uyulmaması, personel eksikliği ÜSE için risk oluşturur (18).

Yaşlı hastalarda risk faktörleri genç popülasyona göre farklılık gösterebilir. ÜSE gelişme riskini artıran faktörler arasında, yaş ile ilişkili olarak immün fonksiyonlarda değişiklik, nazokomiyal patojenlere maruziyetin artmış olması ve komorbidite sayısının çok daha yüksek olması gösterilebilir. Özellikle bakımevinde kalan hastalarda kalıcı üriner kateter sıklığı da daha yüksektir (54). Seksen beş yaş üzeri hastalarda vertebral kırıklar, inkontinans, inflamatuvar romatolojik hastalıklar ve demans ÜSE için risk oluşturur. Seksen beş yaş üzeri hastalarda ÜSE'nin en güçlü prediktörü şiddetli kognitif bozukluk, günlük aktiviteleri yerine getirememek ve

üriner inkontinanstır (15). Yaşlılık ile birlikte, mesanenin kontraktilitesi ve kapasitesi azalır ve rezidü idrar miktarı artar. Bu durum doğrudan ÜSE için risk oluşturur (53).

2.5. SINIFLANDIRMA

ÜSE tutulan bölgeye, konağın karakteristik özelliklerine ve risk faktörlerine göre sınıflandırılır. Yaygın olarak ABD Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease and Control-CDC)'nin "Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar sürveyans rehberi" ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America-IDSA)'nin "ÜSE tedavisinde yeni anti-enfektif ilaçların değerlendirilmesi rehberi" kullanılmaktadır (59). Avrupa Üroloji Derneği, her iki rehber de farklı amaçlarla hazırlandığından kategorilerin oldukça heterojen hasta gruplarını barındırdığını ve klinik karar verme süreçlerini kompleks hale getirdiğini öne sürmüştür. Bu nedenle malignite sınıflamalarına benzeyen, risk faktörleri, klinik tablo ve tedavi seçeneklerini de barındıran, yeni bir derecelendirmeli sınıflama sistemi önermiştir. Ancak bu sistemin yaygın kullanılması için henüz klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (60).

2.5.1. Asemptomatik Bakteriüri (ASB)

ÜSE'ye atfedilen semptom ve bulgular olmadan, piyüri varlığına bağlı olmaksızın, idrar kültüründe bir ya da daha fazla bakteri türünün belirli bir kantitatif sayının üzerinde ($\geq 10^5$ koloni oluşturan birim (kob)/mL veya $\geq 10^8$ kob/L) üremesidir (8).

2.5.2. Akut Sistit

Mesane veya üretranın yüzeysel mukozasının mikrobiyal invazyonuna bağlı inflamatuvar yanıt gelişmesidir. Orta akım idrar kültüründe bakteriüri saptanır. Hastaların üçte birinde $< 10^5$ kob/ml üreme saptanabilir (59). Dizüri, sık idrara çıkma, sıkışıklık hissi ile karakterizedir (61).

2.5.3. Akut Piyelonefrit

Böbreğin mikrobiyal invazyonuna bağlı inflamatuvar yanıt gelişmesidir. Ateş, üşüme, titreme, yan ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti (KVAH), bulantı, kusma gibi semptomlarla ilişkilidir. Alt üriner sistem ilişkili, dizüri gibi semptomlar eşlik edebilir (59).

2.5.4. Akut Komplike Olmayan ÜSE

Bilinen renal veya ürolojik disfonksiyonu olmayan ancak dizüri, sık idrara çıkma ve sıkışıklık hissi gibi semptomları olan hasta grubunu tanımlar. Sıklıkla genç, sağlıklı, gebe olmayan kadın hastalardan oluşur (6, 59, 61).

2.5.5. Akut Komplike ÜSE

Üriner yolda fonksiyonel, anatomik anomaliler bulunan veya kateterize hastalarda meydana gelen ÜSE'leri tanımlar. Lokal üriner semptomlarla ilişkili olabilir veya olmayabilir. Yaşlı kadın hastalarda ve erkeklerde görülen ÜSE'ler genellikle komplikedir. Komplike enfeksiyonlar *E.coli* dışındaki ve daha dirençli bakteriyel türlerden kaynaklanma eğilimindedir. Üriner sistemin enstrümantasyonu ile yakın ilişkilidir ve tedavisi zordur (59, 62).

2.5.6. Kateter İlişkili ÜSE (Kİ-ÜSE)

Başka bir enfeksiyon odağının olmadığı, kalıcı üretral kateter, suprapubik kateter veya aralıklı kateterizasyonu olan hastalarda ÜSE semptom ve bulgularının bulunması, beraberinde kateterden alınan idrarda veya üretral, suprapubik, kondom kateteri son 48 saatte çekilen hastanın orta akım idrarında $\geq 10^3$ kob/mL tek bakteri türünün üremesidir (7).

Kİ-ÜSE ile uyumlu semptom ve bulgular; yeni başlayan veya kötüleşen ateş, titreme, mental durum değişikliği, halsizlik, başka sebepten kaynaklanmayan letarji, yan ağrısı, KVAH, akut hematüri, pelvik rahatsızlık ve kateteri çıkartılanlarda dizüri, sıkışıklık hissi, sık idrara çıkma ve suprapubik hassasiyet (SPH) olmasıdır. Spinal kord yaralanması olan hastalarda artmış spastisite, otonomik disrefleksi veya huzursuzluk hissi de Kİ-ÜSE ile uyumludur (7).

2.5.7. Rekürren ÜSE

Komplike veya komplike olmayan ÜSE'nin son altı ayda en az iki kez veya son bir yılda en az üç kez tekrarlamasıdır (63).

2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER

ASB oldukça sık görüldüğünden, klinik semptom ve bulguların ÜSE tanısında önemli bir yeri vardır. Alt ve üst üriner sisteme ait farklı klinik semptomlar görülebileceği gibi, hastanın ileri yaşına, komorbiditelerine ve komplike edici bazı faktörlere göre klinik tablo değişebilir.

Sistitte idrar semptomları mesane ile sınırlıdır. Dizüri, sık idrara çıkma ve sıkışıklık hissi en sık görülen semptomlardır. Suprapubik ağrı ve hematüri eşlik edebilir. Yaşlılar, menopoz sonrası kadınlar ve çocuklar halsizlik, noktüri, idrar kaçırmaya veya kötü kokulu idrar şikayeti ile başvurabilir. Sistitte ateş nadirdir ve genellikle komplike ÜSE ile ilişkilidir. Dizüri aynı zamanda üretrit ve vajinit tablosunda da görülebilir. Sık idrara çıkma ve hematüri gibi bulguların eşlik etmesi, semptomların şiddetli ve ani başlangıçlı olması, vajinal akıntının eşlik etmemesi sistiti düşündürür (15, 64, 65). Sistit aynı zamanda kadınların çoğunda kendini iyi hissetmemeye ve fiziksel aktivitede kısıtlanmaya neden olur. Tedavi verilen hastalarda semptomların süresi ortalama sık idrara çıkma için 3.46 gün, hematüri için 1.88 gün, sıkışıklık hissi için 3.6 gündür. Tedavi edilmediğinde semptomlar şiddetlenebilir ve beş güne kadar sürebilir. Ancak tedavi edilmese bile semptomlar genellikle kendiliğinden geriler. Şiddetli hastalığa ilerlemesi nadirdir (66).

Akut piyelonefritin tipik göstergeleri, ateş, üşüme, titreme, yan ağrısı, KVAH, bulantı, kusma, konfüzyon veya deliryumdur. Alt ÜSE bulguları eşlik edebilir veya etmeyebilir. Böbrek fonksiyonları normal olabilir ancak böbrek hasarı ilerlerse renal yetmezliğin klinik bulguları eşlik edebilir. Sistit ve piyelonefrit sıklığının dağılımı yaş ve cinsiyete göre benzerdir ancak piyelonefrit sistitten çok daha nadir görülür (15, 67).

Ciddi komplike ÜSE, ürosepsis ve hatta septik şok tablosu ile gelebilir. Sepsisin şiddeti konağın yanıtına bağlıdır. Üroseptik şok gelişiminin en sık sebebi üriner obstrüksiyondur. Ürolojik girişimler sonrasında ise hastaların %17'sinde ürosepsis geliştiği bildirilmiştir (68, 69).

Bazı ciddi komplike edici komorbiditesi olan hastalar atipik semptomlarla başvurabilir. Yaşlılarda deliryum gibi tablolara sebep olabilir. Hastalar akut batını taklit eden semptomlar gösterebilir veya diyabetik hastalarda diyabetik ketoasidoz tetiklenebilir (68). Nörolojik hastalığı olan hastaların değerlendirilmesi ise oldukça zorlaşabilir. Omurilik yaralanması olan hastalar artmış mesane ve bacak spazmları, otonomik disrefleksi gibi semptomlarla başvurabilirken multipl skleroz hastaları artan yorgunluk ve nörolojik fonksiyonda bozulma yaşayabilirler. Bu hastalarda genelde her ÜSE atağında benzer şikayetler görülür. Bulanık veya kötü kokulu idrar genellikle hastalar ve bakıcılar tarafından idrar yolu enfeksiyonu olarak yorumlanır.

Ancak bu durum bakteriüri olsa bile semptomatik enfeksiyon için tanısız değildir (70).

Yaşlı hastalar ve bakımevi hastaları gibi kronik şikayetleri olan veya iletişim kurulamayan hastalarda semptomatik enfeksiyon tanısı konulması oldukça güçtür. Yaş ile birlikte ASB sıklığı da artar. Genel popülasyonda insidansı %3.5 iken 70 yaş üzerinde %18'e yükselir. Ayrıca yaşlı hastalarda, sık idrara çıkma, inkontinans, kronik dizüri gibi üriner semptomlar ve halsizlik, iştahsızlık gibi spesifik olmayan semptomlar bakteriüri olmadan da sıkça görülebilir. Bu nedenle semptomatik ÜSE tanısı zorlaşır. Semptomların süresi, zamanlaması ve şiddeti, akut enfeksiyonun kronik şikayetlerden ayrımı için yaşlı hastalarda ayrıca önem taşır (71).

2.7. TANI

ÜSE toplumda en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biri olmasına rağmen tanısında ciddi kafa karışıklıklarına sebep olabilen bir enfeksiyondur. ASB sıklığının yüksek olması ve sık idrara çıkma, dizüri ve sıkışıklık hissi gibi semptomların sadece ÜSE'den kaynaklanmaması tanıyı zorlaştırır. Üriner şikayetler ile başvuran kadınların yaklaşık %20'sinde idrar kültürü negatif saptanmaktadır (20). Bu durum önemli sayıda yanlış teşhise ve uygunsuz antibiyotik reçete edilmesine neden olmaktadır.

ÜSE tanısı üriner semptomu olan hastada, öykü, fizik muayene, idrar tetkiki ve idrar kültürü kombine edilerek konur. ÜSE tanısına idrarın tek başına makroskopik görünümüne bakılarak karar verilmesi uygun değildir. İdrarın bulanık olması piyüri veya bakteriüri olduğu anlamına gelmez. Protein veya kalsiyum fosfat birikimi bulanıklaşmaya yol açabileceği gibi tamamen berrak bir idrar da enfekte olabilir (72).

İdrar çubuk testleri tanıda yardımcıdır ve uygulaması kolaydır. Nitrit, lökosit esteraz, hematüri, proteinüri ve pH çubuk testi ile değerlendirilebilir. Nitratları nitrite dönüştürmek için idrarda bakteri bulunması gerekir; bu dönüşüm 6 saat sürdüğü için sabah idrarı tercih edilir. Nitrit testinin özgüllüğü %90'dan fazladır. Ancak birçok bakteri nitratı nitrite dönüştüremez. Lökosit esteraz ise idrarda lökositlerin varlığını gösterir. İdrardaki bakterilere yanıt olarak lökositler lökosit esterazı serbest bırakır. Ancak başka inflamatuvar sebeplerle de yükselebilir. Lökosit esteraz testi ÜSE için

yalnızca %55 özgülüğe sahiptir (73). Normal idrar pH'ı genelde 5.5-7.5 arasında hafif asidiktir. İdrar pH'ının 8.5-9.0'un üzerinde olması *Proteus*, *Klebsiella*, *Ureaplasma urealyticum* gibi üre ayırıcı organizma varlığını düşündürür. Alkali idrar "enfeksiyon taşı" olarak da bilinen sitrövit taşlarının varlığını işaret ediyor olabilir. Negatif çubuk testleri tanıyı dışlamaz (72).

Mikroskopik idrar incelemesinde bakteri ve lökosit varlığı araştırılmalıdır. Enfekte olmayan idrarda Gram boyama ile mikroorganizma görülmez. İyi bir idrar örneğinde, lökosit sayısının >10 hücre/ml olması veya mikroskopik incelemede >5 hücre/hpf olması semptomatik hastada ÜSE için anlamlıdır (74). Bakteriyel enfeksiyon mesane epitelinde kanamaya yol açabilir. İdrarda hematüri saptanması ÜSE'nin vajinit ve üretritten ayrılmasında yardımcı olur (72).

Kaliteli temiz idrar örneği alınması ÜSE tanısında çok önemlidir. Uygun orta akım idrar örneği verilmesi için hasta ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Obez kadınların çoğu temiz idrar örneği vermekte zorlanır. İdrar tetkikinde epitel hücrelerinin görülmesi örneğin genital yüzeylere temas ettiğini gösterir. Hastanın uygun örnek veremeyeceği durumlarda üriner kateter ile örnek alınabilir. Kateterizasyonun kendisi ÜSE için risk oluşturduğundan bazı gerekli durumlar dışında tercih edilmez. Kültür için alınan idrar örneği bekletilmeden laboratuvara ulaştırılmalı veya buzdolabında saklanmalıdır. Beklemiş idrarda hızlıca çoğalan bakteriler nedeniyle bakteriüri şiddeti yanlış değerlendirilebilir (68, 72).

Komplike olmayan ÜSE genellikle idrar kültürü alınmadan tedavi edilmektedir. Ancak artan direnç oranları nedeni ile idrar kültürüne daha çok ihtiyaç duyulmaktadır. Rekürren ÜSE'de, erkek, diyabetik, immünsüpresif ve gebe hastalarda rutin olarak idrar kültürü alınmalıdır (72).

ÜSE tanısı üriner semptomlar ve idrar kültüründe anlamlı sayıda üropatojen üremesinin bir arada bulunmasıyla konur. Ancak idrar kültüründe üropatojen sayısı ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. En yaygın olarak üropatojen sayısının >10⁵kob/ml olması anlamlı bakteriüri olarak kabul edilmektedir. Bu sayının yüksek olması nedeniyle birçok enfeksiyonun atlandığı, bu nedenle 10² veya 10³kob/ml sınırının kullanılması gerektiği önerileri de mevcuttur (75).

ÜSE tanısı ile ilgili çalışmaların incelendiği bir derlemede, semptomların ve idrar çubuk testinin kombine edildiği çeşitli algoritmalarda duyarlılığın %65-82,

özgüllüğün ise %53-95 arasında değiştiği saptanmıştır (75). Komplike olmayan sistitlerde genellikle idrar kültürü alınmamaktadır. Tanı koymada tek başına semptomların duyarlılık ve özgüllüğü oldukça düşüktür. Basit sistitler tedavi edilmese bile genellikle kendini sınırlar. Tüm bunlar göz önüne alındığında özellikle komplike olmayan ÜSE’de aşırı tanı konulduğu ve gereksiz sayıda tedavi verildiği düşünülmüştür (20).

Sistemik semptomları olan ve septik hastalarda kan kültürü de tanıda yardımcıdır. Bakteriyemi saptanması, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi ve yönetimi açısından faydalı olduğu gibi idrar kültüründeki üremenin kontaminasyon olup olmadığının da doğrulanmasına yardımcı olur.

Öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri çoğunlukla yeterli olduğundan başlangıç tanısında radyolojinin yeri oldukça sınırlıdır. Obstrüktif patolojiler, perinefrik apse, hidronefroz, üriner retansiyon gibi komplike edici durumların düşünüldüğü hastalarda USG ve BT faydalı olabilir. Rekürren veya tedaviye yanıtız tüm ÜSE’ler görüntüleme ile değerlendirilmelidir (68).

Üriner kateterler takılı olduğu her gün bakteriüri riskini %5 artırırlar. Bir çalışmada bakteriürisi olan ve olmayan üriner kateterli hastalar arasında üriner semptomların sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadığı belirlenmiştir (76). Kateter ilişkili ÜSE olan hastalarda piyüri anlamlı olarak daha yüksektir. İdrarda piyüri saptanmasının bakteriüriyi tahmin etmede özgüllüğü yüksek olsa da (%90) duyarlılığı düşüktür (%37). Kateter ilişkili ÜSE; yeni başlayan ateş, mental durum değişikliği, halsizlik, belirli bir nedene bağlı olmaksızın letarji, yan ağrısı, KVAH, akut hematüri ve pelvik rahatsızlık gibi semptomların varlığında $>10^3$ kob/ml bir veya daha fazla bakteri türünün bulunmasıdır. Kateteri olan hastalarda ASB’nin taranması veya tedavi edilmesi önerilmemektedir (7).

2.8. TEDAVİ

ÜSE’de ampirik tedavi hastalığın şiddetine, dirençli patojen riskine ve spesifik konak faktörlerine bağlıdır. Lokal direnç verileri, önceki izolatların duyarlılığı, antibiyotik kullanım öyküsü, hastanın ilacı tolere edebilme durumu ve olası yan etkiler, ilaç etkileşimleri, ilacın erişilebilirliği ve maliyeti göz önünde bulundurularak seçilir (6, 68).

Akut komplike olmayan sistit tedavisinde, nitrofurantoin beş gün, TMP-SMX üç gün, fosfomisin trometamol tek doz, erişilebilen bölgelerde pivmesilinam 3-7 gün birinci seçenek olarak önerilmektedir. Üç günlük kinolon tedavisi oldukça etkin olmasına rağmen, kolletaral hasarın (dirençli organizmaların seçilimi ve yan etkiler) önlenmesi ve daha şiddetli enfeksiyonlar için kinolonların korunması amacıyla alternatif tedavi olarak önerilmektedir. AMK gibi betalaktam ajanlar 3-7 gün kullanılabilir. Yüksek direnç oranları nedeniyle ampisilin kullanılmamalıdır. TMP-SMX'in kullanılması lokal direnç oranları $> \%20$ ise önerilmemektedir (6). Komplike olmayan sistit tedavisi için başlanan antibiyotik idrar kültüründe üreyen organizmaya karşı aktif olmasa bile, hastanın şikayetleri geçtiyse genellikle tedavinin değiştirilmesine, uzatılmasına veya tekrar kültür alınmasına gerek yoktur (77).

Akut komplike olmayan piyelonefrit tedavisinde ise mutlaka idrar kültürü alınmalı ve ADT yapılmalıdır. Başlangıç ampirik tedavi sonuçlara göre düzenlenmelidir. Akut piyelonefritin ayaktan tedavisinde oral siprofloksasin yedi gün, levofloksasin beş gün, TMP-SMX 14 gün tercih edilebilir. Duyarlılığın bilinmediği durumlarda TMP-SMX kullanılması tercih edilmez (78). Oral beta laktam ajanların etkinliği piyelonefrit tedavisinde diğer ajanlara göre daha düşüktür ve olası kollateral hasar daha yüksektir. Oral beta laktam tercih edilecekse ilk dozun seftriakson gibi uzun etkili bir ajanla IV olarak uygulanması önerilir. Tedavi süresi 10-14 gün olarak önerilmektedir. Benzer şekilde patojenin TMP-SMX duyarlılığı bilinmiyorsa ve siprofloksasin için lokal direnç oranı $> \%10$ ise bu ajanlar tercih edildiğinde ilk doz uzun etkili bir ajanla IV olarak uygulanmalıdır. Yatarak tedavi gerektiren piyelonefritlerde ise IV ajanlar tercih edilmelidir. Başlangıçta paranteral tedavi alan hastalarda kliniğin ve oral sıvı alımının iyileşmesi halinde, oral antimikrobiyal tedaviye geçilebilir. Karbapenemler sadece ÇİD organizma varlığında kullanılmalıdır. Komplike olmayan ÜSE'de metisilin dirençli *S.aureus* oldukça nadir olduğundan ampirik tedavide kapsanması önerilmemektedir (6, 78).

Kİ-ÜSE düşünülen hastalarda, olası etkenlerin spektrumunun çok geniş olması ve direnç riskinin artması nedeniyle tedavi öncesinde mutlaka idrar kültürü alınmalıdır. Eğer kateter iki haftadan uzun süredir takılıysa ve endikasyonu devam ediyorsa, değiştirilerek yeni kateterden idrar kültürü alınmalıdır. Şikayetlerin hızla gerilemesi halinde yedi günlük tedavi yeterlidir. Tedavi yanıtı geciken hastalarda 10-

14 gün tedavi önerilmektedir. Şiddetli olmayan hastalıkta beş günlük levofloksasin tedavisi yeterli olabilir. Üst üriner sistem semptomu olmayan <65 yaş kadınlarda kateter çıkarıldıysa üç günlük tedavi yeterli olabilir (7, 78).

Komplike ÜSE'de antimikrobiyal tedavi ile birlikte altta yatan ürolojik patolojinin uygun şekilde yönetimi şarttır. AMK, TMP-SMX ve amoksisiline karşı yüksek direnç oranları göz önünde bulundurulduğunda piyelonefrit tedavisinde ampirik olarak kullanılmaları önerilmez. Özellikle üroloji hastalarında görülen yüksek direnç oranları sebebiyle ampirik tedavide kinolonlar tercih edilmez. Özellikle son altı ayda siprofloksasin kullanımı olanlarda tercih edilmemelidir. Sadece ciddi klinik tablosu olmayan ve başlangıçta oral tedavinin uygun görüldüğü veya betalaktam ile anafilaksi öyküsü bulunan hastalarda ampirik olarak kullanılabilir. Sistemik semptomları bulunan ve hastane yatışı gerektiren hastalar başlangıçta aminoglikozid, ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporin veya geniş spektrumlu penisilin gibi intravenöz antimikrobiyaller ile tedavi edilmelidir. Bu ajanlar arasındaki seçim lokal direnç verilerine göre yapılır ve ADT sonuçlarına göre düzenlenir (78).

GSBL üreten etkene bağlı piyelonefrit ve komplike ÜSE tedavisinde IDSA, etken duyarlı olsa bile TZP'den ziyade TMP-SMX, siprofloksasin, levofloksasin veya karbapenemlerin kullanılmasını önermektedir. Ancak bu öneriyle beraber, TZP kullanımıyla klinik başarısızlık riskinin düşük olduğunu destekleyen çalışmaları da göz önünde bulundurmak gerektiğini hatırlatmaktadır (77).

Komplike ÜSE'de genellikle 7- 14 günlük tedavi önerilir. Erkek hastalar için prostatit dışlanamadığında 14 gün tedavi önerilmektedir. Ancak süre altta yatan anomalinin düzeltilmesiyle yakından ilişkilidir. Hasta hemodinamik olarak stabil ve 48 saattir ateşsiz olduğunda yedi gün gibi kısa tedavi verilmesi düşünülebilir. Levofloksasinin 750 mg intravenöz olarak beş gün boyunca uygulanmasının, levofloksasinin 500 mg intravenöz başlanıp orale geçilerek uygulanan yedi veya 14 günlük tedavisinden kötü olmadığı saptanmıştır (78).

Birçok farklı enfeksiyonun tedavisinde daha kısa antibiyotik sürelerini destekleyen veriler giderek artmaktadır. Uzun tedavi süreleri ÇİD organizmaların oluşmasına, mikrobiyotanın bozulmasına ve *Clostridium difficile* enfeksiyonu gelişmesine yol açabilir. Aynı zamanda artmış ilaç yan etkisi, uzamış hastane yatışı

ve artmış maliyet ile ilişkilidir. Özellikle komplike ÜSE tedavisi için tedavi süresi ile ilgili öneriler net olmamakla birlikte, belirli hasta popülasyonlarında kısa ve uzun tedavi sürelerinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda klinik başarı yönünden fark görülmemiştir (10-13).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne, 1 Ocak 2019 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında ÜSE tanısı ile yatırılan hastaların kayıtları hastane bilgi sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelendi. Dahil etme kriterlerine uyan tüm hastalara ulaşılması hedeflendi. Etik onayı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (HNEAH-KAEK 2022/KK/172).

Ateş, üşüme, titreme, dizüri, sık idrara çıkma, sıkışıklık hissi, yan ağrısı, bulantı, kusma, SPH, KVAH gibi klinik özelliklerin bulunması, piyüri, $\geq 10^5$ kob/ml bakteriüri veya görüntüleme yöntemlerinde ÜSE lehine bulguların olması ile ÜSE tanısı konularak hastaneye yatırılan ≥ 18 yaş hastalardan verilerine erişilebilenler çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın yapıldığı tarihler arasındaki mükerrer yatışlar ayrı olarak ele alındı.

Başka bir sebeple hastaneye yatışı sonrasında takibinde ÜSE gelişen hastalar hariç tutuldu. ÜSE nedeni ile YBÜ'ye yatırılan hastalar ve <18 yaş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İki'den fazla etkenin ürettiği polimikrobiyal enfeksiyonlar dışlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, komorbiditeleri (demans, serebrovasküler hastalıklar, diğer nörolojik hastalıklar, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon, aritmi, DM, kronik renal yetmezlik (KRY), solunum yolu hastalıkları, karaciğer hastalıkları, hiperlipidemi, hipotiroidi, depresyon, psikiyatrik diğer hastalıklar, maligniteler, kemoterapi ve diğer immünsüpresif durumlar, renal transplantasyon, diğer hastalıklar), başvuru şikayetleri, muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri (tam kan, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, kan üre azotu (BUN), kreatinin, idrar analizi) ve görüntüleme sonuçları incelendi. Hastaneye yatış sebebi, yatış süresi, üriner enfeksiyon için olası risk faktörlerinin varlığı, son bir yılda geçirilmiş ÜSE öyküsü kaydedildi.

Olgular ASB, sistit, piyelonefrit olarak sınıflandırıldı. Komplike olup olmadığı, sepsis varlığı ve rekürrens durumu belirlendi. ÜSE semptom ve bulguları olmayan hastada $\geq 10^5$ kob/mL bakteriüri olması ASB; dizüri, sık idrara çıkma, sıkışıklık hissi gibi şikayetleri olan, sistemik semptom ve bulguları olmayan hastalar

sistit; ateş, üşüme, titreme, yan ağrısı, KVAH, bulantı, kusma gibi sistemik semptomların görüldüğü, akut faz reaktanlarında artış olan veya radyolojik görüntüleme de böbreğe ait inflamasyon bulguları olan hastalar piyelonefrit kabul edildi. Üriner yolakta fonksiyonel, anatomik anomaliler bulunan veya kateterize hastalarda meydana gelen ÜSE'ler komplike kabul edilirken, bilinen renal veya ürolojik disfonksiyonu olmayan hastalar komplike olmayan ÜSE olarak belirlendi. Son altı ayda en az ikinci kez veya son bir yılda en az üçüncü kez ÜSE geçiren hastalardaki enfeksiyonlar rekürren ÜSE olarak tanımlandı.

Hastaların yatışı öncesinde son 72 saat içinde veya yatışından itibaren 48 saat içinde alınan idrar kültürleri yatış kültürü olarak değerlendirildi. Kan kültürü alınan ve alternatif enfeksiyon odağı bulunmayan hastalarda üreyen muhtemel üropatojenler etken olarak kabul edildi. Kültürde üreyen etkenlerin tanımlaması ve antibiyogramları tam otomatize sistemler (VITEK2 Compact, bioMérieux- Fransa ve VITEK MS, bioMérieux, Fransa) kullanılarak yapılmış, ADT'ler Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) önerileri doğrultusunda yorumlanmıştı. Üreyen etkenlerin direnç durumları ayrıca ÇİD, yaygın ilaç direnci (YİD) ve tüm ilaçlara direnç (TİD) olarak sınıflandı. ÇİD, üç veya daha fazla antimikrobiyal kategoride en az bir ajana karşı kazanılmış direnç; YİD, iki veya daha az antimikrobiyal kategori dışında tüm kategorilerde en az bir ajana karşı direnç (bakteriyel izolatlar yalnızca bir veya iki antimikrobiyal kategoriye duyarlı) ve TİD, tüm antimikrobiyal kategorilerdeki tüm ajanlara karşı direnç olarak tanımlandı (79). GSBL üreten organizma varlığı seftriaksona karşı fenotipik direnç olarak kabul edildi.

Hastalara uygulanan tedavilerden ADT sonucuna göre duyarlı olan tedaviler uygun tedavi olarak tanımlandı. Toplam ve ADT'ye uygun tedavi süreleri belirlendi. ≤ 10 gün süren uygun tedaviler "kısa tedavi", >10 gün süren uygun tedaviler "uzun tedavi" olarak gruplandı. Tedavi altında hastanın ateş, dizüri gibi şikayetlerinin devam etmesi ve/veya akut faz yanıtının olmaması klinik yanıtsızlık olarak kabul edildi. Hastalardan uygun tedavi altında alınan ilk kontrol idrar kültürleri incelenerek mikrobiyolojik yanıt değerlendirildi. Yatış sırasında herhangi bir sebebe bağlı olarak yoğun bakıma nakil olma ve eksitus sıklığı kaydedildi. Hastaların bir yıl içinde tekrar ÜSE nedeniyle hastaneye başvurup başvurmadığı sistemden tarandı. Altmış gün

içinde tekrar başvuru erken tekrar başvuru (ETB), 60 gün sonrasındaki başvurular geç tekrar başvuru (GTB) olarak sınıflandırıldı. Hastaların tekrar başvurularındaki etkenler ve direnç profillerindeki değişim incelendi. Tekrar başvuru ve tedavi süresi arasındaki ilişki değerlendirildi. Tedavi başarısı incelenirken tedavisi tamamlanmadan kendi isteği ile ayrılan hastalar, takipte idrarda farklı bir etken üreyenler ve yeni farklı bir enfeksiyon gelişen hastalar değerlendirmeye alınmadı.

3.1. İSTATİSTİK ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Normallik testine uygun olmayan verilerde basıklık ve çarpıklık değerlerine bakılarak normal dağılım değerlendirildi. Hastaların grup içi ve alt gruplardaki dağılım oranları, sayısal verilerin ortanca, ortalama ve standart sapma değerleri incelendi. İki grup arası sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım verilerde bağımsız değişkenlerde t testi, normal dağılmayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Demografik ve klinik özelliklerin, ÜSE ile tekrar başvuru üzerindeki etkilerini incelemek üzere tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1 HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmanın yapıldığı 1 Ocak 2019 ve 31 Aralık 2021 tarihleri arasında dahil etme kriterlerine uyan 384 hastada gelişen 495 ÜSE atağı incelendi. Hastaların 307'sinin (%79.9) belirlenen tarihler arasında tek hastane yatışı olurken, 53'ü (%13.8) iki, 16'sı (%4.2) üç, altısı (%1.6) dört, ikisi ise (%0.5) beş defa yatırılmıştı.

Hastaların 264'ü (%53.3) erkekti ve ortalama yaş 65.57 ± 18.08 (19-99) idi.

Dört yüz on biri (%83) acil servisten, 84'ü (%17) poliklinikten olmak üzere, hastaların 206'sı (%41.6) iç hastalıkları, 179'u (%36.2) enfeksiyon hastalıkları, 84'ü (%17) üroloji, 25'i (5.1) nefroloji ve biri (%0.2) kadın hastalıkları ve doğum bölümlerine yatırılmıştı. Yatış süresinin ortanca değeri 14 (1-113) gündü.

Olguların 21'i (%4.2) ASB, 65'i (%13.1) sistit, 409'u (%82.7) piyelonefrit olarak tanımlanmıştı. Tüm olguların 396'sı (%80) komplike ÜSE, 190'ı (%38.4) ise rekürren ÜSE idi. Olgu tanımlarına göre yaş, cinsiyet, komplike olma durumu, rekürren olma durumu ve ortalama yatış süresi Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 1. Olgu tanımlarına göre hasta özellikleri, komplike ÜSE, rekürren ÜSE ve yatış süresinin dağılımı

	ASB	Sistit	Piyelonefrit	Toplam
Yaş \pm SS	56.58 \pm 19.54	64.31 \pm 19.98	66.24 \pm 17.59	65.57 \pm 18.08
Erkek cinsiyet n (%)	14 (%66.7)	32 (%49.2)	218 (%53.3)	264 (%53.3)
Komplike ÜSE n (%)	20 (%95.2)	46 (%70.8)	330 (%80.7)	396 (%80)
Rekürren ÜSE n (%)	8 (%38.1)	31 (%47.7)	151 (%36.9)	190 (%38.4)
Ortanca yatış süresi (gün)(min-maks)	11 (7-40)	11 (3-33)	14 (1-113)	14 (1-113)
Toplam n (%)	21 (%100)	65 (%100)	409 (%100)	495(%100)

ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, SS: Standart sapma, ASB: Aseptomatik bakteriüri, min:minimum, maks: maksimum

Dört yüz elli iki hastada (%91.3) en az bir kronik hastalık bulunuyordu. Hipertansiyon 252 (%50.7), DM 167 (%33.7), maligniteler 132 (%26.7) ve KRY 125 (%25.3) hastada bulunmaktaydı. Hastaların diğer kronik hastalıklarının dağılımı Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Olgu tanımlarına göre kronik hastalıkların dağılımı

	ASB		Sistit		Piyelonefrit		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ek hastalık	18	85.7	60	92.3	374	91.4	452	91.3
Demans	0	0	5	7.7	47	11.5	52	10.5
SVO	1	4.8	3	4.6	35	8.6	39	7.9
Nörolojik diğer hastalıklar	1	4.8	4	6.2	27	6.6	32	6.5
KAH	2	9.5	9	13.8	79	19.3	90	18.2
Kalp yetmezliği	2	9.5	5	7.7	46	11.2	53	10.7
Aritmi	0	0	1	1.5	15	3.2	16	3.2
Hipertansiyon	7	33.3	35	53.8	209	51.1	251	50.7
DM	5	23.8	16	24.6	146	35.7	167	33.7
KRY	2	9.5	22	33.8	101	24.7	125	25.3
KRH	3	14.3	9	13.8	42	10.3	54	10.9
Karaciğer hastalığı	0	0	1	1.5	8	2.2	9	1.8
Hiperlipidemi	2	9.5	3	4.6	15	3.2	20	4
Hipotiroidi	1	4.8	3	4.6	21	5.2	25	5.1
Psikiyatrik hastalıklar	1	4.8	2	3.1	12	3	15	3
Maligniteler	8	38.1	12	18.5	112	27.4	132	26.7
Kemoterapi	1	4.8	1	1.5	22	5.4	24	4.8
İmmünsüpresyon	0	0	1	1.5	10	2.4	11	2.2
Renal transplant	2	9.5	13	20	35	8.6	50	10.1
Diğer	2	9.5	7	10.8	37	9	46	9.3

SVO: Serebrovasküler olay, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diyabetes mellitus, KRY: Kronik renal yetmezlik, KRH: Kronik respiratuar hastalık, ASB: Asemptomatik bakteriüri

4.2 KLİNİK ÖZELLİKLER VE LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların geliş şikayetlerinin sıklığı incelendiğinde sistit tanılı hastalarda en sık şikayetler olan idrar yaparken yanma 41 (%63.1), genel durum bozukluğu dokuz (%13.8), idrar yapamama yedi (%10.8) hastada görülürken; piyelonefritli hastalarda ise ateş 206 (%50.4), idrar yaparken yanma 136 (%33.3), üşüme-titrete 133 (%32.5), bulantı 128 (%31.3) hastada görülmüştü (Tablo 3).

Fizik muayenede SPH, sistiti olan hastaların 24'ünde (%36.9), piyelonefritli olanların ise 110'unda (%26.9) saptanmıştı. Piyelonefritli hastaların 100'ünde (%24.4) KVAH mevcuttu.

Tablo 3. Olgu tanımlarına göre başvuru şikayetlerinin dağılımı

	Sistit		Piyelonefrit	
	n	%	n	%
İdrarda yanma	41	63.1	136	33.3
Kötü koku	-	-	10	2.4
İdrarda kan	1	1.5	16	3.9
Sık idrar	5	7.7	20	4.9
İdrar yapamama	7	10.8	24	5.9
Renk değişikliği	-	-	9	2.2
Ateş	-	-	206	50.4
Üşüme-titreme	6	9.2	133	32.5
Bulantı	6	9.2	128	31.3
Kusma	5	7.7	99	24.2
Genel durum bozukluğu	9	13.8	77	18.8
Halsizlik	6	9.2	69	16.9
Oral alımda azalma	6	9.2	69	16.9
Bilinç değişikliği	2	3.1	10	2.4
Bayılma	-	-	8	2
Karın ağrısı	6	9.2	35	8.6
Yan ağrısı	-	-	76	18.6
Toplam	65	100	409	100

Vital bulguları incelendiğinde sistiti olanlarda ortalama ateş: 36.4 ± 0.27 (36-37) $^{\circ}\text{C}$, nabız: 81 ± 12.87 (56-119) atım/dk, sistolik kan basıncı: 127 ± 19.55 (90-176) mm/Hg, diyastolik kan basıncı 75 ± 11.11 (54-106) mm/Hg saptanmıştı. Piyelonefriti olanlarda ise ortalama ateş: 36.8 ± 0.84 (35.6-41) $^{\circ}\text{C}$, nabız: 94 ± 17.54 (50-144) atım/dk, sistolik kan basıncı: 121 ± 25.47 (70-190) mm/Hg, diyastolik kan basıncı: 71 ± 13.49 (30-110) mm/Hg saptanmıştı.

Piyelonefritli hastaların yatış tetkiklerinde ortalama lökosit sayısı 13409 ± 6083 (1030-13409) / mm^3 , CRP 14.28 ± 8 (0.20-39.40) mg/dL, prokalsitonin 9.36 ± 29 (0.046-200) ng/mL ölçülmüştü. Hastaların yatışında yapılan laboratuvar tetkiklerinin sonuçları Tablo 4'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4. Olgu tanımlarına göre laboratuvar tetkik sonuçları

	Sistit		Piyelonefrit	
	Ortalama±SS	Minimum-maksimum	Ortalama±SS	Minimum-maksimum
Lökosit (/mm³)	7581±2899	1070 - 14770	13409±6083	1030 - 13409
Nötrofil (%)	67±12	20 - 85	81±11	8.90 - 98
Lenfosit (%)	23±9	6 - 51	11±8	1.3 - 64
Hemogloblin (g/dL)	11.3±2	7.8 - 15.8	11.3±2	5.1 - 22.3
Platelet(/mm³)	221328±63203	87000 - 398000	243360±108918	15000 - 738000
CRP (mg/dL)	3.12±4.8	0.20 - 16.20	14.28±8	0.20 - 39.40
Prokalsitonin(ng/mL)	0.26±0.6	0.02 - 3.14	9.36±29	0.046 - 200
Kreatinin (mg/dL)	1.5±1	0.35 - 6.68	1.9±1.7	0.36 - 10.7
BUN (mg/dL)	29±18	4 - 87	35±25	5 - 150

SS: Standart sapma, CRP: C-reaktif protein, BUN: kan üre nitrojeni

Hastaların yatışında alınan tam idrar tetkiki sonuçları incelendiğinde, ASB tanımlı hastalardan 11'inde (%52.4) proteinüri, altısında (%28.6) nitrit pozitifliği mevcuttu. Hastaların hiçbirinde idrarda glukoz, bilirubin ve keton saptanmamıştı. İdrar dansitesi ortalama 1012±5.25, pH 5.88±0.61, eritrosit sayısı 63±110.85 hücre/mm³, lökosit sayısı ise 332±965.04 hücre/mm³ idi.

Sistitli hastalarda glukozüri beş (%7.8), proteinüri 36 (%56.2), ketonüri 6 (%9.4), nitrit 14 (%31.9) hastada görülürken hiçbir hasta bilirubinüri yoktu. İdrar dansitesi ortalama 1014±5.97, pH 5.84±0.71, eritrosit sayısı 104±420.62 hücre/mm³, lökosit sayısı ise 399±641.20 hücre/mm³ idi.

Piyelonefritli hastalarda ise glukozüri 51 (%12.7), proteinüri 333 (%87.7), ketonüri 58 (%14.4), bilirubinüri üç (%0.7), nitrit 108 (%26.8) hastada görülmüştü. İdrar dansitesi ortalama 1016±8.23, pH 5.88±0.61, eritrosit sayısı 63±110.85 hücre/mm³, lökosit sayısı ise 517±895.11 hücre/mm³ idi.

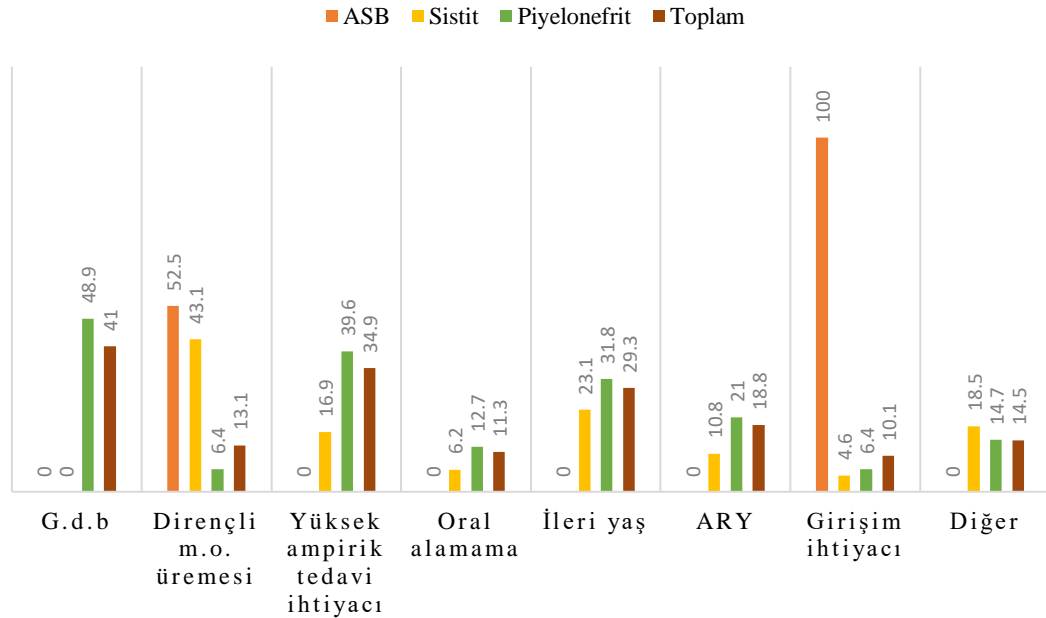
Olguların 378'inde (%76.4) görüntüleme yapılmıştı. İki yüz kırk birine (%48.7) ultrasonografi (USG) yapılırken 219'una (%44.2) bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmişti. USG'lerin 184'ünde (%76.3) ürolojik bir patoloji bulunurken, BT'lerin 178'inde (%81.3) patoloji görülmüştü (Tablo 5).

Tablo 5. Olgu tanımlarına göre görüntüleme sonuçlarının dağılımı

	ASB		Sistit		Piyelonefrit		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Görüntüleme	8	38.1	42	64.6	328	80.2	378	76.4
USG istemi	4	19	31	47.7	206	50.4	241	48.7
USG'de patoloji	4	100	23	74.2	157	76.2	184	76.3
BT istemi	3	14.3	19	29.2	197	48.2	219	44.2
BT'de patoloji	2	66.7	13	68.4	163	82.7	178	81.3
Ek görüntüleme	1	4.8	3	4.6	14	3.4	18	3.6
Toplam	21	100	65	100	409	100	495	100

USG: Ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, ASB: Asemptomatik bakterii

Hastaneye yatış sebepleri incelendiğinde, en sık sebep 203 hastanın (%41) genel durumun bozuk olmasıydı. Bunu daha geniş spektrumlu ampirik tedavi gereksinimi 173 (%34.9), ileri yaş 145 (%29.3), akut böbrek yetmezliği 93 (%18.8) hasta ile takip etmekteydi. ASB ve sistit tanımlı hastalarda en sık yatış sebebi sırasıyla 11 hasta (%52.4) ve 28 hasta (%43.2) ile dirençli üreme saptamasıyken, piyelonefritli hastalarda 200 hastada (%48.9) bulunan toksik görünümüdü (Şekil 1).

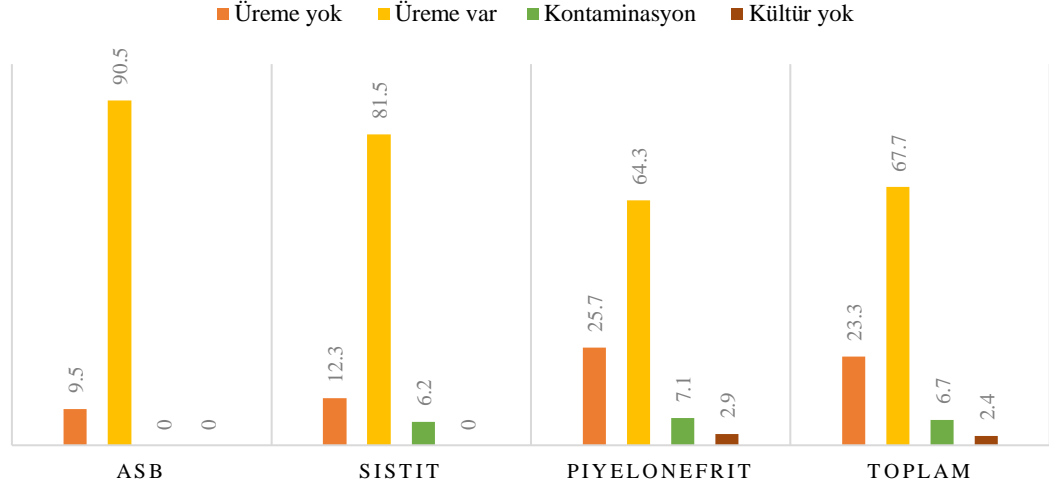


Şekil 1. Yatış sebeplerinin olgu tanımlarına göre sıklıkları

ASB:asemptomatik bakterii, ARY:akut renal yetmezlik, m.o:mikroorganizma, G.d.b:genel durum bozukluğu

4.3 ETKENLER VE DİRENÇ PROFİLLERİ

Olguların 483'ünde (%97.6) idrar kültürü alınmıştı. Üç yüz otuz beşinde (%67.7) üreme olurken, 33'ü (%6.7) kontaminasyon ile sonuçlanmış, 115'inde (%23.2) ise üreme olmamıştı (Şekil 2).

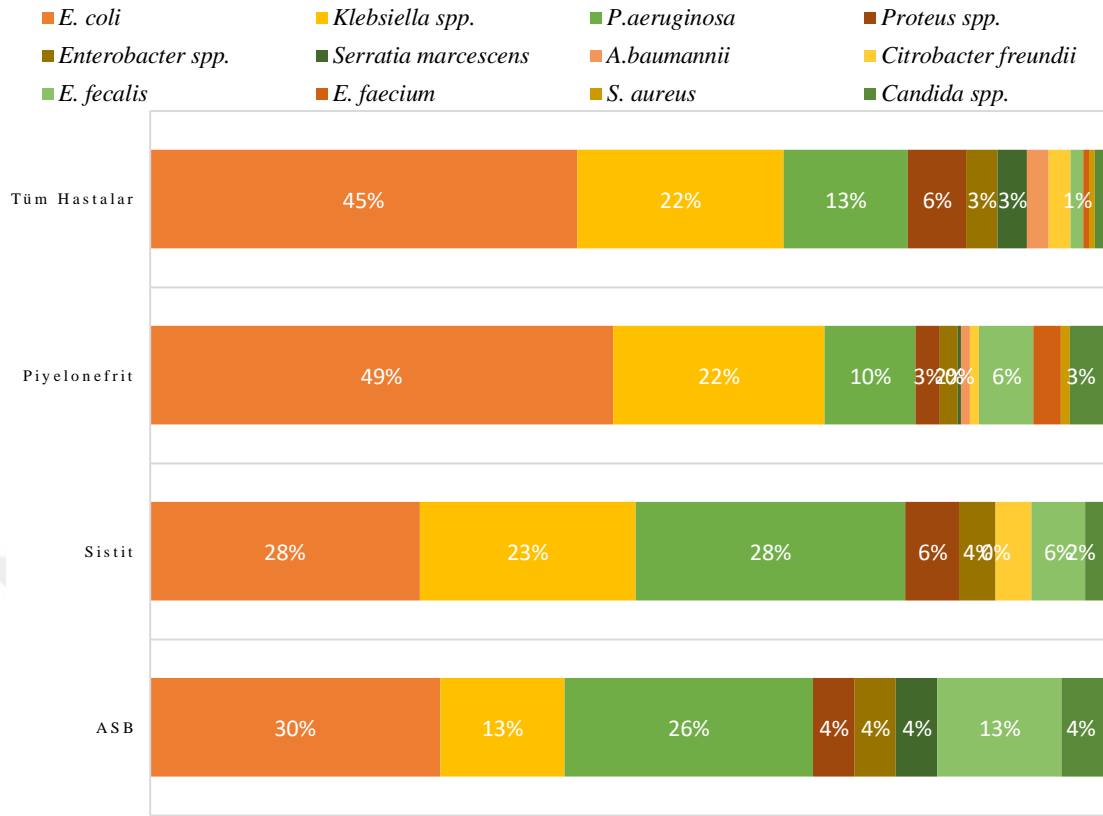


Şekil 2. Olgu tanımlarına göre idrar kültürü sonuçlarının dağılımı

ASB: asemptomatik bakteriüri

Tüm olguların 412'sinden (%83.2) kan kültürü alınmıştı. Piyelonefrit olgularının 370'inden (%90.5) kan kültürü alınmış ve kan kültürü alınanların 75'inde (%20.3) bakteriyemi saptanmıştı. Hem idrar kültürü hem kan kültürü alınan piyelonefritli 360 hastanın 14'ünde (%3.9) idrarda etken saptanamadığı halde kanda saptanmıştı. Ayrıca piyelonefrit olgularının 47'si (%11.5) sepsis tablosundaydı.

Tüm olguların 46'sında (%9.3) idrar kültüründe iki etken üremişti. Saptanan etkenlerin sıklık sırasına göre *E.coli* 175 (%44.8), *Klebsiella spp.* 85 (%21.7), *P.aeruginosa* 51 (%13), *Enterococcus faecalis* 24 (6.1), *Candida spp.* 13 (%3.3), *Proteus spp.* 12 (%3.1), *Enterobacter spp.* 9 (%2.3), *Enterococcus faecium* 9 (2.3), *Citrobacter spp.* 5 (%1.3), *Acinetobacter baumannii* 3 (%0.6), *Staphylococcus aureus* 3 (%0.6) olguda saptanmıştı. Olgu tanımları arasında etkenlerin görülme sıklığı açısından fark olup olmadığı incelendiğinde sadece *P. aeruginosa*'nın piyelonefritte anlamlı olarak daha az görüldüğü tespit edildi ($p<0.01$) (Şekil 3).



Şekil 3. Etkenlerin sıklığının olgu tanımlarına göre dağılımı

ASB: asemptomatik bakteriüri

Saptanan etkenlerin antibiyotik dirençleri incelendiğinde *E.coli* için ampisilin direnci 137 (%78.3), seftriakson direnci 110 (%62.9), siprofloksasin 108 (%61.7), TMP-SMX 81(%46.3), TZP direnci 31 (%17.7) olguda görülmüştü. *Klebsiella spp.* için ise ampisiline 78 (%91.8), seftriaksona 60 (%70.6) siprofloksasine 51 (%60), TMP-SMX'e 45 (%52.9), TZP'ye 41 (%48.2), ertapeneme 12 (%14.1) olguda direnç görülmüştü. Diğer etkenler ve antimikrobiyaller için direnç sıklıklarının dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

Toplam 339 etkenin 216'sında (%63.7) ÇİD, 22'sinde (%6.5) YİD mevcuttu. GSBL üretimi, incelenen 286 etkenin 184'ünde (%64.3) bulunuyordu. *E.coli* suşlarının 125'i (%71.4) ÇİD, ikisi (%1.1) YİD idi. GSBL üreten *E.coli* sayısı ise 110'du (%62.9). *Klebsiella spp.*'lerin 59'u (%70.2) ÇİD, yedisi (%8.3) YİD iken altmışında (%71.4) GSBL üretimi mevcuttu. *Enterobacter spp.*'lerin sayısı az olmakla birlikte dördü (%44.4) YİD saptanan organizmaydı. TİD mikroorganizma saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 6. Etkenlerin antimikrobiyal direnç sıklıklarının dağılımı

	<i>E.coli</i> (n=175)		<i>Klebsiella</i> spp. (n=85)		<i>P.aeruginosa</i> (n=51)		<i>Proteus spp.</i> (n=12)		<i>Enterobacter</i> spp. (n=9)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
FOS	5	29	16	18.8	-	-	3	25	3	33.3
NIT	10	5.7	33	38.8	-	-	9	75	1	11.1
SXT	81	46.3	45	52.9	-	-	6	50	3	33.3
CIP	108	61.7	51	60	28	54.9	7	58.3	4	44.4
LVX	-	-	-	-	26	51	-	-	-	-
AMK	7	4	5	5.9	6	11.8	1	8.3	0	0
GEN	38	21.7	23	27.1	9	17.6	2	16	5	55.6
AMP	137	78.3	78	91.8	-	-	5	41.7	8	88.9
AMC	91	52	51	60	-	-	2	16.7	7	77.8
CXM	115	65.7	59	69.4	-	-	3	25	6	66.7
CRO	110	62.9	60	70.6	-	-	3	25	5	55.6
FEP	-	-	-	-	13	25.5	-	-	-	-
CAZ	91	52	56	65.9	10	19.6	3	25	4	44.4
TZP	31	17.7	41	48.2	15	29.4	0	0	6	66.7
ETP	0	0	12	14.1	-	-	0	0	3	33.3
MRP	0	0	3	3.5	3	5.9	0	0	1	11.1
IMP	1	0.6	1	1.2	12	23.5	1	8.3	1	11.1
CT	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
VA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LNZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEİKO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

FOS: Fosfomisin, NIT: Nitrofurantoin, SXT: Trimetoprim-Sulfometaksazol, CIP: Siprofloksasin, LVX: Levofloksasin, AMK: Amoksisilin-klavunat, GEN: Gentamisin, AMP: Ampisilin, AMC: Amikasin, CXM: Sefuroksim, CRO: Seftriakson, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, TZP: Piperasilin- Tazobaktam, ETP: Ertapenem, MRP: Meropenem, IMP: İmipenem, CT: Kolistin, VA: Vankomisin, LNZ: Linezolid, TEİKO: Teikoplanin

Tablo 6: Devamıdır

	<i>Serratia</i> <i>spp. (n=2)</i>		<i>Acinetobacter</i> <i>baumanii (n=3)</i>		<i>Citrobacter</i> <i>spp. (n=5)</i>		<i>E. faecalis</i> <i>(n=24)</i>		<i>E. faecium</i> <i>(n=9)</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
FOS	1	50	-	-	0	0	-	-	-	-
NIT	0	0	-	-	0	0	-	-	-	-
SXT	1	50	-	-	1	20	9	37.5	3	33.3
CIP	1	50	3	100	0	0	11	45.9	7	77.8
LVX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AMK	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
GEN	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
AMP	2	100	-	-	3	60	0	0	9	100
AMC	2	100	-	-	3	60	0	0	-	-
CXM	2	100	-	-	4	80	-	-	-	-
CRO	1	50	-	-	3	60	-	-	-	-
FEP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CAZ	0	0	3	100	1	20	-	-	-	-
TZP	0	0	3	100	2	40	-	-	-	-
ETP	0	0	-	-	1	20	-	-	-	-
MRP	0	0	2	66.7	1	20	-	-	-	-
IMP	0	0	2	66.7	1	20	0	0	-	-
CT	1	50	0	0	0	0	-	-	-	-
VA	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0
LNZ	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0
TEİKO	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0

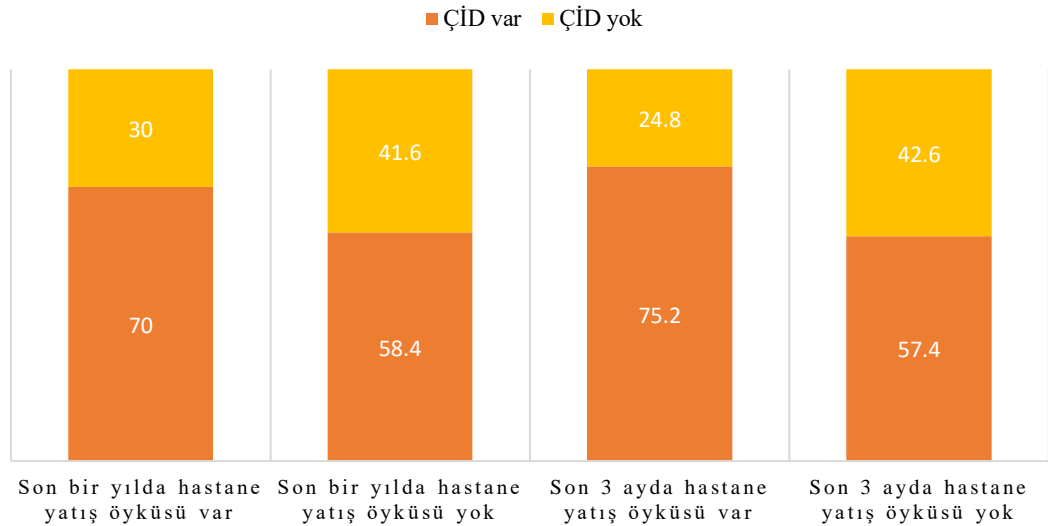
FOS: Fosfomisin, NIT: Nitrofurantoin, SXT: Trimetoprim-Sulfometaksazol, CIP: Siprofloksasin, LVX: Levofloksasin, AMK: Amoksisilin-klavunat, GEN: Gentamisin, AMP: Ampisilin, AMC: Amikasin, CXM: Sefuroksim, CRO: Seftriakson, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, TZP: Piperasilin- Tazobaktam, ETP: Ertapenem, MRP: Meropenem, IMP: İmipenem, CT: Kolistin, VA: Vankomisin, LNZ: Linezolid, TEİKO: Teikoplanin

Tablo 7. Etkenlerin direnç profillerinin dağılımı

	ÇİD		YİD		TİD		GSBL		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>E.coli</i>	125	71.4	2	1.1	0	0	110	62.9	175	100
<i>Klebsiella spp.</i>	59	70.2	7	8.3	0	0	60	71.4	84	100
<i>P.aeruginosa</i>	18	36	9	18	0	0	-	-	50	100
<i>Proteus spp.</i>	6	50	0	0	0	0	3	27.3	12	100
<i>Enterobacter spp.</i>	2	22.2	4	44.4	0	0	6	66.7	9	100
<i>Serratia spp.</i>	1	50	0	0	0	0	1	50	2	100
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	100	0	0	0	0	-	-	3	100
<i>Citrobacter spp.</i>	2	50	0	0	0	0	3	75	4	100
Toplam	216	63.7	22	6.5	0	0	184	64.3	-	-

ÇİD: çoklu ilaca direnç, YİD: yaygın ilaç direnci, TİD: tüm ilaçlara direnç, GSBL: genişlemiş spektrumlu betalaktamaz

ÇİD/YİD/TİD organizma varlığının araştırıldığı 319 hasta içinde hastane yatış öyküsü ile etkenin direnci arasındaki ilişki incelendi. Son bir yılda hastane yatış öyküsü olan 170 hastanın 119’unda (%70) ÇİD organizma görülürken, yatış öyküsü olmayan 149 hastanın sadece 87’sinde (%58.4) ÇİD organizma gözlenmişti (p<0.01). Son üç aydaki hastane yatışına göre incelendiğinde ise hastane yatış öyküsü olan 129 hastanın 97’sinde (%75.2) ÇİD organizma görülürken, yatış öyküsü olmayan 190 hastanın 109’unda (%57.4) ÇİD organizma görülmüştü (p=0.02) (Şekil 4).



Şekil 4. Hastane yatış öyküsü ile antimikrobiyal direncin ilişkisi

ÇİD: çoklu ilaca direnç

Olgu tanımlarına göre ÇİD/YİD/TİD organizma sıklıkları karşılaştırıldığında sistitli hastaların sadece altısında (%12.5) ÇİD görülmezken, piyelonefritlilerin 83'ünde (%32.8) gözlenmemiştir ($p<0.01$).

GSBL üreten organizma varlığının incelendiği 278 hastada hastane yatış öyküsü ile GSBL üreten organizma varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde son bir yılda hastane yatış öyküsü olan 140 hastanın 113'ünde (%80.7) GSBL üreten mikroorganizma saptanırken, yatış öyküsü olmayan 138 hastanın 65'inde (%47.1) GSBL saptanmıştır ($p<0.01$). Son üç ayda hastane yatış öyküsü olan 108 hastanın 90'ında (%83.3) GSBL üreten organizma saptanırken, yatış öyküsü olmayan 170 hastanın 88'inde (%51.8) saptanmıştır ($p<0.01$). Sistit hastalarının 28'inde (%82.4) GSBL üreten mikroorganizma görülürken, piyelonefrit hastalarının 139'unda (%60.2) GSBL görülmüştü ($p=0.01$).

Ortanca değeri iki (1-33) ay önce olan eski idrar kültürü sonucu bulunan 209 hastanın 126'sının (%60.3) idrar kültüründe mevcut idrar kültürü ile aynı etken, 52'sinde (%24.9) ise farklı etken üremiştir. Hastaların 31'inde (%14.8) ise yeni idrar kültüründe etken saptanamamıştır. Eski idrar kültürü üzerinden geçen süre ile yeni idrar kültüründe aynı etken üreyip ürememesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.092$). Eski idrar kültüründeki etken ile aynı etkenin ürediği 126 hastanın 32'sinde (%25.4) direnç artarken, 94'ünde (%74.6) direnç artmamıştır.

4.4 RİSK FAKTÖRLERİ VE PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

ÜSE için risk faktörleri incelendiğinde 321 (%64.8) olguda hastaların en az bir ürolojik patolojisi mevcuttu. Hastaların 260'ında (%52.5) son bir yıl içinde hastane yatış öyküsü, 285'inde (%57.6) antibiyotik kullanımı bulunuyordu (Tablo 8).

Ürolojik patolojiler ayrıntılı incelendiğinde tüm olguların 95'inde (%19.2) renal taş, 86'sında (%17.4) anatomik bozukluk, 64'ünde (%12.9) benign prostat hiperplazisi (BPH), 38'inde (%7.7) mesane kanseri mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 8. ÜSE risk faktörlerinin sıklığı

	ASB		Sistit		Piyelonefrit		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hastane yatış öyküsü*	13	61.9	40	61.5	207	50.6	260	52.5
YBÜ yatış öyküsü*	0	0	3	4.6	25	6.1	28	5.7
Antibiyotik kullanımı	15	71.4	40	61.5	230	56.2	285	57.6
Üriner kateter öyküsü*	6	28.6	17	26.2	134	32.8	157	31.7
Ürolojik girişim öyküsü*	15	71.4	22	33.8	98	24.0	135	27.3
Ürolojik patoloji	21	100	44	67.7	256	62.6	321	64.8
Yatalak olma	0	0	13	20.0	120	29.3	133	26.9
Bez kullanımı	0	0	13	20.0	123	30.1	136	27.5
Bakmevinde kalma	0	0	0	0	11	2.7	11	2.2

ÇİD: çoklu ilaca direnç, YİD: yaygın ilaç direnci, TİD: tüm ilaçlara direnç, GSBL: genişlemiş spektrumlu betalaktamaz, ÜSE: üriner sistem enfeksiyonu, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, *:son 1 yılda

Tablo 9. Olgu tanımlarına göre ürolojik patolojilerin sıklığı

	ASB		Sistit		Piyelonefrit		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Taş	6	28.6	12	18.5	77	18.8	95	19.2
BPH	5	23.8	9	13.8	50	12.2	64	12.9
Mesane kanseri	3	14.3	2	3.1	33	8.1	38	7.7
Prostat kanseri	2	9.5	4	6.2	21	5.1	27	4.4
Üreter basısı	0	0	0	0	5	1.2	5	1.0
Anatomik bozukluk	3	14.3	16	24.6	67	16.4	86	17.3
Fistül	0	0	1	1.5	1	0.2	2	0.4
Nörojen mesane	0	0	2	3.1	21	5.1	23	4.6
Nefrostomi	2	9.5	1	1.5	23	5.6	26	5.2
DJ stent	6	28.6	6	9.2	20	4.9	32	6.5
TAK	0	0	0	0	14	3.4	14	2.8
Ürostomi	0	0	0	0	10	2.4	10	2.0

ASB: Asemptomatik bakteriüri, BPH: Benign prostat hiperplazisi, TAK: Temiz aralıklı kateterizasyon

Hastaların 117'si (%23.6) son bir ay içinde, 91'i (%18.4) son üç ay içinde ÜSE geçirmişti. Tüm hastaların 276'sı (%53.9) son bir yılda ÜSE geçirmemişti (Tablo 10).

Tablo 10. Geçirilmiş ÜSE öyküsü sürelerinin olgu tanımlarına göre dağılımı

ÜSE öyküsü	ASB		Sistit		Piyelonefrit		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Son 1 ay	2	9.5	18	27.7	97	23.7	117	23.6
Son 1- 3 ay	4	19.0	19	29.2	68	16.6	91	18.4
Son 3- 6 ay	4	19.0	7	10.8	45	11.0	56	11.3
Son 6 ay- 1 yıl	2	9.5	4	6.2	35	8.6	41	8.3
Son 1 yılda geçirmeyen	10	47.6	31	47.6	226	55.2	267	53.9

ASB: Asemptomatik bakteriüri, ÜSE: üriner sistem enfeksiyonu

4.5 UYGULANAN TEDAVİLER VE TEDAVİ SONUÇLARI

Hastaların 188'i (%38) yatış öncesi aynı şikayetler ile bir sağlık kurumuna başvurmuştu. Başvuruların 134'ü (%71.3) aynı kuruma yapılmıştı. Yüz otuz bir (%73.5) hasta yatış öncesinde ayaktan antibiyotik kullanmıştı. Kullanılan antibiyotiklerin bilindiği 111 hastanın 32'sinde (%28.8) ampirik tedavi ADT sonucuna uygun değildi. Yatış öncesi antibiyotik kullanım süresi ortalama 4.69 ± 4.18 (1-21) gündü.

Başlangıç tedavileri incelendiğinde olguların 416'sında (%84) tedavi ampirik olarak başlanmıştı. Tüm başlangıç tedavilerinin 216'sı (%43.6) kültür ADT sonucuna göre uygun, 32'si (%6.5) daha geniş spektrumlu iken, 102'si (%20.6) uygun değildi. Yüz kırk beş (%29.3) hastada ise etken tespit edilememişti.

Tüm olgularda ampirik veya etkene yönelik olarak uygulanan başlangıç tedavilerinde en sık kullanılan antibiyotikler; ertapenem (n=209, %42.2), seftriakson (n=161, %32.5), TZP (n=57, %11.5) ve meropenemdi (n=38, %7.7).

Ampirik tedavilerde ise tüm olgulardan ertapenem 167 (%40.1), seftriakson 159 (%32.5), TZP 52 (%12.5), meropenem 27 (%6.5) olguda tercih edilmişti. Sistiti olanlarda, seftriakson 17 (%51.5), ertapenem 10 (%30.3), meropenem üç (%9.1) hastada kullanılırken; piyelonefriti olanlarda ertapenem 157 (%41), seftriakson 142 (%37.1), TZP 51 (%13.3), meropenem 24 (%6.3) hastada ampirik tedavi olarak başlanmıştı (Şekil 5).

ASB tanılı hastalarının birinde (%5), sistiti olanların sekizinde (%12.9), piyelonefritlilerin 109'unda (%28.6) olmak üzere, tüm hastaların (n=463) 118'inde (%25.5)'inde başlangıç antibiyotiği değiştirilmişti. En sık değişim sebebi ADT sonucunda etkenin antimikrobiyale duyarlı olmamasıydı (n=87, %18.8). Hastaların 16'sında (%3.5) klinik yanıtızlık, sekizinde (%1.7) toksik tablo, yedisinde (%1.7) yan etki nedeni ile antibiyotik değiştirilmişti. Klinik yanıtızlık nedeniyle tedavi değiştirilen hastalarda ortalama uygun tedavi süresi 5.65 ± 3.48 (1-13) gündü.

Toplam 463 hastanın 388'inden (%83.3) tedavi sırasında kontrol ürogram alınmıştı. Ürogram alınma süresinin ortanca değeri dört (2-21) gündü. Başlangıçta proteinürisi olan 283 (%72.9) hastanın 171'inde (%60.4) proteinüri tamamen kaybolmuştu. Tedavi sonrasında proteinüride anlamlı düşüş olmuştu ($p < 0.01$). Nitrit pozitifliği bulunan 108 (%27.8) hastanın 105'inde (%97.2) nitrit negatifleşmişti. Hastaların 333'ünde (%85.8) piyüri gerilemişti. İdrarda lökosit sayısı tedavi sonrasında ortalama 64.38 ± 152.35 'e düşmüştü ($p < 0.01$) Eritrosit sayısı tedavi sonrasında ortalama 43.47 ± 143.61 'e gerilemişti ($p = 0.046$).

Kontrol ürogram alındığı sırada hastaların 303'ünde (%78.1) tedavi ADT'ye uygun, 35'inde (%9) uygun değildi. Elli (%12.9) hastanın yatış idrar kültüründe üreme olmadığından ADT sonucu yoktu. Tedavinin uygun olup olmaması ile piyüri yanıtının ilişkisi incelendiğinde uygun tedavi alan 303 hastanın 269'unda (%88.8) piyüri gerilerken, uygun tedavi almayan 35 hastanın 22'sinde (%67.9) piyüri gerilemişti ($p < 0.01$).

Tedavi sırasında kontrol idrar kültürü alınan 369 (%79.7) hastanın 288'i (%78) ADT'ye uygun tedavi alırken, 32'si (%8.7) uygun tedavi almıyordu. Hastaların 49'unda (%13.3) ise yatış kültürlerinde üreme yoktu. Uygun tedavi altında kültür alınan 288 hastanın kontrol idrar kültürü alınma süresi ortanca dört (2-17) gündü. Hastaların 261'inde (%90.7) üreme olmazken, 18 (%6.3) hastada aynı etken üremeye devam etmişti. Dokuz (%3.1) hastanın idrar kültürü kontaminasyonla sonuçlanmıştı.

Tedavisini tamamlamadan ayrılan yedi hasta haricinde kalan 488 hastanın 14'ü (%2.9) YBÜ'ye nakil olurken, 17'si (%3.5) herhangi bir sebebe bağlı olmak üzere kaybedilmişti.

Takibinde farklı bir enfeksiyon gelişen, idrarda yeni bir etken üreyen, tedavisini tamamlamadan ayrılan, YBÜ'ye sevk olan ve kaybedilen hastalar dışlandıktan sonra ÜSE nedeni ile tekrar başvurular değerlendirildi. Toplam 437 hastanın 152'si (%34.8) bir yıl içinde tekrar başvurmuştu. İlk 60 gün içindeki başvurular (n=105, %69.1) ETB, 60 günden bir yıla kadar olan başvurular (n=47, %30.9) GTB olarak adlandırıldı (Tablo 12).

Tablo 12. ÜSE nedeni ile tekrar başvuru ve etkenlerin zaman aralıklarına göre sıklığı

	Tekrar başvuru		Aynı Etken n (%)	Farklı Etken n (%)	
	Tüm hastalarda n (%)	TB içinde n (%)			
ETB	0-15 gün	34 (%7.8)	34 (%22.4)	19 (%55.9)	6 (%17.6)
	15-30gün	40 (%9.2)	40 (%26.3)	18 (%45)	18 (%45)
	30-60gün	31 (%7.1)	31 (%20.4)	15 (%48.4)	13 (%41.9)
GTB	2-3ay	9 (%2.1)	9 (%5.9)	6 (%66.7)	3 (%33.3)
	3-6ay	12 (%2.7)	12 (%7.9)	7 (%58.3)	5 (%41.7)
	6ay-1yıl	26 (%5.9)	26 (%17.1)	8 (30.8)	13 (%50)
Toplam	152 (%34.8)	152 (%100)	73 (%48)	58 (%38.1)	

ETB: erken tekrar başvuru, GTB: geç tekrar başvuru, TB: tekrar başvuru

ETB hastalarının 52'sinde (%49.5) idrar kültüründe aynı etken saptanırken 37'sinde (%35.2) farklı bir etken üremişti. Sekiz (%7.6) hastada üreme olmazken, yedi (%6.7) hastanın kültürü kontaminasyon ile sonuçlanmıştı. Bir (%1) hastada ise idrar kültürü alınmamıştı. GTB hastalarının ise 21'inde (%44.7) idrar kültüründe aynı etken saptanırken 21'inde (%44.7) farklı bir etken üremişti. İki (%4.3) hastanın kültürü kontaminasyon ile sonuçlanmıştı. Üç (%6.4) hastada ise idrar kültürü alınmamıştı (Tablo 12).

Tekrar başvuruda aynı etken üreyen toplam 73 (%48) hastanın 10'unda (%13.7) direnç artışı varken 64'ünde (%86.3) direnç artmamıştı. ETB veya GTB ile direnç artışı arasında anlamlı ilişki yoktu (p= 0.641).

Piyelonefrit tanılı hastaların bir yıl içinde ve 60 gün içinde ÜSE nedeni ile tekrar başvurusuna, demografik özellikleri, olası risk faktörleri ve predispozan

faktörlerin etkisi tek değişkenli analiz ile ayrı olarak incelendi. İnceleme yapılırken tedavisi tamamlanmadan ayrılanlar, yeni enfeksiyon gelişen veya idrarda yeni bir etken üreyenler, YBÜ'ye nakil olan ve ölen hastalar dışlandı. Toplam 356 hasta incelemeye alındı. Daha sonra ETB ve bir yıl içinde tekrar başvuru için çok değişkenli model oluşturuldu.

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ek hastalık varlığı (tahmini rölatif risk (TRR) 2.590, %95 güven aralığı (GA) 1.039-6.455), malignite (TRR 2.608, %95 GA 1.599-4.254), komplike ÜSE (TRR 2.326, %95 GA 1.233-4.390), rekürren ÜSE (TRR 2.435, %95 GA 1.548-3.831), hastane yatış öyküsü (TRR 2.532, %95 GA 1.614-3.970), antibiyotik kullanımı öyküsü (TRR 2.700, %95 GA 1.699-4.290), ürolojik girişim öyküsü (TRR 1.720, %95 GA 1.041-2.841), üropatoloji varlığı (TRR 2.463, %95 GA 1.501-4.042), mesane kanseri (TRR 2.762, %95 GA 1.228-6.211), prostat kanseri (TRR 4.419, %95 GA 1.499-13.026), temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) (TRR 3.553, %95 GA 1.164-10.846), anatomik bozukluk (TRR 2.055, %95 GA 1.167-3.619), bez kullanımı (TRR 1.688, %95 GA 1.044-2.730) ve GSBL üreten mikroorganizma varlığının (TRR 2.173, %95 GA 1.179-4.006) bir yıl içinde tekrar başvuru riskini anlamlı olarak artırdığı saptandı ($p<0.05$)(Tablo 13).

ETB için ise tek değişkenli analizde ek hastalık (TRR 5.448, %95 GA 1.276-23.256), malignite (TRR 2.815, %95 GA 1.672-4.738), sepsis (TRR 3.053, %95 GA 1.053-8.853), rekürren ÜSE (TRR 1.949, %95 GA 1.189-3.197), hastane yatış öyküsü (TRR 2.405, %95 GA 1.452-3.982), antibiyotik kullanım öyküsü (TRR 2.661, %95 GA 1.569-4.513), üriner kateter öyküsü (TRR 1.669, %95 GA 1.005-2.772), ürolojik girişim öyküsü (TRR 2.035, %95 GA 1.189-3.483), üropatoloji varlığı (TRR 2.279, %95 GA 1.295-4.010), mesane kanseri (TRR 2.493, %95 GA 1.099-5.658), prostat kanseri (TRR 7.773, %95 GA 2.619-23.068), nefrostomi (TRR 4.391, %95 GA 1.584-12.177), bez kullanımı (TRR 1.778, %95 GA 1.056-2.993), *Klebsiella spp.* üremesi (TRR 2.299, %95 GA 1.274-4.148), ÇİD/YİD organizma varlığı (TRR 2.049, %95 GA 1.254-3.348), GSBL üreten etken varlığı (TRR 2.576, %95 GA 1.561-4.251) ve bakteriyeminin (TRR 0.389, %95 GA 0.186-0.815) riski anlamlı olarak artırdığı saptandı ($p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. ÜSE nedeni ile tekrar başvuru için olası risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi

	Bir Yıl İçinde Tekrar Başvuru				Erken Tekrar Başvuru			
	TRR	%95 GA	p		TRR	%95 GA	p	
Yaş	1.002	0.990	1.015	0.719	1.008	0.994	1.023	0.266
Cinsiyet	0.854	0.551	1.323	0.480	0.717	0.439	1.173	0.186
Ek hastalık	2.590	1.039	6.455	0.041	5.448	1.276	23.256	0.022
DM	1.443	0.917	2.269	0.113	1.588	0.966	2.612	0.068
KRY	1.416	0.863	2.324	0.169	1.347	0.781	2.321	0.284
Malignite	2.608	1.599	4.254	0.000	2.815	1.672	4.738	0.000
Sepsis	2.236	0.995	5.028	0.052	3.053	1.053	8.853	0.040
Komplike ÜSE	2.326	1.233	4.390	0.009	2.034	0.989	4.183	0.054
Rekürren ÜSE	2.435	1.548	3.831	0.000	1.949	1.189	3.197	0.008
Hastane yatış öyküsü	2.532	1.614	3.970	0.000	2.405	1.452	3.982	0.001
YBÜ yatış öyküsü	2.379	0.997	5.674	0.051	1.875	0.759	4.635	0.173
Antibiyotik kullanım öyküsü	2.700	1.699	4.290	0.000	2.661	1.569	4.513	0.000
Üriner kateter öyküsü	1.548	0.973	2.463	0.065	1.669	1.005	2.772	0.048
Ürolojik girişim öyküsü	1.720	1.041	2.841	0.034	2.035	1.189	3.483	0.010
Üropatoloji varlığı	2.463	1.501	4.042	0.000	2.279	1.295	4.010	0.004
Renal taş	1.670	0.986	2.828	0.057	1.059	0.582	1.927	0.852
BPH	0.682	0.346	1.346	0.270	0.607	0.272	1.356	0.224
Mesane kanseri	2.762	1.228	6.211	0.014	2.493	1.099	5.658	0.029
Prostat kanseri	4.419	1.499	13.026	0.007	7.773	2.619	23.068	0.000
Nörojen mesane	1.264	0.503	3.180	0.618	1.049	0.370	2.976	0.928
Nefrostomi	2.516	0.913	6.927	0.074	4.391	1.584	12.177	0.004
DJ stent varlığı	0.708	0.246	2.033	0.521	0.892	0.286	2.785	0.844
TAK	3.553	1.164	10.846	0.026	2.456	0.828	7.289	0.105
Anatomik bozukluk	2.055	1.167	3.619	0.013	1.631	0.886	3.001	0.116
Bez kullanımı	1.688	1.044	2.730	0.033	1.778	1.056	2.993	0.031
Bakımevinde kalma	1.900	0.467	7.731	0.370	1.916	0.448	8.187	0.380
<i>E.coli</i> üremesi	1.020	0.649	1.602	0.932	0.958	0.578	1.587	0.868
<i>Klebsiella spp.</i> üremesi	1.679	0.955	2.949	0.072	2.299	1.274	4.148	0.006
<i>P. aeruginosa</i> üremesi	0.539	0.211	1.379	0.197	0.732	0.267	2.004	0.544
ÇİD/YİD organizma varlığı	1.628	0.888	2.984	0.115	2.049	1.254	3.348	0.004
GSBL üreten etken varlığı	2.173	1.179	4.006	0.013	2.576	1.561	4.251	0.000
Uygunsuz ampirik tedavi almak	0.896	0.524	1.534	0.690	0.968	0.534	1.755	0.913
Uygun tedavi süresi	0.993	0.940	1.049	0.797	0.988	0.930	1.050	0.696
Piyüri yanıtının geç olması	1.318	0.547	3.176	0.538	1.191	0.451	3.145	0.725
Bakteriyemi	1.067	0.601	1.897	0.824	0.389	0.186	0.815	0.012

TRR: Tahmini rölatif risk, GA: Güven aralığı, DM: Diyabetes mellitus, KRY: Kronik renal yetmezlik, ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, BPH: Benign prostat hiperplazisi, TAK: Temiz aralıklı kateterizasyon, ÇİD: Çoklu ilaç direnci, YİD: Yaygın ilaç direnci, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, ADT: Antibiyotik duyarlılık testi

Tablo 14. ÜSE nedeni ile bir yıl içinde tekrar başvuru için olası risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	TRR	%95 GA		p
Yaş	0.991	0.972	1.009	0.322
Cinsiyet	1.197	0.647	2.215	0.566
Ek hastalık	1.436	0.478	4.309	0.519
DM	1.203	0.684	2.113	0.521
Malignite	2.037	1.009	4.111	0.047
Sepsis	2.665	1.054	6.741	0.038
Komplike ÜSE	1.292	0.552	3.023	0.555
Rekürren ÜSE	1.122	0.602	2.089	0.718
Antibiyotik kullanım öyküsü	1.393	0.707	2.742	0.338
Üriner kateter öyküsü	0.876	0.441	1.740	0.705
Renal taş	3.162	1.584	6.313	0.001
Mesane kanseri	2.357	0.760	7.311	0.138
Prostat kanseri	5.488	1.372	21.946	0.016
TAK	4.286	1.209	15.187	0.024
Anatomik bozukluk	2.441	1.162	5.125	0.018
Bez kullanımı	3.721	1.856	7.460	0.000
GSBL üreten etken varlığı	1.995	0.799	4.980	0.139
ÇİD/YİD organizma varlığı	0.726	0.302	1.743	0.474
Uygun tedavi süresi	0.968	0.908	1.032	0.322
Hastane yatış öyküsü	1.443	0.739	2.819	0.283

TRR: Tahmini rölatif risk, GA: Güven aralığı, DM: Diyabetes mellitus, ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, TAK: Temiz aralıklı kateterizasyon, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, ÇİD: Çoklu ilaç direnci, YİD: Yaygın ilaç direnci

Bir yıl içinde tekrar başvuruda risk faktörleri için oluşturulan çok değişkenli analiz modelinde malignite (TRR 2.037, %95 GA 1.009-4.111), sepsis (TRR 2.665, %95 GA 1.054-6.741), renal taş (TRR 3.162, %95 GA 1.584-6.313), prostat kanseri (TRR 5.488, %95 GA 1.372- 21.946) TAK (TRR 4.286, %95 GA 1.209- 15.187), anatomik bozukluk (TRR 2.441, %95 GA 1.162- 5.125) ve bez kullanımının (TRR 3.721, %95 GA 1.856- 7.460) tekrar başvuru riskini anlamlı olarak artırdığı belirlendi (p<0.05). Lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıydı

($p < 0,001$). Model varyansın %27.4'ünü açıklamaktaydı ve olguların %73,3' ü doğru gruplandı (Tablo 14).

ETB için risk faktörlerinin incelendiği çok değişkenli modelde sepsis (TRR 4.378, %95 GA 1.306-14.672), anatomik bozukluk (TRR 2.681, %95 GA 1.159-6.211), renal taş (TRR 2.301, %95 GA 1.060-4.997), prostat kanseri (TRR 18.286, %95 GA 4.386-76.239), nefrostomi (TRR 10.032, %95 GA 2.601-38.698), bez kullanımı (TRR 5.011, %95 GA 2.235-11.233) ve GSBL üreten etken varlığının (TRR 2.900, %95 GA 1.032-8.148) tekrar başvuru riskini anlamlı olarak artırdığı belirlendi ($p < 0,05$). Model varyansın %30.5'ini açıklamaktaydı ve olguların %81.7'si doğru gruplandı (Tablo 15).

Tablo 15. ÜSE nedeni ile erken tekrar başvuru için risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	TRR	%95 GA		p
Yaş	1.001	0.980	1.022	0.932
DM	1.406	0.741	2.668	0.297
KRY	1.278	0.651	2.509	0.476
Sepsis	4.378	1.306	14.672	0.017
Komplike ÜSE	1.079	0.444	2.621	0.866
Rekürren ÜSE	0.713	0.354	1.437	0.344
Antibiyotik kullanım öyküsü	1.793	0.857	3.750	0.121
Üriner kateter öyküsü	0.986	0.497	1.956	0.967
Ürolojik girişim öyküsü	1.537	0.728	3.243	0.260
Anatomik bozukluk	2.681	1.159	6.211	0.021
Renal taş	2.301	1.060	4.997	0.035
Mesane kanseri	2.229	0.742	6.698	0.153
Prostat kanseri	18.286	4.386	76.239	0.000
Nefrostomi	10.032	2.601	38.698	0.001
TAK	3.649	0.987	13.495	0.052
Bez kullanımı	5.011	2.235	11.233	0.000
<i>Klebsiella spp.</i> üremesi	1.209	0.561	2.609	0.628
ÇİD/YİD organizma varlığı	0.686	0.251	1.877	0.463
GSBL üreten etken varlığı	2.900	1.032	8.148	0.043
Etkin tedavi süresi	0.955	0.879	1.036	0.268
Uygunsuz ampirik tedavi	0.621	0.293	1.317	0.214
Bakteriyemi	1.666	0.767	3.618	0.197

TRR: Tahmini rölatif risk, GA: Güven aralığı, DM: Diyabetes mellitus, KRY: Kronik renal yetmezlik, ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, TAK: Temiz aralıklı kateterizasyon, ÇİD: Çoklu ilaç direnci, YİD: Yaygın ilaç direnci, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

Piyelonefritli hastalarda tedavi süresi ile tekrar başvuru arasındaki ilişki ayrıntılı olarak ele alındı. Hastalar uygun tedavi süresine göre 10 gün ve daha kısa tedavi (kısa) alanlar ve 10 günden uzun süre tedavi (uzun) alanlar olarak ikiye ayrıldı. Komplike ve komplike olmayan olgular ayrı ayrı incelendi.

Komplike olgulardan takibinde farklı bir enfeksiyon gelişen, idrarda yeni bir etken üreyen, tedavisini tamamlamadan ayrılan, YBÜ'ye nakil olan ve ölen hastalar dışlandıktan sonra en az beş gün boyunca uygun tedavi alan hastalar incelendi. Toplam 276 hastanın, 71'i (%25.7) 60 gün içinde olmak üzere 105'i (%38) bir yıl içinde ÜSE nedeniyle tekrar başvurmuştu. Kısa tedavi alan 55 (%19.9) hastanın 22'si (%40), uzun tedavi alan 221 (%80.1) hastanın 83'ü (%37.6) bir yıl içinde tekrar başvurmuştu (p=0.858) (Tablo 16). Kısa tedavi alan hastaların 10'u (%18.2), uzun tedavi alan hastaların ise 61'i (%27.6) 60 gün içinde tekrar başvurmuştu (p=0.208). Tedavi süresinin kısa veya uzun olması ile tekrar başvuru olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 16. Komplike piyelonefritte tedavi süresine göre bir yıl içinde tekrar başvuru sıklığı

	Tekrar başvuru var n (%)	Tekrar başvuru yok n (%)	Toplam n (%)	p değeri
≤10 gün tedavi alan hastalar	22 (%40)	33 (%60)	55 (%100)	0.858
>10 gün tedavi alan hastalar	83 (%37.6)	138 (%62.4)	221 (%100)	
Toplam	105 (%38)	171 (%62)	276 (%100)	

ETB hastalarında (n=71), kısa ve uzun tedavi alma ile etkenler arasındaki ilişki incelendi. Tekrar başvuruda kısa tedavi alan hastaların üçünde (%30) aynı etken ürerken, uzun tedavi alanların 28'inde (%45.9) aynı etken üremişti. ETB hastalarında, etkenin aynı veya farklı olması ile tedavi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.496).

Tablo 17. Komplike piyelonefritte tedavi süresine göre erken tekrar başvuru sıklığı

	Tekrar başvuru var	Tekrar başvuru yok	Toplam	p değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	
≤10 gün tedavi alan hastalar	10 (%18.2)	45 (%81.8)	55 (%100)	0.208
>10 gün tedavi alan hastalar	61 (%27.6)	160 (%72.4)	221 (%100)	
Toplam	71 (%25.7)	205 (%74.3)	276 (%100)	

Komplike piyelonefritli hastalar içinde rekürren ÜSE tanımına uyan 105 hastada kısa tedavi alan 17 hastanın beşi (%29.4) 60 gün içinde tekrar başvururken, uzun tedavi alan 88 hastanın 30'u (%34.1) tekrar başvurmuştu (p=0.925). Kısa tedavi alanların 11'i (%64.7), uzun tedavi alan hastaların ise 42'si (%47.7) bir yıl içinde tekrar başvurmuştu (p=0.309). Komplike piyelonefritli rekürren ÜSE'lerde tedavi süresi farklı olan hastalarda ETB ve bir yıl içinde tekrar başvuru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

GSBL üreten bakteri saptanan komplike piyelonefrit tanılı 93 hastada kısa tedavi alan 18 hastanın altısı (%33.3), uzun tedavi alan 75 hastanın ise 27'si (%36) 60 gün içinde ÜSE nedeni ile tekrar başvurmuştu (p=1). Kısa tedavi alan 18 hastanın 10'u (%55.6) bir yıl içinde tekrar başvururken, uzun tedavi alan 75 hastanın 32'si (%42.7) tekrar başvurmuştu (p=0.470).

Komplike olmayan piyelonefrit tanılı 65 hastanın 14'ü (%21.5) bir yıl içinde, 10'u (%15.4) 60 gün içinde ÜSE nedeni ile tekrar başvurmuştu. Kısa tedavi alan 18 (%27.7) hastanın üçü (%40), uzun tedavi alan 47 (%72.3) hastanın 11'i (%23.4) bir yıl içinde tekrar başvurmuştu (p=0.740). Hastalardan kısa tedavi alanların ikisi (%11.1) 60 gün içinde tekrar başvururken, uzun tedavi alanların sekizi (%17) tekrar başvurmuştu (p=0.713). Tedavi süresi ile tekrar başvuru arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA

ÜSE toplumda en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. ÜSE nedeni hastane yatışlarının sıklığı ve sağlık sistemi üzerindeki yükü giderek artmaktadır. Tüm dünyada direnç oranları artış göstermiştir. Günümüzde hastaların sağlık hizmetlerine erişiminin kolaylaşması ve ürolojik girişimlerin artması ÜSE risk faktörlerini, klinik özelliklerini, etken ve direnç profillerini etkilemiştir. Tüm bunlar hastaların yatış sebepleri üzerinde de etkili olmuştur.

ÜSE tedavisi için rehberlerde farklı hasta gruplarında farklı tedavi önerileri mevcuttur. Ancak özellikle komplike ÜSE tedavisi ile ilgili net öneriler bulunmamaktadır. Literatürde farklı enfeksiyon hastalıkları için daha kısa antimikrobiyal tedavilerle aynı sonuçların elde edilmesinin mümkün olduğunu gösteren çalışmalar giderek artmaktadır. ÜSE’lerde tedavi süresinin değerlendirildiği daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. ÜSE tekrarlama eğiliminde olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastaların aynı tablo ile tekrarlayan başvuruları tedavi yönetimini daha komplike hale getirmektedir. Bu çalışmada hastaların tedaviye klinik ve mikrobiyolojik yanıtları, bir yıl içinde ÜSE nedeni ile tekrar başvuruları, hastane yatışında YBÜ’ye nakil ve eksitus sıklıkları incelenerek tedavi başarısı araştırılmıştır. Hastaların tekrar başvurusu için risk faktörleri ayrıntılı olarak değerlendirilmiş, tedavi süreleri ile tekrar başvuru arasında ilişkili ayrıca ele alınmıştır.

Bu çalışma, yapılan literatür taramasında erişebildiğimiz kadarıyla, ülkemizde yapılan, birincil yatış sebebi ÜSE olan hastaların klinik özelliklerinin ve tedavi başarısının ayrıntılı olarak ele alındığı ilk çalışmadır.

5.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %53.3’ü erkekti ve ortalama yaş 65.57 idi. ABD’de 1998-2011 yılları arasındaki tüm ÜSE nedeni yatışların incelendiği geniş kapsamlı bir çalışmada hastaların %69’unu kadınlar oluşturmaktaydı ve ortalama yaş 73.03’tü (3). Japonya’da da tüm yaş gruplarında ÜSE nedeni hastane yatışlarının büyük kısmını kadınlar oluşturmaktaydı (80).

Çalışmamızda hastaların yatış süresinin ortanca değeri 14 gündü. Bu süre ASB tanılı hastalarda 11, sistiti olan hastalarda 11, piyelonefritlilerde ise 14 gündü. Aralarında Türkiye de olan direncin yüksek olduğu sekiz ülkenin dahil edildiği çok uluslu bir çalışmada komplike ÜSE nedeni ile yatırılan hastalarda ortalama yatış süresi en düşük İsrail’de altı gün, en yüksek İtalya’da 14 gün olmak üzere dokuz gündü. Bu çalışmada ÜSE maliyetinin en önemli kısmını yatış maliyetlerinin oluşturduğu belirtilirken, maliyetin en yüksek olduğu ülke ise 7740 euro ile Türkiye idi (81). Japonya’da ise ulusal çapta yapılan ve sadece üst ÜSE nedeni ile hastane yatışlarının incelendiği çalışmada ortanca hastane yatış süresi 12 gündü (80). ABD’de 2011 yılında yetişkinlerde primer sebebin ÜSE olduğu yatışların ortalama süresi 4.24 gün olarak saptanmıştır (3). ABD’de komplike ÜSE nedenli yatışların incelendiği geniş bir çalışmada, sadece %12’sini piyelonefritlerin oluşturduğu, komplike ÜSE’lerde ise ortalama yatış süresi 7.06 gündü (82). Çalışmamızda ortalama yatış süresinin daha uzun olmasının, hastaların önemli bir kısmında oral tedavi seçeneğinin olmamasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca bazı ajanların ülkemizde ayaktan tedavide ödeme kapsamında olmaması da yatış sürelerinde uzamalara sebep olmaktadır.

Komorbid hastalıklar ve bağışıklık durumu birçok enfeksiyon hastalığında olduğu gibi ÜSE için de risk oluşturmaktadır. Özellikle DM, KRY ve renal transplantasyon hastalarında konak savunmasının zayıflaması ve kolaylaştırıcı birçok mekanizma nedeniyle ÜSE riski artmaktadır (2, 83, 84). Çalışmamızda hastaların %91.3’ünde en az bir kronik hastalık bulunuyordu. Hipertansiyon (%50.7), DM (%33.7), maligniteler (%26.7), KRY (%25.3), renal transplantasyon (%10.1) sık saptanan hastalıklardı.

5.2. KLİNİK ÖZELLİKLER VE LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların olgu tanımlarına göre başvuru şikayetlerinin sıklığı incelendiğinde sistiti olanlarda en sık şikayetler idrar yaparken yanma (%63.1), genel durum bozukluğu (%13.8), idrar yapamama (%10.8) iken; piyelonefritlilerde ise ateş (%50.4), idrar yaparken yanma (%33.3), üşüme-titreme (%32.5) ve bulantı (%31.3) şikayetleriydi. Piyelonefritlilerin %18.8’inde genel durum bozukluğu görülürken, %18.6’sında yan ağrısı mevcuttu. Bilinç değişikliği (%2.4) ve bayılma (%2) da

piyelonefritli hastaların başvuru şikayetlerindendi. Komplike olmayan ÜSE nedeni ile birinci basamak sağlık hizmetlerine başvurunun incelendiği bir çalışmada en sık başvuru sebepleri çalışmamızda olduğu gibi sık idrara çıkma (%94), sıkışıklık hissi (%93) ve dizüri (%88) gibi üriner semptomlardı (85). Başka bir çalışmada ise dizüri hastaların %40'ında saptanmıştı (86). Febril ÜSE'lerin araştırıldığı bir çalışmada miksiyonel semptomlar %66.7 oranında görülürken yan ağrısı çalışmamıza benzer olarak hastaların %17.2'sinde görülmüştü (87). Ortanca yaşın 82 olduğu ve bakteriyemik ÜSE'lerin incelendiği bir çalışmada ise en sık görülen semptomlar ateş, üşüme-titreme (%81.8) olsa da mental durum değişikliği (%32) ve halsizlik (%30) de sık görülen semptomlardı. Bu hastaların %50'sinde üriner semptom görülmemişti (88). Hastaların yaş grubu, enfeksiyonun tutulum bölgesi ve şiddetinin başvuru şikayetlerini etkileyebileceği, özellikle piyelonefritte hastaların önemli bir kısmında üriner semptomların bulunmayabileceği, çalışmamızda olduğu gibi hastaların bilinç değişikliği, oral alımda azalma gibi semptomlarla başvurabileceği akılda tutulmalıdır. Tipik öykünün tanıda sensitivitesi %50-80 arasında değişmektedir (75)

Fizik muayenede sistit tanılı hastalarımızda SPH %36.9 oranında, piyelonefritli olanlarda ise %26.9 oranında saptanmıştı. SPH bulgusunun sistiti olanlarda daha ön planda olduğu görülmekteydi. Bir çalışmada komplike olmayan ÜSE'de SPH sıklığı premenopozal kadınlarda %25'ti (86). Piyelonefritli hastalarımızın %24.4'ünde KVAH mevcuttu. Literatürde benzer olarak piyelonefritlerde KVAH saptanma oranı %22-32 arasında değişmekteydi (88).

Tayvan'da 2006-2018 yılları arasında ÜSE nedeni ile yatırılan hastaların incelendiği bir çalışmada çalışmamıza benzer olarak lökosit sayısı ortalama 13.19 ± 6.08 /mm³, kreatininin 1.60 ± 1.60 mg/dL olarak saptanmış, bir başka çalışmada da başvuru CRP değeri ortalama 149.8 ± 76.7 mg/L bulunmuştu (80, 89). Çalışmamızda piyelonefritlilerde prokalsitonin düzeyi ortalama 9.36 ± 29 ng/mL idi. Prokalsitonin yüksekliğinin renal tutulum ile korale olduğu ve nefropati için sensitivitesinin % 90, spesifitesinin ise %88 olduğu bildirilmişti (90). Yaşlı yatan hastalarda ise ÜSE tanısında prokalsitoninin değeri sınırlıydı (91).

ASB, sistit ve piyelonefrit tanılı hastalar için ürogram sonucunda sırasıyla ortalama eritrosit sayısı 63, 104 ve 63 hücre /mm³, ortalama lökosit sayısı 322, 399 ve 517 hücre /mm³, proteinüri sıklığı %52.5, %56.2 ve %87.7 idi. Literatür

incelendiğinde piyüri varlığının ÜSE tanısında sensitivite ve spesifisitesi, farklı sınır değerlerine ve eşlik eden bakteriüri varlığına göre değişmekteydi. Ürogramda ≥ 5 hücre/hpf lökosit ve $>10^5$ kob/mL kültür pozitifliği için sensitivitesi %68.3, spesifisitesi %87.8 olarak bildirilmişti. Özellikle yaşlı hastalarda bu oranlar daha düşüktü. Daha yüksek piyüri seviyelerinin klinik sonuçlar üzerinde etkisi olmadığı düşünülmüştü (92). Çalışmamızda özellikle pyelonefritli hastalarda proteinüri sıklığının yüksek olması dikkat çekmekteydi. Ancak ÜSE’de artabilse de proteinürinin spesifik olmadığı birçok ateşli sistemik enfeksiyonda glomerular proteinüri görülebildiği bildirilmişti. Piyelonefritli hastalarda daha sık proteinüri görülmesi, tubular hasra bağlı olarak da yükselebilmesi ile ilişkilendirildi (93).

Çalışmaya dahil edilen hastaların acil serviste veya yatışları sırasında %48.7’sine USG, %44.2’sine BT olmak üzere toplam %76.4’üne görüntüleme yapılmıştı. USG’lerin %76.3’ünde, BT’lerin %81.3’ünde ürolojik bir patoloji görülmüştü. ABD’de 2016-2018 arasında yapılan bir çalışmada, acil servise birincil başvuru sebebi komplike ÜSE olan hastaların sadece %1.45’ine renal USG yapılmıştı (89). Burada ülkemizde birçok hastalıkta olduğu gibi ÜSE’lerde de görüntüleme sıklığının oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Ancak bu görüntülemelerin önemli bir kısmında da ürolojik bir patoloji saptanmıştır.

ÜSE nedeniyle, 1998-2011 yılları arasındaki hastane yatışlarını inceleyen ve Türkiye’nin de dahil olduğu çok uluslu bir çalışmada hastane yatışlarının yıllar içinde artış gösterdiği saptanmıştı. Ancak bu artışın daha şiddetli bir klinik tabloyla seyreden piyelonefritlerde olmadığı tespit edilmişti. Buradan hareketle bu artışın antimikrobiyal direncin artmasıyla ilişkili olabileceği yorumlanmış ancak, etkenler, antimikrobiyal duyarlılıkları ve klinik özellikleri incelenmemişti (3). Çalışmamızda hastaneye yatış sebepleri incelendiğinde tüm hastalar arasında en sık sebep hastanın genel durumunun bozuk olması (%41) iken, ikinci en sık sebep geniş spektrumlu IV ampirik tedavi gereksinimiydi (%34.9). ASB ve sistit tanılı hastalarda dirençli üreme saptanması en sık yatış sebebiydi (sırasıyla %52.4, %43.2). Yine aynı çalışmada yaşlı hastalarda ÜSE nedenli yatış sıklığının gençlere göre daha çok arttığı saptanmıştı. Çalışmamızda ileri yaş (%29.3) ve akut böbrek yetmezliği (%18.8) sık saptanan diğer yatış sebepleriydi.

5.2. ETKENLER VE DİRENÇ PROFİLLERİ

Çalışmamızda hastaların %97.6'sından idrar kültürü alınmıştı. Bu hastaların %67.7'sinde idrarda üreme olmuştu. İdrar kültürlerinin %6.7'si kontaminasyon ile sonuçlanmış, %23.2'sinde ise üreme olmamıştı. Piyelonefrit olgularının %90.5'inden kan kültürü alınmış ve bunların %20.3'ünde bakteriyemi saptanmıştı. Hem idrar kültürü hem kan kültürü alınan piyelonefritli hastaların %3.9'unda idrarda etken saptanamadığı halde kanda saptanmıştı. Bir çalışmada bakteriüri için sınır değer $>10^5$ kob/ml kabul edildiğinde idrar kültürünün sensitivitesi %73, spesifitesi %94 olarak hesaplanmıştı (75). Kan kültürünün komplike ÜSE'deki değerinin araştırıldığı bir çalışmada, çalışmamıza benzer olarak idrar kültürlerinin ancak %70'inde etkenin saptanabildiği, kan kültürlerinin ise %29'unda üreme olduğu bildirilmişti. Bu çalışmada hastaların %5.1'inde idrar kültüründe üreme olmadığı veya kontaminasyon ile sonuçlandığı halde kan kültüründe üreme olmuştu. Kan kültürü ve idrar kültürü diskordansı için sadece hastaların yatış anında antibiyotik kullanıyor olması risk faktörü olarak belirlenmiş, son 2 hafta içinde antibiyotik kullanmak, hastaların yaş cinsiyet ve komorbiditeleri ile diskordans arasında anlamlı ilişki saptanmamıştı (94). Çalışmamızda da piyelonefriti olan hastaların az bir kısmında kan kültürü tanıya ek katkı sağlamıştı.

Piyelonefritli olgularımızın %11.5'i ciddi sepsis veya septik şok tablosundaydı. Japonya'da ulusal çapta yapılan ve ÜSE nedeniyle yatırılan hastaların incelendiği bir çalışmada ürosepsis sıklığı %17.9 iken, sadece üroloji servislerindeki hastaların incelendiği çok uluslu GPIU çalışmasında bu oran %25'ti (23, 80). Çalışmamızda ürosepsis sıklığının daha düşük saptanmasının sebebi YBÜ'ye yatırılan hastaların dahil edilmemesi olabilir. Araştırılan grubun özelliklerine göre sepsis sıklığı değişebilir.

Dahil edilen tüm hastalarımızın idrar kültüründe en sık saptanan etken *E.coli* (%44.8) idi. Sıklık sırasına göre diğer etkenler *Klebsiella spp.* (%21.7), *P. aeruginosa* (%13), *E. faecalis* (6.1), *Candida spp.* (%3.3), *Proteus spp.* (%3.1), *Enterobacter spp.* (%2.3), *E. faecium* (2.3), *Citrobacter spp.* (%1.3), *Acinetobacter baumannii* (%0.6), *Staphylococcus aureus* (%0.6) idi. Literatürde de tüm yaş grupları ve kategorilerdeki ÜSE'lerde en sık saptanan etken *E.coli* idi. Farklı gruplar arasında sıklığı değişmekle beraber hastane kaynaklı ÜSE'de ise prevalansı daha düşüktü. Bir

çalışmada toplum kaynaklı ÜSE'de *E.coli* sıklığı %60.4 idi (28). ÜSE sebebi ile yatırılan hastaların araştırıldığı çok uluslu bir çalışmada ise *E.coli* tüm etkenlerin %53'ünü oluşturmaktaydı (95). Bu çalışmada da çalışmamıza benzer olarak sıklık sırasına göre saptanan diğer etkenler *K.pneumonia* (%15), *P. aeruginosa* (%8.4), *Proteus mirabilis* (%7.5), *Enterococcus spp.* (%5.5) idi. SMART Türkiye çalışmasında *P. aeruginosa*'nın hastane kaynaklı ÜSE'lerde daha sık görüldüğü saptanmış, GPIU çalışmasında ise ASB'lerde *P.aeruginosa* görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştu (23, 34). Çalışmamızda da *P.aeruginosa*'nın piyelonefritte anlamlı olarak daha az görüldüğü tespit edilmişti. Bu durumun yatırılarak takip edilen sistit ve ASB tanılı hastaların daha çok oral tedavi seçeneği olmayan, komplike, altta yatan üropatolojisi bulunan hastalardan oluşmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Saptadığımız etkenlerin antibiyotik dirençleri incelendiğinde tüm etkenlerin yaklaşık %65'ini oluşturan *E.coli* ve *Klebsiella* türleri arasında *Klebsiella spp.*'nin siprofloksasin dışındaki tüm antibiyotiklere karşı *E.coli*'den daha dirençli olduğu gözlemlendi. Bu farkın en yüksek olduğu ajan TZP idi. *E.coli*'lerin %17.7'si TZP'ye dirençliyken, *Klebsiella spp.*'lerin %48.2'sinde direnç görülmüştü. Her iki etken için de seftriakson ve siprofloksasin direncinin %60'ı geçtiği, TMP-SMX direnci içinse bu oranın %46-52 ile daha düşük seviyede olduğu dikkat çekmekteydi. *E.coli* suşlarında karbapenem direnci neredeyse hiç görülmezken, *Klebsiella spp.*'de ertapenem direnci %14.1, meropenem direnci %3.5'ti. ÜSE nedeniyle yatmakta olan hastaların, 2011-2012 arasında incelendiği SMART Türkiye çalışmasında toplum kaynaklı ÜSE'lerde bu iki etkenin direnç oranlarının benzer olduğu görülmekteydi (34). Hastane kaynaklı ÜSE'lerde ise karbapenem ve TZP direnci *Klebsiella spp.*'de *E.coli*'den daha yüksek olsa da seftriakson ve kinolon direnci daha düşüktü. Çalışmamızda, *Klebsiella spp.* için seftriakson, seftazidim, TZP, siprofloksasin ve ertapenem direnci SMART Türkiye çalışmasına göre belirgin olarak daha yüksekti. *E.coli* için ise seftriakson ve siprofloksasin direnci SMART Türkiye çalışmasına göre belirgin olarak daha yüksek saptanırken diğer ajanların direnç oranları çalışmamızla benzer seviyelerdeydi. Türkiye'ye benzer olarak direnç oranları yüksek seyreden İspanya'da 2010-11 arasında yapılan bakteriyemik ÜSE'lerin incelendiği bir çalışmada toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ilişkili ÜSE'lerde saptanan

enterobakterilerde kinolon direnci sırasıyla %25 ve %50, TZP direnci %7 ve %16 saptanmıştı (96). Çalışmamızda özellikle *Klebsiella spp.*'de direnç oranlarının yaygın olarak arttığı dikkati çekmiştir. Her iki etken için seftriakson ve kinolon direncinin artmasının bu ajanların yaygın kullanımından kaynaklandığı düşünülmüştür.

E.coli suşlarımızın %71.4'ü ÇİD, %1.1'i YİD idi. GSBL üreten *E.coli* oranı ise %62.9'du. *Klebsiella spp.*'lerin %70.2'si ÇİD, %8.3'ü YİD iken %71.4'ünde GSBL üretimi mevcuttu. *P.aeruginosa* suşlarının %36'sının ÇİD, %18'inin YİD olması dikkat çekmekteydi. *Enterobacter spp.*'lerin sayısı az olmakla birlikte %44.4'ü YİD saptanan organizmaydı. TİD mikroorganizma saptanmamıştı. Tüm etkenlerin %63.7'si ÇİD, %6.5'i YİD organizmaydı. İncelenen etkenlerin %64.3'ünde GSBL üretimi bulunuyordu. Aralarında Türkiye'nin de bulunduğu direnç oranlarının yüksek olan sekiz ülke verileri ile 2013-2014 arasında yapılan bir çalışmada ÜSE nedeni ile yatırılan hastalarda ÇİD organizma sıklığı %26 saptanmıştı (81). Bu oran Tayvan'da 2006-2018 arasında ÜSE ile yatırılan hastalarda %34.7 idi (89). İtalya'da 2011'de bakteriyemik ÜSE'lerin incelendiği çalışmada sağlık hizmeti ilişkili ÜSE'lerde *E.coli*, *Klebsiella spp.* ve diğer enterobakteriler için GSBL üretimi sıklığı sırasıyla %10, %2 ve %13'tü. Sadece üroloji servislerinde yatan hastaların araştırıldığı çok uluslu GPIU çalışmasında ise hastaların %27.8'inde GSBL üreten mikroorganizma saptanırken, ÇİD organizma sıklığı %40 civarındaydı ve ASB olgularında daha sıklı (28). SMART Türkiye çalışmasında 2011 yılında *E.coli* ve *Klebsiella spp* için sırasıyla hastane kaynaklı ÜSE'de GSBL oranı %50-%44, toplum kaynaklı ÜSE'de %38-%42 idi. İstanbul'da 2014 yılında yapılan, ÜSE nedeni ile yatırılan bakteriyemik hastaların incelendiği bir çalışmada Gram negatiflerde GSBL üreten mikroorganizma oranı %43 saptanmıştı. *E.coli* suşlarında GSBL oranı %46 iken *K.pneumonia* suşlarında %58'di (97). ÜSE nedeniyle yatırılan hastalarda ÇİD mikroorganizma sıklığı ciddi seviyede artmıştır.

Çalışmamızda ÇİD/YİD/TİD organizma varlığı ile hastane yatışı arasında anlamlı ilişki saptanmıştı. Son bir yılda hastane yatışı olan hastalarda ÇİD organizma sıklığı %70 iken bu oran son üç ayda yatışı olan hastalarda %75'e yükselmekteydi. Hastane yatışı olmayan hastalarda ise %58 oranında ÇİD organizma görülmüştü. ABD'de, acil servise ÜSE nedeni ile başvuran hastalarda ÇİD enterobakterilerden kaynaklı ÜSE için risk faktörleri araştırılmış ve 48 saatten uzun süreli hastane yatışı

ÇİD için risk faktörü olarak tanımlanmıştı. Ancak hastane yatışının tarihiyle ilişkisi incelenmemişti (98). Tayvan'da, 2015'te acil servise başvuran tüm hastalarda ÇİD enterobakterilere bağlı enfeksiyon ve kolonizasyonun sebeplerinin araştırıldığı bir çalışmada son bir ay içinde hastane yatışı olması risk faktörü olarak belirlenmişti (99).

Bulgularımızda ÇİD organizma sıklığı ile benzer olarak GSBL üreten organizma sıklığı da hastane yatışı öyküsü ile anlamlı olarak artmaktaydı. Son bir yılda hastane yatış öyküsü olanların %80.7'sinde GSBL üreten mikroorganizma saptanırken, yatış öyküsü olmayan hastaların %47.1'inde saptanmıştı. Son üç ayda hastane yatış öyküsü olanlarda ise %83.3 oranında GSBL üreten organizma saptanmıştı. İspanya'da 2012'de yapılan bir çalışmada GSBL üreten enterobakterilerden kaynaklı ÜSE'lerin risk faktörleri arasında erkek cinsiyeti, hastane yatışı, bakımevinde kalma, diyabet, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve komorbidite risk faktörü olarak saptanmıştı (100).

Çalışmamızda sistiti olanların %82.4'ünde GSBL üreten, %70.8'inde ÇİD organizma saptanmıştı. Piyelonefritli hastaların ise %60.2'sinde GSBL üreten, %63.2'sinde ÇİD organizma görülmüştü. Bu fark sistit tanılı hastaların yatış sebebinin çoğunlukla, dirençli organizma üremesi olmasından kaynaklanmaktaydı. Yüksek direnç oranları nedeniyle oral tedavi seçeneğinin olmayışı sistit olgularının yatırılarak tedavi edilmesine yol açmaktaydı.

Hastaların son üç yıl içindeki eski idrar kültürlerini incelediğimizde %60'ında bu başvurusunda aynı etken saptanırken sadece %14'ünde farklı bir etken üremişti. Hastaların büyük çoğunluğunda aynı etken üremiş olsa da aynı ya da farklı etken saptanması ile eski idrar kültürü üzerinden geçen süre arasında ilişki belirlenmedi. Eski kültürü ile aynı etken saptanan hastaların %74.6'sında ise antimikrobiyal duyarlılığı aynı veya daha iyiydi. Eski idrar kültürü sonucunun prediktif değerinin araştırıldığı bir çalışmada dört ile sekiz hafta önceki kültür ile uyum olasılığı %57, >32 hafta önceki kültürler ile uyum %49 saptanmıştı. Dört ile sekiz hafta önceki kültürlerin antibiyotik duyarlılığının %83'ü aynı veya daha iyi saptanırken, >32 hafta önceki kültürlerde bu oran çalışmamıza benzer olarak %75'ti. Bu oranların hastanın antibiyotik maruziyetine göre değiştiği saptanmıştı (101).

5.3. RİSK FAKTÖRLERİ

ÜSE için risk faktörlerini incelediğimizde hastaların %64.8'inde en az bir ürolojik patoloji, %27.3'ünde ürolojik girişim öyküsü mevcuttu. Tüm hastaların %19.2'sinde renal taş, %17.3'ünde anatomik bozukluk, %12.9'unda BPH, %7.7'sinde mesane kanseri mevcuttu. Saptanan diğer üropatolojiler arasında stent (%6.5), prostat kanseri (%4.4), nefrostomi (%5.2), nörojen mesane (%4.6) bulunuyordu. Japonya'da ulusal çapta yapılan bir çalışmada ÜSE nedeniyle yatırılan hastaların %6.1'inde BPH, %10.7'sinde taş, %5.5'inde ürolojik malignite, %12.3'ünde obstrüktif üropati ve reflü, %1.6'sında nefrostomi, %8.3'ünde stent mevcuttu (80). Çalışmamızda yatan hastalarda üropatoloji sıklığı daha yüksekti. Türkiye'de 2006 yılında yapılan bir çalışmaya göre ise, toplum kaynaklı ÜSE'de risk faktörlerinin sıklığı incelendiğinde çalışmamıza daha yakın oranlar görülmüştü. Bu çalışmada taş %17.8, prostat patolojileri %6.8, nörojenik mesane %6.2 oranında görülmüştü. Cerrahi müdahale öyküsü ise hastaların %10.3'ünde mevcuttu (102). Burada ürolojik girişimlerin sıklığının arttığı ve ÜSE için daha büyük bir risk haline geldiği görülmektedir.

Çalışmamızda diğer risk faktörleri arasında son bir yılda hastane yatış öyküsü (%52.5), üriner kateter öyküsü (%31.7), immobilizasyon ve bez kullanımı (%26.9- %27.3), bakımevinde kalma (%2.2) bulunuyordu. Bir yıl içinde antibiyotik kullanım öyküsü hastalarımızın %57.6'sında mevcuttu. Hastaların, %53.3'ü son altı ayda, toplam %61.6'sı son bir yılda ÜSE geçirmişti. Türkiye'de 2006'da yapılan çalışmada ise ÜSE nedeni ile yatan hastalarda son altı ayda ÜSE öyküsü %29.5, antibiyotik kullanımı %6 olarak saptanmıştı (102). Çok uluslu bir çalışmada ÜSE nedeniyle yatan hastalarda, son üç ayda antibiyotik kullanımı %19.7, son bir yıl içinde ÜSE öyküsü %27.8 ile çalışmamızdan daha düşük saptanmıştı. Bu çalışmada hastaların çalışmamıza benzer olarak %29.6'sında üriner kateter, %4.7'sinde nörojen mesane, %23'ünde obstrüktif üropati mevcuttu. Bakımevinde kalma oranı ise %14.4 ile çalışmamıza göre yüksekti (103). ÜSE nedeni ile yatan hastalarda antibiyotik kullanım öyküsünün çalışmamızda çok daha yüksek saptanmasının ülkemizde antibiyotik kullanımının yaygınlığından kaynaklandığı ve bu hastalarda IV tedavi gereksinimi nedeniyle yatış ihtiyacının arttığını düşünüldü.

5.4. UYGULANAN TEDAVİLER VE TEDAVİ SONUÇLARI

Hastaların %38'i, %71.3'ü aynı kuruma olmak üzere, yatışı öncesi aynı şikayetler ile sağlık kuruluşuna başvurmuş, %26.5'i ayaktan antibiyotik kullandığını belirtmişti. Kullanılan antibiyotiklerin bilindiği hastaların %28.8'inde ampirik tedavi ADT sonucuna uygun değildi. Yatış öncesi antibiyotik kullanım süresi ortalama 4.69 gündü. Hastaların önemli bir kısmında uygun ampirik tedavi başlanmış olsa da takipte yatış gerekebileceği dikkat çekmişti. Uygun tedavi başlanmasına rağmen takipte yatış gerekmesinin sebebinin, hastanın tedavi uyumunun iyi olmaması, oral antibiyotiklerin emilim sorunu veya ilaç etkileşimi gibi pek çok faktöre bağlı olabileceği düşünüldü. Bu nedenle başlangıçta ayaktan tedavi planlanan hastaların kontrole çağırılarak klinik takibi yapılması gerektiği düşünüldü.

Başlangıç tedavileri incelendiğinde çalışmamızda hastaların %84'ünün tedavisi ampirik olarak başlanmıştı. Başka bir çalışmada da hastaların %87.6'sında tedavi ampirik olarak başlanmıştı (104). Çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarda görüldüğü üzere ÜSE tedavisi genellikle ampirik olarak başlanmaktadır. Bu durum doğru ampirik tedavilerin başlanabilmesi için popülasyonun etken ve direnç profilinin bilinmesini daha önemli hale getirmektedir. Çalışmamızda tüm başlangıç tedavilerinin %43.6'sı kültür ADT sonucuna göre uygun, %6.5'i daha geniş spektrumlu iken, %20.6'sı uygun değildi. Yapılan çalışmalarda uygun olmayan ampirik tedavi başlama riskinin yaşlı hastalarda, sağlık hizmeti ilişkili veya hastane kaynaklı enfeksiyonlarda daha yüksek olduğu saptanmıştı (96, 105, 106). Bir çalışmada yetersiz ampirik tedavi oranı toplum kaynaklı ÜSE'de %14.9 iken sağlık hizmeti ilişkili ÜSE'de %30.5'e yükselmekteydi (105). Başlangıç tedavilerinin uygunluk oranının %83.7 olduğu bir çalışmada, uygun olmayan şekilde geniş spektrumda antimikrobiyal kullanım oranı %13.6 bulunmuştu (107). Bu oran çalışmamıza göre yüksekti.

Ampirik tedavi olarak hastalarımızın genelinde en sık tercih edilen ajanlar ertapenem (%40.1), seftriakson (%32.5), TZP (%12.5) ve meropenemdi (%6.5). Siprofloksasin ise sadece iki hastada ampirik olarak başlanmıştı. Sistit tanılı hastalarda ise seftriakson (%51.5) ampirik olarak en sık başlanan ajan iken ertapenem hastaların %30.3'ünde, meropenem %9.1'inde ampirik olarak başlanmıştı. Japonya'da ÜSE nedeni ile yatırılan hastaların 18.5'ine ikinci kuşak, %38'ine

üçüncü kuşak, %4.4'üne de dördüncü kuşak sefalosporin başlanmıştır. Hastaların %23.8'ine antipseudomonal betalaktam antibiyotik başlanırken, sadece %10.7'sine karbapenem, %4.5'ine kinolon başlanmıştır (80). Bakteriyemik ÜSE'lerin incelendiği bir çalışmada ise en sık seçilen ampirik antibiyotikler AMK (%22), TZP (%14), sefalosporinler (%27), karbapenemler (%20) ve kinolonlardı (%11) (96). Çalışmamızda ampirik tedavide karbapenem kullanım oranı birçok çalışmaya göre oldukça yüksekti.

Toplam tedavi süresi çalışmamızda ortalama 13.24 gün, ADT sonucuna uygun tedavi süresi 12.06 gündü. Bu süreler ASB tanılı hastalar için sırasıyla 11.8 ve 11.1, sistit için 12.02 ve 10.44, piyelonefrit için ise 13.52 ve 12.38 gündü. Komplike ÜSE'lerin incelendiği iki farklı çalışmada tedavi süresinin ortanca değeri ÜSE tiplerinde farklı olmaksızın 6 gün (4-10) olarak bulunmuştu (95, 103). Çok uluslu bir çalışmada bu süre 7.8 gün saptanmıştı (108). ÜSE nedeniyle yatan hastaların tedavi süresi bir çalışmada ortalama 12 gün iken, başka bir çalışmada ise 16.2 gün saptanmıştı (81, 87). Çalışmaların çoğunda ortalama tedavi sürelerinin çalışmamıza göre daha kısa olduğu görüldü. Benzer hasta grupları için uygulanan bu farklı tedavi sürelerinin komplike ÜSE tedavisiyle ilgili önerilerin net olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Özellikle komplike ÜSE için tedavi süresiyle ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Hastalarımızın %18.8'inde ADT sonucunda etkenin antimikrobiyale duyarlı olmaması, %3.5'inde klinik yanıtızlık, %1.7'sinde hastanın klinik tablosunun ağır olması, %1.7'sinde ilaca bağlı yan etki nedeni ile olmak üzere toplam %25.5'inde tedavi değiştirilmişti. Çalışmalarda ADT sonucuna göre tedavi değişim sıklığı %11 ile %44 arasında değişmekteydi (100, 106). Bir çalışmada komplike ÜSE tedavisinde ilaca bağlı advers olay görülme sıklığı %5.8 olarak belirlenmişti (103). ÜSE tedavisinde en belirleyici faktör ADT sonuçları olsa da hastanın klinik tablosu ve ilaca bağlı yan etkiler de önemli oranda tedaviyi etkileyebilmektedir.

5.4.1. Mikrobiyolojik Yanıt, Klinik Yanıt ve Mortalite

Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunda (%83.3) takipte kontrol ürogram testi yapılmıştı. Ürogramın ÜSE tanısındaki yeri ile ilgili birçok çalışma bulunsa da tedavi yanıtını değerlendirmede katkısı ile ilgili yeterli klinik çalışma bulunamadı. Ortanca değeri 4 gün olan kontrol ürogramlarda, başlangıçta

proteinürisi bulunan hastalarımızın %60.4'ünde proteinüri tamamen ortadan kalkmış, nitrit pozitifliği bulunanların ise %97.2'sinde negatifleşmişti. Bir derlemede ÜSE'ye bağlı proteinürinin tedavi ile gerileyebileceği, bu nedenle tedavi tamamlanmadan hastaların proteinürisinin araştırılmaması önerilmişti (93). Hastalarımızın %85.8'inde tedavi ile piyüri ortalama 411'den 64 hücre/mm³'e gerilemişti. Test sırasında uygun tedavi alanların %88.8'inde piyüri gerilerken, uygun tedavi almayanların %67.9'unda piyüri gerilemişti. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olsa da uygun tedavi almayan hastaların büyük çoğunluğunda da piyürinin gerilemiş olması dikkat çekmekteydi. Bu durum tedavi yanıtı değerlendirilirken piyürinin her zaman yol gösterici olamayabileceğini düşündürmektedir.

Hastaların %79.7'sinden alınan kontrol idrar kültürlerinde, alınma süresinin ortanca değeri dört gündü. Kontrol kültür sırasında uygun tedavi alan hastaların (%78) %90.7'sinde mikrobiyolojik kür sağlanırken %6.3'ünde aynı etken üremeye devam etmişti. Toplum kaynaklı febril ÜSE nedeni ile yatırılan hastalarda, 30. günde mikrobiyolojik kür oranı çalışmamıza benzer olarak %89 saptanmıştı (109). Başka bir randomize kontrollü çalışmada febril ÜSE tedavisinde bakteriyolojik kür oranı %93-97 bulunmuştu (13).

Hastaların %3.5'inde klinik yanıtızsızlık nedeni ile antibiyotik değişikliği yapılmıştı. Bir çalışmada toplum kaynaklı febril ÜSE nedeni ile yatırılan hastalarda, 30.günde klinik kür oranı %87 idi (109). Kinolon tedavisinin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada tedavi bitiminden sonra klinik yanıt oranı %86-88 iken, GSBL üreten mikroorganizmalardan kaynaklı ÜSE'nin araştırıldığı bir çalışmada klinik yanıt oranı %96-97 bulunmuştu (11, 110). Klinik yanıt oranının daha düşük olduğu çalışmalarda hastalar tedavi bitiminden sonra değerlendirilmişti. Çalışmamızda ise yanıtı olmayan hastalarda erkenden tedavi değişikliği yapılmıştı.

Yatışları sırasında hastalarımızın %3.9'u YBÜ'ye nakil olurken, %3.5'i yatışı sırasında herhangi bir nedene bağlı olarak ölmüştü. Literatürde ÜSE nedeni ile yatırılan hastalarda hastane yatışı sırasındaki mortalite, seçilen hasta grubuna bağlı olarak %2.6-%21 arasında değişmekteydi. Yalnızca yaşlı hastalar, bakteriyemik hastalar, kateter ilişkili ÜSE ve hastane kaynaklı ÜSE'lerin incelendiği çalışmalarda mortalite daha yüksek bulunurken, toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ilişkili ÜSE'lerin incelendiği çalışmalarda mortalite oranları çalışmamız ile benzerdi (80,

82, 94, 96, 97, 106). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ÜSE nedeni ile yatan hastalarda YBÜ’ye sevk oranı çalışmamıza benzer olarak %4.3 bulunurken, komplike ÜSE’lerin araştırıldığı başka bir çalışmada %2.9 bulunmuştu (94, 97).

5.4.2. ÜSE Nedeni ile Tekrar Başvurular

Çalışmamızda hastaların %34.8’i bir yıl içinde tekrar ÜSE nedeni ile başvurmuştu. Tüm hastaların %7.8’i ilk 15 günde, %24.1’i ilk 60 günde başvurmuştu. Çok uluslu bir çalışmada 60 gün içinde ÜSE nedeni ile tekrar hastaneye başvurma sıklığı %16.1, 30. günde pozitif idrar kültürü sıklığı ise %7.3’tü (95). ÇİD mikroorganizmaların sık olarak görüldüğü ülkelerin katılımıyla yapılan bir çalışmada komplike ÜSE tanılı hastaların 60 gün içinde tekrar başvuru sıklığı %10 olarak saptanmıştı (81). Hastaneye tekrar başvuru için risk faktörlerinin araştırıldığı çok uluslu başka bir çalışmada ise komplike ÜSE sonrasında 60 gün içinde herhangi bir nedene bağlı olarak hastane yatışı sıklığı %20.1’di. Rekürren ÜSE nedeni ile başvuru sıklığı ise %8.7 idi (103). Çalışmamızda literatüre göre ÜSE nedeni ile ETB sıklığı daha yüksek bulunmuştu. Diğer çalışmalarda bir yıl içindeki tekrar başvuru sıklığı ise irdelenmemişti. Çalışmamızda tekrar başvuru sıklığının daha yüksek bulunmasının, çalışmaların bir kısmında tekrar yatışın incelenmiş olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Çalışmamızda bir yıl içindeki ÜSE nedenli tüm başvurular kaydedilmiş böylelikle klinik öneme sahip olduğunu düşündüğümüz, geç tekrar başvurular da incelenmişti.

Hastaların tekrar başvurusundaki etkenler incelendiğinde ETB hastalarının %49.5’inde idrar kültüründe aynı etken saptanırken, %35.2’sinde farklı bir etken üremişti. İlk 15 günde tekrar başvuran hastalar ayrıca incelendiğinde bu hastaların %55.9’unda aynı, %17.6’sında farklı etken üremişti. GTB hastalarının ise %44.7’sinde idrar kültüründe aynı etken saptanırken diğer %44.7’sinde farklı bir etken üremişti. Burada özellikle ilk 15 gündeki başvurularda hastaların yarısından fazlasında aynı etkenin ürediği görülmektedir. Literatürde çalışmaların çoğunda, ilk 15 gün içindeki bakteriyolojik kür oranları veya ilk 30-60 gün içindeki tekrar başvuru sıklıkları incelense de tekrar başvurudaki etkenlerin aynı veya farklı olması, aynı etken üreyen hastalardaki direnç değişimi incelenmemişti (10, 13, 95, 103). Çalışmamızda tekrar başvurusunda aynı etken üreyen hastaların %13.7 direnç artışı varken %86.3’ünde direnç artmamıştı. ETB veya GTB arasında direnç artışı

açısından anlamı fark yoktu. Bir çalışmada 4-8 hafta önceki kültürlerin antibiyotik duyarlılığının %83'ü aynı veya daha iyi saptanırken, >32 hafta önceki kültürlerde bu oran %75'ti (101).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ek hastalık varlığı, malignite, komplike ÜSE, rekürren ÜSE, hastane yatış öyküsü, antibiyotik kullanımı öyküsü, ürolojik girişim öyküsü, üropatoloji varlığı, mesane kanseri, prostat kanseri, TAK, anatomik bozukluk, bez kullanımı ve GSBL üreten mikroorganizma varlığının bir yıl içinde tekrar başvuru riskini anlamlı olarak artırdığı saptandı. ETB'de farklı olarak komplike ÜSE, TAK ve anatomik bozukluk ile arasında anlamlı ilişki saptanmazken, sepsis, bakteriyemi, nefrostomi varlığı, *Klebsiella spp.* üremesi, ÇİD/YİD mikroorganizma varlığı ETB riskini artırmaktaydı.

Çok değişkenli modelde ise bir yıl içinde tekrar başvuru riskini malignite, renal taş, prostat kanseri, TAK, anatomik bozukluk, bez kullanımı ve sepsisin anlamlı olarak artırdığı saptandı. Tekrar başvuru riskini en çok artıran durumlar prostat kanseri (beş kat) ve TAK (dört kat) idi. ETB için ise prostat kanseri, renal taş, anatomik bozukluk, bez kullanımı, sepsis, nefrostomi varlığı ve GSBL üreten mikroorganizma varlığı risk faktörü olduğu belirlendi. Prostat kanseri (18 kat) ve nefrostomi varlığı (10 kat) ETB riskini en çok artıran durumlardı.

Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde tedavi süresi ve uygun olmayan ampirik tedavi başlanmasının tekrar başvuru ile ilişkili olmaması dikkat çekmekteydi. Bir çalışmada komplike ÜSE'de yatan hastalarda başlangıçta uygun olmayan ampirik tedavi verilmesinin çalışmamıza benzer olarak 30 gün içinde yeniden başvuru ile ilişkili olmadığı bildirilmişti (106). Tüm sebeplere bağlı hastaneye tekrar yatış için risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada ise çalışmamıza benzer olarak kanser ve nefrostomi varlığı risk faktörü olarak belirlenmişti. Ayrıca yaş, DM, ÜSE öyküsü ve üriner kateter takılması da 60 gün içinde tekrar yatış riskini artırmaktaydı. Uygun ampirik tedavi başlanmasının veya tedavi süresinin tekrar yatış ile ilişkisi yoktu (103). Üriner kateterlerin ÜSE için bilinen önemli risk faktörlerinden biri olmasına rağmen, çalışmamızın sonuçlarında üriner kateter öyküsünün bir yılda tekrar başvuru riskini artırmaması dikkat çekmekteydi. Bir çalışmada Kİ ÜSE ve diğer komplike ÜSE'ler arasında 30 günlük rekürrens ve 60 günlük hastane yatışı arasında fark bulunmamıştı (111). Ancak başka

bir çalışmada ise 30 günlük tedavi başarısızlığı riskini artırdığı saptanmıştı (95). Çalışmamızda rekürren ÜSE tek değişkenli analizde tekrar başvuru riskini her iki grupta da artırsa da çok değişkenli modelde bu ilişki anlamlı bulunmamıştı. Yalnızca erkek hastaların dahil edildiği ayaktan ve yatan hastaların araştırıldığı bir çalışmada ise geçirilmiş ÜSE öyküsü, prostat hipertrofisi, betalaktam antibiyotik tedavisi ve inkontinansın 30 gün içinde rekürrens riskini artırdığı saptandı (22).

5.4.3. Tedavi Süresi ve Tekrar Başvuru İlişkisi

Piyelonefritli hastalarda tedavi süresi ile tekrar başvuru arasındaki ilişki ayrıntılı olarak ele alındığında komplike olgularda ≤ 10 gün (kısa) tedavi alanlar ile >10 gün (uzun) tedavi alanlar arasında bir yıl içinde ve 60 gün içinde tekrar başvuru sıklıkları incelendi. Kısa tedavi alanlar için bu oranlar sırasıyla %40 ve %18.2 iken uzun tedavi alanlar için %37.6 ve %27.6 idi. Hem bir yıl içinde hem de 60 gün içinde tekrar başvuru için iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Ayaktan erkek hastaların incelendiği geniş ölçekli bir çalışmada yedi gün ve daha kısa tedavi alanlar ile yedi günden uzun tedavi alanlar kıyaslanmıştı. Bu çalışmada uzun süreli tedavi almak erken ya da geç rekürrensi azaltmamıştı. Uzun tedavi almak, kısa tedaviye göre geç rekürrenste artış ile ilişkiliydi (%10.8 - %8.4) (22).

GSBL üreten mikroorganizma saptanan komplike piyelonefritli hastalarda ise kısa süre tedavi alanların %55.6'sı bir yıl içinde, %33.3'ü 60 gün içinde tekrar başvurmuştu. Uzun tedavi alanların ise %42.7'si bir yıl içinde, %36'sı 60 gün içinde tekrar başvurmuştu. İki grup arasında tekrar başvuru açısından anlamlı fark yoktu. GSBL üreten etkenlerin sebep olduğu ÜSE'de tedavi süresinin incelendiği bir çalışmada yedi gün ve daha uzun tedaviler kıyaslanmıştı. Kısa tedavi alan grupta ortalama tedavi süresi 6.1 gün, uzun tedavi alan grupta ise 13.8 gündü. İki grup arasında mortalite veya 30 gün içinde rekürrens açısından fark yoktu (%10-%8.6) (112).

Komplike piyelonefrit tanılı hastalar içinde rekürren ÜSE tanımına uyan hastalarda kısa süreli tedavi alanların %64.7'si bir yıl içinde tekrar başvururken, %29.4'ü 60 gün içinde tekrar başvurmuştu. Uzun süreli tedavi alan hastaların ise %47.7'si bir yıl içinde tekrar başvururken, %34.1'i 60 günde tekrar başvurmuştu. Komplike piyelonefritli rekürren ÜSE'lerde tedavi süresi farklı olan hastalarda ETB ve bir yıl içinde tekrar başvuru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Komplike olmayan piyelonefrit tanılı hastalarda kısa tedavi alanların %40'ı bir yıl içinde tekrar başvururken, %11'i 60 gün içinde tekrar başvurmuştu. Uzun tedavi alanların ise %34.4'ü bir yıl içinde, %17'si 60 gün içinde tekrar başvurmuştu. Hem bir yıl içinde hem de 60 gün içinde tekrar başvuru için iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Genç kadınlarda akut piyelonefrit için tedavi süresinin tedavi başarısına etkisinin araştırıldığı bir RKC'de siprofloksasinin yedi ve 14 günlük tedavileri karşılaştırılmıştı. Bu hasta grubunun sadece %5-10'u komplike hastalardı. Tedaviden 10-14 gün sonra rekürrens oranı kısa tedavide %3 iken uzun tedavide %4'tü. Uzun dönemde bu oran her iki grup için %7 idi. Bakteriyemik hastalarda bile her iki grupta kür oranları benzerdi (12).

Günlük klinik pratiğimizde ÜSE hastalarında karşılaştığımız en temel sorun hastaların tedavi tamamlanması sonrasında tekrar tekrar ÜSE ile başvurması olduğundan çalışmamızda bu sorun ele alındı. Ancak ÜSE'de tedavi süresini araştıran birçok çalışmada tedavi sonuçları farklı parametreler kullanılarak incelenmişti. Komplike ÜSE tedavisinde beş gün yüksek doz levofloksasin ile 10 gün siprofloksasinin karşılaştırıldığı RKC'de tedaviden yaklaşık 10 gün sonra değerlendirilen mikrobiyolojik eradikasyon oranı ve klinik başarı oranı benzerdi (%86-%88) (11). İki bin on üçte yapılan bir metaanalizde ÜSE tedavisinde yedi gün ve daha uzun süreli tedaviler kıyaslanmıştı. Bu metaanalizde dahil edilen çalışmaların çoğunda kinolonlar araştırılmıştı. Betalaktamların araştırıldığı çalışmalar ise 2000 yılı öncesine dayanmaktaydı ve hasta gruplarının tanımlamaları net değildi. Bu çalışmada üropatolojisi olan hastalarda uzun süreli tedavi ile mikrobiyolojik başarısızlık olasılığı daha düşük bulunmuştu (9). Sadece komplike olmayan ÜSE tanılı hastalarda tedavi süresinin araştırıldığı 2020'de yapılan bir meta analizde ise yedi gün ve daha uzun tedaviler arasında tedavi başarısı benzer bulunmuştu. Bu metaanalizde hastaların %80'i kadın hastalardan oluşmaktaydı ve dahil edilen çalışmaların çoğunda kinolonlar incelenmişti (10). Febril ÜSE'de tedavi süresinin incelendiği 2017'de yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada yedi gün ve 14 günlük tedaviler kıyaslanmıştı. 14 günlük tedavilerin son yedi günü oral siprofloksasin ile tamamlanmıştı. Tedaviden 10-18 gün sonraki klinik kür oranları her iki grupta benzerdi (%93-7 gün, %94-14 gün, noninferior). Ancak erkek hastalar ayrıca ele alındığında kısa tedavi kolunda klinik kür oranı anlamlı olarak daha düşük

bulunmuştu (%86-98, inferior). Bakteriyolojik kür ise iki grupta benzerdi (%93-97). Uzun dönemde (84 gün) klinik kür oranlarında hem kadın hem erkeklerde her iki tedavi süresi için benzerdi (13).

Çalışmamızın tek merkezli olması, retrospektif yapısı nedeni ile özellikle klinik bulguların hasta dosyalarındaki kayıtlardan temin edilmiş olması çalışmamızın kısıtlı yönleridir. Ayrıca alt gruplardaki hasta sayısının yeterli olmaması nedeni ile klinik yanıtızlığı olan hastaların risk faktörleri ve sistit tanılı hastaların tekrar başvuru için risk faktörleri incelenememiştir.

Sonuç olarak; ÜSE tedavi süresinin araştırıldığı çalışmalarda farklı parametrelerin ele alınması ve farklı hasta gruplarının incelenmesi nedeni ile tüm sonuçların yorumlanması güç hale gelmektedir. Birçok çalışmada gebe olmayan kadın hastaların, komplike olmayan ÜSE'lerin, ayaktan oral tedaviye uygun hastaların ve özellikle kinolonlara duyarlı etkenlerin çalışmaya dahil edildiği görülmektedir. Ancak gerçek yaşamda Türkiye gibi antimikrobiyal direncin oldukça yüksek olduğu ülkelerde, çalışmamızda da olduğu gibi genellikle komplike ve birçok antibiyotiğe dirençli etkenlerin ürettiği oldukça heterojen hasta grupları karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle bu hasta gruplarının dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Komplike ÜSE'lerin de incelendiği birçok çalışmada daha kısa tedavi süreleri ile klinik, mikrobiyolojik yanıtların uzun tedavilere benzer olduğu görülmektedir. Çalışmamız da sağlık sistemi üzerinde önemli bir yüke sebep olan ÜSE nedenli tekrarlayan başvuruların sıklığının, tedavi süresinden etkilenmediğini göstermiştir. Çalışmamızın bulgularını destekleyen çalışmaların literatürde artması ile ÜSE tedavisinde daha kısa süreli antibiyotik tedavilerinin net öneriler haline geleceğini, bu sayede antibiyotik direnci, maliyet, yan etki gibi sorunlara azaltıcı yönde katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bulguları incelendiğinde;

- I. Ortalama yatış süresi birçok klinik çalışmaya göre uzun bulunmuştur. Hastane yatış sebeplerinde tüm hasta gruplarında önde gelen sebep kültürde dirençli mikroorganizma saptanması ve geniş spektrumlu IV ampirik tedavi ihtiyacıdır. Birçok hastada oral antibiyotik seçeneklerinin bulunmaması yatış sürelerinde uzamaya neden olmaktadır. Ayrıca bazı ajanların ülkemizde ayaktan tedavide ödeme

kapsamında olmaması da yatış sürelerinde uzamalara sebep olmaktadır.

- II. En sık saptanan etkenler halen *E.coli* ve *Klebsiella spp*'dir. Ancak *Klebsiella* suşlarında çok daha yüksek olmak üzere her iki etkenin direnç oranları endişe verici düzeydedir. Son bir yıl içinde yatış öyküsü olan hastalarda ÇİD mikroorganizma sıklığı %70'e, GSBL üreten mikroorganizma sıklığı %80'e kadar ulaşmıştır.
- III. ÜSE risk faktörleri arasında ürolojik patolojiler önemli bir yer tutmaktadır ve hastaların ürolojik girişim öyküsü sıklığı artmıştır.
- IV. Çalışmamızda ülkemizde birçok hastalıkta olduğu gibi ÜSE'lerde de görüntüleme sıklığının oldukça yüksek olduğu, hastaların önemli bir oranında USG yeterli olduğu halde BT çekildiği saptanmıştır.
- V. ÜSE tedavisinde ampirik karbapenem kullanımı literatüre göre oldukça yüksektir. Çalışmamızda en sık ampirik başlanan tedavi ajanı ertapenemdir. Bu durum artan direnç oranlarının doğal bir sonucu olsa da gelecekte karbapenem direncine karşı risk oluşturmaktadır.
- VI. ÜSE nedeni ile tekrar başvuruların çoğunluğu ilk 60 gün içinde görülmektedir.
- VII. Tekrar başvuru riskini artıran durumlar prostat kanseri, nefrostomi varlığı, renal taş, anatomik bozukluk, sepsis ve GSBL üreten mikroorganizma varlığıdır.
- VIII. Hastaların ≤ 10 gün ve >10 gün tedavi almış olması, komplike piyelonefrit, rekürren ÜSE, GSBL üreten etken varlığı ve komplike olmayan piyelonefrit tanılı hasta gruplarında tekrar başvuru sıklığını değiştirmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10(8):509-15.
2. Wagenlehner FM, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Koves B, Kranz J, Pilatz A, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol.* 2020;17(10):586-600.
3. Simmering JE, Tang F, Cavanaugh JE, Polgreen LA, Polgreen PM, editors. The increase in hospitalizations for urinary tract infections and the associated costs in the United States, 1998–2011. *Open Forum Infect Dis.*; 2017: Oxford University Press US.
4. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96. *Crit Care Med*
5. Gharavi MJ, Zarei J, Roshani-Asl P, Yazdanyar Z, Sharif M, Rashidi N. Comprehensive study of antimicrobial susceptibility pattern and extended spectrum beta-lactamase (ESBL) prevalence in bacteria isolated from urine samples. *Sci Rep.* 2021;11(1):578.
6. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103-e20.
7. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):625-63.
8. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68(10):e83-e110.
9. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(10):2183-91.
10. Erba L, Furlan L, Monti A, Marsala E, Cernuschi G, Solbiati M, et al. Short vs long-course antibiotic therapy in pyelonephritis: a comparison of systematic reviews and guidelines for the SIMI choosing wisely campaign. *Intern Emerg Med.* 2021;16:313-23.
11. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology.* 2008;71(1):17-22.

12. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergård A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):484-90.
13. van Nieuwkoop C, van der Starre WE, Stalenhoef JE, van Aartrijk AM, van der Reijden TJ, Vollaard AM, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. *BMC med*. 2017;15:1-9.
14. Johnson CC. Definitions, classification, and clinical presentation of urinary tract infections. *Med Clin North Am*. 1991;75(2):241-52.
15. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1-13.
16. Laupland K, Ross T, Pitout J, Church D, Gregson D. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection*. 2007;35:150-3.
17. May L, Mullins P, Pines J. Demographic and treatment patterns for infections in ambulatory settings in the United States, 2006-2010. *Acad Emerg Med*. 2014;21(1):17-24.
18. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):73-9.
19. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172.
20. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12):653-60.
21. Ki M, Park T, Choi B, Foxman B. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999. *Am J Epidemiol*. 2004;160(10):985-93.
22. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med*. 2013;173(1):62-8.
23. Cek M, Tandoğdu Z, Wagenlehner F, Tenke P, Naber K, Bjerklund-Johansen TE. Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients—a global perspective: results from the GPIU studies 2003-2010. *World J Urol*. 2014;32:1587-94.
24. Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S, Zingg D, Naber KG. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(1):107-17.
25. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci AI, Mattina R, Romano P, et al. Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012.
26. Flores-MirelesAL, WalkerJN, CaparonM, HultgrenSJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84.
27. Kahlmeter G. The ECO• SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens—interim report. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46(suppl_1):15-22.

28. Medina-Polo J, Naber KG, Johansen TEB. Healthcare-associated urinary tract infections in urology. *GMS Infect Dis.* 2021;9.
29. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1198-208.
30. Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD, et al. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol.* 2015;12(10):570-84.
31. Kalyoncu BN, Koçoğlu E, Özekinci T, Biçer RT, Aydın G, Önder N, et al. İstanbul'da bir şehir hastanesinde izole edilen üriner sistem patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *Ankem dergisi.* 2023;37(1):18-27.
32. Medina-Polo J, Arrébola-Pajares A, Pérez-Cadavid S, Benítez-Sala R, Sopena-Sutil R, Lara-Isla A, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a urology ward: epidemiology, risk factors and antimicrobial susceptibility patterns. *Urologia Internationalis.* 2015;95(3):288-92.
33. Tandoğdu Z, Bartoletti R, Cai T, Çek M, Grabe M, Kulchavenya E, et al. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003–2013. *Urol Int.* 2016;34:1193-200.
34. Koksal I, Yılmaz G, Unal S, Zarakolu P, Korten V, Mulazimoglu L, et al. Epidemiology and susceptibility of pathogens from SMART 2011–12 Turkey: evaluation of hospital-acquired versus community-acquired urinary tract infections and ICU-versus non-ICU-associated intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(5):1364-72.
35. Walsh C, Collyns T. The pathophysiology of urinary tract infections. *Surgery (Oxford).* 2017;35(6):293-8.
36. Sheerin NS, Glover EK. Urinary tract infection. *Medicine.* 2019;47(9):546-50.
37. Stapleton AE. Urinary tract infection pathogenesis: host factors. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):149-59.
38. Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(10):631-5.
39. Wullt B, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Karpman D, Leijonhufvud I, et al. The host response to urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(2):279-301.
40. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host–pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(4):211-26.
41. Jhang J-F, Kuo H-C. Recent advances in recurrent urinary tract infection from pathogenesis and biomarkers to prevention. *Tzu Chi Med J.* 2017;29(3):131.
42. Mak RH, Kuo H-J. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(2):148-52.

43. Kim A, Ahn J, Choi WS, Park HK, Kim S, Paick SH, et al. What is the cause of recurrent urinary tract infection? Contemporary microscopic concepts of pathophysiology. *Int Neurourol J.* 2021;25(3):192.
44. Hooton TM, Hillier S, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Escherichia coli bacteriuria and contraceptive method. *JAMA.* 1991;265(1):64-9.
45. Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen C-L, Grafton J, et al. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):989-93.
46. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000;182(4):1177-82.
47. Moore EE, Hawes SE, Scholes D, Boyko EJ, Hughes JP, Fihn SD. Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in post-menopausal women. *J Gen Intern Med.* 2008;23:595-9.
48. Vincent CR, Thomas TL, Reyes L, White CL, Canales BK, Brown MB. Symptoms and risk factors associated with first urinary tract infection in college age women: a prospective cohort study. *J Urol.* 2013;189(3):904-10.
49. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1028-37.
50. Gorter KJ, Hak E, Zuithoff NP, Hoepelman AI, Rutten GE. Risk of recurrent acute lower urinary tract infections and prescription pattern of antibiotics in women with and without diabetes in primary care. *Fam Pract.* 2010;27(4):379-85.
51. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(2):510-3.
52. Schneeberger C, Stolk RP, DeVries JH, Schneeberger PM, Herings RM, Geerlings SE. Differences in the pattern of antibiotic prescription profile and recurrence rate for possible urinary tract infections in women with and without diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1380-5.
53. Storme O, Tirán Saucedo J, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber KG. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther Adv Urol.* 2019;11:1756287218814382.
54. Rodriguez-Mañas L. Urinary tract infections in the elderly: a review of disease characteristics and current treatment options. *Drugs Context.* 2020;9.
55. Werneburg GT. Catheter-associated urinary tract infections: current challenges and future prospects. *Res Rep Urol.* 2022:109-33.
56. Pickard R, Lam T, Maclennan G, Starr K, Kilonzo M, McPherson G, et al. Types of urethral catheter for reducing symptomatic urinary tract infections in hospitalised adults requiring short-term catheterisation: multicentre randomised controlled trial and economic evaluation of antimicrobial-and antiseptic-impregnated urethral catheters. *Health Technol Assess.* 2012.
57. Alsaywid BS, Smith GH. Antibiotic prophylaxis for transurethral urological surgeries: systematic review. *Urol Ann.* 2013;5(2):61.

58. Akay AF, Aflay U, Gedik A, Şahin H, Bircan MK. Risk factors for lower urinary tract infection and bacterial stent colonization in patients with a double J ureteral stent. *Int Urol Nephrol*. 2007;39:95-8.
59. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 1992;15(Supplement_1):S216-S27.
60. Johansen TEB, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FM, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:64-70.
61. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):745-59.
62. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;643-54.
63. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2019;202(2):282-9.
64. Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5):4.5. 03.
65. Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgrad Med J*. 2021;97(1154):803-12.
66. Little P, Merriman R, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes J, et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ*. 2010;340.
67. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*. 2002;287(20):2701-10.
68. Sabih A, Leslie SW. Complicated urinary tract infections. 2017.
69. Wagenlehner FM, Pilatz A, Weidner W. Urosepsis—from the view of the urologist. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:51-7.
70. Nicolle L. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16:349-60.
71. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(8):844-54.
72. Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC. Urinary tract infection. 2017.
73. Chernaya A, Søbørg C, Midttun M. Validity of the urinary dipstick test in the diagnosis of urinary tract infections in adults. *Dan Med J*. 2021;69(1):A07210607.

74. Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: a prospective study of 761 patients. *Arch Intern Med.* 2000;160(5):673-7.
75. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(21):361.
76. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1497 catheterized patients. *Arch Intern Med.* 2000;160(5):678-82.
77. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis.* Infectious Diseases Society of America. 2023.
78. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyère F, Geerlings S, Wagenlehner F, et al. *Urological infections.* Arnhem: European Association of Urology. 2018.
79. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
80. Sako A, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Yanai H, Gu Y, et al. Hospitalization for urinary tract infections in Japan, 2010–2015: a retrospective study using a national inpatient database. *BMC Infect Dis.* 2021;21:1-10.
81. Vallejo-Torres L, Pujol M, Shaw E, Wiegand I, Vigo JM, Stoddart M, et al. Cost of hospitalised patients due to complicated urinary tract infections: a retrospective observational study in countries with high prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria: the COMBACTE-MAGNET, RESCUING study. *BMJ open.* 2018;8(4):e020251.
82. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Shorr AF, editors. *Descriptive epidemiology and outcomes of hospitalizations with complicated urinary tract infections in the United States, 2018.* Open Forum Infect Dis.; 2022: Oxford University Press US.
83. Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman AI. Pathogenesis of bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):539-45.
84. Papisotiriou M, Savvidaki E, Kalliakmani P, Papachristou E, Marangos M, Fokaefs E, et al. Predisposing factors to the development of urinary tract infections in renal transplant recipients and the impact on the long-term graft function. *Ren Fail.* 2011;33(4):405-10.
85. Kornfält Isberg H, Hedin K, Melander E, Mölstad S, Beckman A. Uncomplicated urinary tract infection in primary health care: presentation and clinical outcome. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(2):94-101.
86. Arinzon Z, Shabat S, Peisakh A, Berner Y. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55(1):145-7.
87. Smithson A, Ramos J, Bastida M, Bernal S, Jove N, Niño E, et al. Differential characteristics of healthcare-associated compared to community-acquired febrile urinary tract infections in males. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(12):2395-402.

88. Komagamine J, Yabuki T, Noritomi D, Okabe T. Prevalence of and factors associated with atypical presentation in bacteremic urinary tract infection. *Sci Rep.* 2022;12(1):5197.
89. Hsiao C-Y, Chen T-H, Lee Y-C, Hsiao M-C, Hung P-H, Wang M-C. Risk factors for uroseptic shock in hospitalized patients aged over 80 years with urinary tract infection. *Ann Transl Med.* 2020;8(7).
90. Xu R-Y, Liu H-W, Liu J-L, Dong J-H. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC urol.* 2014;14(1):1-5.
91. Choi JJ, McCarthy MW, Meltzer KK, Cornelius-Schechter A, Jabri A, Reshetnyak E, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin for urinary tract infection in hospitalized older adults: a prospective study. *J Gen Intern Med.* 2022:1-7.
92. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):40-51.
93. Nicolle LE. Asymptomatic urinary tract infection is unlikely to cause proteinuria or microalbuminuria. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(5):242-3.
94. Spoorenberg V, Prins J, Opmeer B, de Reijke T, Hulscher M, Geerlings S. The additional value of blood cultures in patients with complicated urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(8):O476-O9.
95. Eliakim-Raz N, Babitch T, Shaw E, Addy I, Wiegand I, Vank C, et al. Risk factors for treatment failure and mortality among hospitalized patients with complicated urinary tract infection: a multicenter retrospective cohort study (RESCUING Study Group). *Clin Infect Dis.* 2019;68(1):29-36.
96. Horcajada J, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Benito N, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(10):962-8.
97. Dökmetaş İ, Hamidi AA, Bulut ME, Çetin S, Öncül A, Uzun N. Clinical effect of discordance in empirical treatment of cases with urinary tract infection accompanied by bacteremia. *Turk J Urol.* 2017;43(4):543.
98. Khawcharoenporn T, Vasoo S, Singh K. Urinary tract infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae: prevalence and risk factors in a Chicago Emergency Department. *Emerg Med Int.* 2013;2013.
99. Tseng W-P, Chen Y-C, Yang B-J, Chen S-Y, Lin J-J, Huang Y-H, et al. Predicting multidrug-resistant Gram-negative bacterial colonization and associated infection on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(10):1216-25.
100. Briongos-Figuero L, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, Dominguez-Gil González M, Gómez-Nieto A, Palacios-Martín T, et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract.* 2012;66:891-6.

101. MacFadden DR, Ridgway JP, Robicsek A, Elligsen M, Daneman N. Predictive utility of prior positive urine cultures. *Clin Infect Dis*. 2014;59(9):1265-71.
102. Kurtaran B, Candevir A, Tasova Y, Kibar F, Inal AS, Komur S, et al. Antibiotic resistance in community-acquired urinary tract infections: prevalence and risk factors. *Med Sci Monit*. 2010;16(5):251.
103. Babich T, Eliakim-Raz N, Turjeman A, Pujol M, Carratalà J, Shaw E, et al. Risk factors for hospital readmission following complicated urinary tract infection. *Scientific Reports*. 2021;11(1):6926.
104. Alkhalaf R, Abu Farha R, Abu Hammour K, Alefishat E. The appropriateness of empiric treatment of urinary tract infections in a tertiary teaching hospital in Jordan: A cross-sectional study. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(5):629.
105. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, Montero M, Salvadó M, Grau S, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect*. 2012;64(5):478-83.
106. Righolt CH, Lagace-Wiens P, Mahmud SM. Prevalence, predictors, and consequences of inappropriate empiric antimicrobial therapy for complicated urinary tract and intra-abdominal infections in Winnipeg hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(1):114891.
107. Kim YJ, Lee J-M, Lee J-H. Predictive factors for early clinical response in community-onset *Escherichia coli* urinary tract infection and effects of initial antibiotic treatment on early clinical response. *World J Clin Cases*. 2020;8(19):4342.
108. Karve S, Ryan K, Peeters P, Baelen E, Rojas-Farreras S, Potter D, et al. The impact of initial antibiotic treatment failure: Real-world insights in patients with complicated urinary tract infection. *J Infect*. 2018;76(2):121-31.
109. Stalenhof JE, van der Starre WE, Vollaard AM, Steyerberg EW, Delfos NM, Leyten EM, et al. Hospitalization for community-acquired febrile urinary tract infection: validation and impact assessment of a clinical prediction rule. *BMC Infect Dis*. 2017;17:1-9.
110. Anderson DT, Albrecht B, Jones KA, Jacob JT, Sexton ME, Wiley Z, et al., editors. Efficacy of Noncarbapenem β -Lactams Compared to Carbapenems for Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacterales Urinary Tract Infections. *Open Forum Infect Dis*. ; 2022: Oxford University Press US.
111. Gomila A, Carratalà J, Eliakim-Raz N, Shaw E, Tebé C, Wolkewitz M, et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with catheter-associated urinary tract infection in countries with a high rate of multidrug-resistance: the COMBACTE-MAGNET RESCUING study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:1-8.
112. Álvarez Otero J, Lamas Ferreiro JL, Sanjurjo Rivo A, Maroto Piñeiro F, González González L, Enríquez de Salamanca Holzinger I, et al. Treatment duration of complicated urinary tract infections by extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacterales. *PLoS One*. 2020;15(10):e0237365.