



**BEŞ YILLIK İDRAR KÜLTÜR SONUÇLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ ve İZOLE EDİLEN  
*ESCHERICHIA COLI* SUŞLARININ  
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PROFİLLERİ**

**Elif DENKTAŞ**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Osman AKTAŞ**

**Yüksek Lisans Tezi – 2019**

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BEŞ YILLIK İDRAR KÜLTÜR SONUÇLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ ve İZOLE EDİLEN  
*ESCHERICHIA COLI* SUŞLARININ  
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PROFİLLERİ**

**Elif DENKTAŞ**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Osman AKTAŞ**

**ERZURUM  
2019**

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BEŞ YILLIK İDRAR KÜLTÜR SONUÇLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ ve İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI*  
SUŞLARININ ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PROFİLLERİ**

Elif DENKTAŞ

**Tez Savunma Tarihi** : 13.09.2019  
**Tez Danışmanı** : Prof. Dr. Osman AKTAŞ (Atatürk Üniversitesi)  
**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ (Atatürk Üniversitesi)  
**Jüri Üyesi** : Dr. Öğretim Üyesi Çiğdem Eda BALKAN BOZLAK  
(Kafkas Üniversitesi)



**Onay**

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Duygu ARIKAN  
Enstitü Müdürü

**Yüksek Lisans Tezi  
ERZURUM-2019**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                          |      |
|--------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                                           | III  |
| ÖZET .....                                                               | IV   |
| ABSTRACT .....                                                           | V    |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....                                      | VI   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                    | VIII |
| TABLolar DİZİNİ.....                                                     | IX   |
| 1. GİRİŞ .....                                                           | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                   | 3    |
| 2.1. İdrar Yolları Anatomisi ve Fizyolojisi.....                         | 3    |
| 2.2. İdrarın yapısı .....                                                | 4    |
| 2.3. Böbreklerin Yapısı.....                                             | 5    |
| 2.4. İdrar Yolları Enfeksiyonları.....                                   | 5    |
| 2.5. İdrar Yolları Enfeksiyonlarında Patogenez.....                      | 13   |
| 2.6. İdrar Yolları Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi..... | 17   |
| 2.7. Vücut Savunma Sistemleri ve İmmunoloji.....                         | 18   |
| 2.8. İdrar Yolu Patojenlerine Genel Bakış .....                          | 21   |
| 2.9. <i>E. coli</i> .....                                                | 23   |
| 2.10. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Antibiyotik Tedavi .....           | 32   |
| 2.11. İYE kökenli <i>E. coli</i> Suşlarının Antibiyotik Direnci.....     | 34   |
| 3. MATERYAL VE METOT .....                                               | 39   |
| 3.1. İdrar Örneklerinin Alınması ve Gönderilmesi .....                   | 39   |
| 3.2. İdrar Örneklerinin Kültürü ve Bakteriyolojik Ekim işlemleri .....   | 40   |
| 3.3. Kültürde Üremelerin Değerlendirilmesi .....                         | 40   |
| 3.4. Kültürde Üreyen Mikroorganizmaların Tanısı .....                    | 41   |

|                                                         |            |
|---------------------------------------------------------|------------|
| 3.5. Antibiyogram Duyarlılık Testleri .....             | 42         |
| 3.6. İstatistiksel Analizler .....                      | 43         |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                 | <b>44</b>  |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                 | <b>55</b>  |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                        | <b>70</b>  |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>                                   | <b>73</b>  |
| <b>EKLER .....</b>                                      | <b>99</b>  |
| <b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ .....</b>                             | <b>99</b>  |
| <b>EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU .....</b> | <b>100</b> |
| <b>EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU .....</b>                | <b>101</b> |

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince bana engin bilgisi ile ışık tutan tecrübeleriyle yol gösterip yardımlarını esirgemeyen danışmanım sayın Prof. Dr. Osman AKTAŞ başta olmak üzere;

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ'ye; Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Halil YAZGI, Ülkü ALTOPARLAK, Prof. Dr. Hakan USLU, Prof. Dr. Hamidullah UYANIK, Dr. Öğr Üyesi Erkan Özmen'e;

Çalışmalarında her zaman yanımda olan Öğr Görevlisi Ayşe Baştopçu'ya; Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma ve Anabilim Dalı çalışanlarına;

Hayatımın her aşamasında destekçim olan aileme. Yüksek Lisansımı tamamlamak için Türkiye'de geçirdiğim zamanda her zaman yanımda olan sevgili eşim Salih Denктаş ve kızım Alya Denктаş'a teşekkürü bir borç bilirim.

**Elif DENKTAŞ**

## ÖZET

### Beş Yıllık İdrar Kültür sonuçlarının Değerlendirilmesi ve İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, hastaneye başvuranlarda ve hastanede yatarak tedavi görenlerde idrar kültür sonuçlarının mikrobiyolojik bir değerlendirmesini yapmak ve izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antimikrobiyal direnç profillerinin yıllar içerisindeki değişimini araştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesine 2014-2018 yıllarında başvuran ve hastanede yatmakta olan hastaların idrar kültür sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların tanısı ve *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları rutin yöntemlerle ya da VITEK® 2 (bioMérieux Clinical Diagnostics, France) ya da BD Phoenix™ otomatize identifikasyon ve duyarlılık test sistemi cihazlarıyla araştırılmıştır.

**Bulgular:** 162.296 idrar örneğinin 213 (% 0.1)'u uygunsuz örnek olduğu için işleme alınmamış; kültürü yapılan örneklerin 25.533 (% 15.7)'ünden pozitif sonuç alınmış; 16.985 (%10.5)'inde kontaminasyon gözlenmiştir. Kültür pozitifliği kadınlarda erkeklere oranla; küçük yaşlarda ve yaşlılarda genç yaşlara oranla yüksek bulunmuştur. Kültür pozitifliği ayaktan hastalarda (% 38,6), yatarak tedavi görenlere (% 38,4) kıyasla çok daha yaygındı. En sık izole edilen bakteri 12.247 (%48.0) suşla *Escherichia coli* olmuş bunu sırasıyla suşla *Enterococcus spp.* (%9.1), koagülaz negatif stafilokok (%8.3), *Candida spp.* (%6.9) ve *Klebsiella pneumoniae* (%6.9) takip etmiştir. *Escherichia coli* suşlarının 3401 (%27.8)'i ESBL pozitif bulunmuştur. *Escherichia coli* suşlarına en etkili antibiyotikler imipenem, meropenem, ertapenem ve amikasin olmuş en fazla direnç ise ampisilin, piperasilin, ampisilin-sulbaktam, TMP-SMX ve siprofloksasine gözlenmiştir.

**Sonuç:** Erzurum'da toplum ya da hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu yüksek oranlarda tespit edilmiştir. *Escherichia coli* suşlarının tedavilerinde kullanılan antibiyotiklerin önemli bir kısmına yüksek oranlarda dirençli oldukları; bu dirençliliğin özellikle ESBL üreten suşlarda çok daha yüksek olduğu görülmüştür. ESBL üretmeyen *Escherichia coli* suşlarının 2018 yılındaki direnç artışı dikkat çekici boyutlardadır.

**Anahtar Kelimeler:** *E. coli*, İdrar kültürü, İdrar yolları enfeksiyonu, Antimikrobiyal direnç, Erzurum.

## ABSTRACT

### Evaluation of the Five-year Urine Culture Results and Antimicrobial Susceptibility Profiles of *E. coli* Strains from urine

**Aim:** The aim of this study was to make a microbiological evaluation of urine culture results in hospitalized and non-hospitalized patients and to investigate the variation of antimicrobial resistance profiles of *Escherichia coli* strains isolated from urine.

**Material and Method:** During a five-year period between 1 January 2014 and 31 December 2018, a total of 162.296 urine culture results of hospitalized and non-hospitalized patients were retrospectively evaluated. Diagnosis of isolated microorganisms and antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* strains were investigated by routine methods or automated identification and susceptibility test systems such as VITEK® 2 (bioMérieux Clinical Diagnostics, France) or BD Phoenix™.

**Results:** Of the 162.296 specimens, 213 (0.1%) were not processed because they were inappropriate; positive results were obtained from 25.533 (15.7%) of the cultured samples; contamination was observed in 16.985 (10.5%). Culture positivity in women compared to men; it was found to be higher in early ages and older people compared to younger ages. Culture positivity was far more common in outpatients (61.6%) compared to inpatients (38.4%). The most frequently isolated bacteria was *Escherichia coli* with 12.247 (48.0%) strains and followed *Enterococcus spp.* (9.1%), Coagulase-negative staphylococci (%8.3), *Candida spp.*, (%6.9) and *Klebsiella pneumoniae* strains, respectively. Of the *Escherichia coli* strains, 3401 (27.8%) were ESBL positive. The most effective antibiotics for *Escherichia coli* strains were imipenem (0.7% resistance), ertapenem (4.7% resistance) and amikacin (5.1% resistance), respectively.

**Conclusion:** Community or hospital-acquired urinary tract infection was found to be high in Erzurum. *Escherichia coli* strains are highly resistant to a significant proportion of antibiotics used in the treatment; this resistance was found to be much higher, especially in ESBL producing strains. The increase in resistance rates of ESBL-producing *Escherichia coli* strains in 2018 is remarkable.

**Key Words:** *E. coli*, Urine culture, Urinary tract infections, Antimicrobial resistance, Erzurum.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                       |                                                               |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>AIEC</b>           | : Adherentinvasiv <i>E. coli</i>                              |
| <b>APEC</b>           | : Avian Patojenik <i>E. coli</i>                              |
| <b>ASB</b>            | : Aseptomatik bakteriüri                                      |
| <b>CFU</b>            | : Colony forming unit (Koloni oluşturan birim)                |
| <b>ÇİD</b>            | : Çoklu ilaç direnci (MDR = multidrug resistant)              |
| <b>CLSI</b>           | : Clinical and Laboratory Standards Institute                 |
| <b>DAEC</b>           | : Difüz adherent <i>E. coli</i>                               |
| <b>EAEC</b>           | : Enteroagregatif <i>E. coli</i>                              |
| <b><i>E. coli</i></b> | : <i>Escherichia coli</i>                                     |
| <b>EIEC</b>           | : Enteroinvasiv <i>E. coli</i>                                |
| <b>EHEC</b>           | : Enterohemorajik <i>E. Coli</i>                              |
| <b>EMB</b>            | : Eosin methilene Blue                                        |
| <b>EPEC</b>           | : Enteropatojenik <i>E. coli</i>                              |
| <b>ESBL</b>           | : Extended-spectrum beta-lactamases                           |
| <b>ETEC</b>           | : Enterotoksijenik <i>E. coli</i>                             |
| <b>ExPEC</b>          | : Ekstraintestinal patojenik <i>E. coli</i> 'ler              |
| <b>EUCAST</b>         | : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing  |
| <b>GBS</b>            | : B grubu <i>Streptococcus (S. agalactiae)</i>                |
| <b>HUS</b>            | : Hemolitik üremik sendrom                                    |
| <b>IPEC</b>           | : İntestinal <i>E.coli</i>                                    |
| <b>İYE</b>            | : İdrar yolları enfeksiyonu (UTIs = Urinary Tract Infections) |
| <b>LPS</b>            | : Lipopolisakarit                                             |
| <b>NMEC</b>           | : Neonatal Menenjit <i>E. coli</i>                            |

|                |                                                                                                                       |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MRKNS</b>   | : Methicillin-resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS)<br>(Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok) |
| <b>MRSA</b>    | : Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i><br>Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>              |
| <b>MSKNS</b>   | : Methicillin-sensitive coagulase negative staphylococci (MSCNS)<br>(Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok)  |
| <b>MSSA</b>    | : Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (Metisiline duyarlı<br><i>Staphylococcus aureus</i> )            |
| <b>Pap</b>     | : Pyelonephritis associated pilus                                                                                     |
| <b>PBS</b>     | : Phosphate-buffered saline (Fosfat tamponlu su)                                                                      |
| <b>PCR</b>     | : Polymerase chain reaction<br>Polimeraz zincir reaksiyonu                                                            |
| <b>SD</b>      | : Standart derivation (Standart sapma)                                                                                |
| <b>TİYE</b>    | : Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu                                                                                  |
| <b>THP</b>     | : Tamm-Horsfall Proteini                                                                                              |
| <b>TLR</b>     | : Toll-like Receptor (Toll benzeri reseptör)                                                                          |
| <b>TMP-SMX</b> | : Trimethoprim/sulfamethoxazole                                                                                       |
| <b>UPEC</b>    | : Üropatojenik <i>Escherichia coli</i>                                                                                |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Şekil No</u></b>                                                             | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Şekil 2.1. Üriner Bölge Enfeksiyonlarında Patogenez .....                          | 16                     |
| Şekil 2.2. İdrar Yolunda İmmünokompedan Hücrelerin Organizasyonu .....             | 20                     |
| Şekil 2.3. <i>E. coli</i> Hücresinin Adezinleri .....                              | 31                     |
| Şekil 2.4. UPEC Virulans Faktörlerine Genel Bakış.....                             | 32                     |
| Şekil 4.1. Beş yıllık Süreçte İdrar Kültür İsteminin Genel Sonuçları .....         | 44                     |
| Şekil 4.2. Cinsiyetlere Göre İdrar Kültür Sonuçları .....                          | 45                     |
| Şekil 4.3. Cinsiyetlere Göre Yaş Gruplarında İdrar Kültürü İstemi .....            | 47                     |
| Şekil 4.4. Kültür Pozitifliğinin Yaş Gruplarında Cinsiyetlere Göre Dağılımı .....  | 48                     |
| Şekil 4.5. Kültür Pozitif Olguların Klinik ve Polikliniklere Göre Dağılımı.....    | 49                     |
| Şekil 4.6. <i>E. coli</i> İzolatlarının Poliklinik ve Kliniklerdeki Dağılımı ..... | 50                     |
| Şekil 4.7. Cinsiyetlere Göre ESBL Pozitif <i>E. coli</i> Dağılımı.....             | 51                     |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo No</u></b>                                                                          | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> İYE ile Uyumlu İdrar Parametreleri .....                                      | 4                      |
| <b>Tablo 2.2.</b> Anlamlı Bakteriüri Kriterleri .....                                           | 7                      |
| <b>Tablo 2.3.</b> Orta İdrarda Mikroorganizmaların Patojenitesi ve Sıklığı .....                | 8                      |
| <b>Tablo 2.4.</b> Kompleks İYE'ler için hazırlayıcı faktörler.....                              | 11                     |
| <b>Tablo 2.5.</b> Bakteri Kalıcılığına Neden Olan Ürolojik Anormallikler .....                  | 12                     |
| <b>Tablo 2.6.</b> <i>E. coli</i> 'nin Patojenik Tipleri.....                                    | 25                     |
| <b>Tablo 3.1.</b> İdrar Kültürü Sonuçlarının Yorumlanması .....                                 | 41                     |
| <b>Tablo 4.1.</b> İdrar Kültürlerinde $\geq 10^4$ CFU/ml Üreyen Mikroorganizmalar .....         | 46                     |
| <b>Tablo 4.2.</b> Yaş Gruplarına Göre İdrar Kültür Pozitifliğinin Karşılaştırılması .....       | 48                     |
| <b>Tablo 4.3.</b> Klinik ve Poliklinik Hastalarının Dağılımı .....                              | 49                     |
| <b>Tablo 4.4.</b> Cinsiyetlere Göre İdrar Kültürlerinde <i>E. coli</i> Pozitifliği .....        | 51                     |
| <b>Tablo 4.5.</b> ESBL Pozitif <i>E. coli</i> Suşlarının Yıllara Göre Dirençlilik Oranları..... | 53                     |
| <b>Tablo 4.6.</b> ESBL Negatif <i>E. coli</i> suşlarının Yıllara Göre Dirençlilik Oranları..... | 54                     |

# 1. GİRİŞ

Gerek toplumda gerekse hastanelerde kazanılan bakteriyel enfeksiyonlar arasında idrar yolu enfeksiyonları (İYE) oldukça önemli bir yere sahiptir. Mesane ve idrar yolu başta olmak üzere böbrek ve üreterlerde ortaya çıkan İYE asemptomatik bakteriüri (ASB)'den sepsise ve şiddetli pyelonefrit enfeksiyonlarına kadar ilerleyebilen bir kliniğe neden olur.<sup>1</sup> Bu enfeksiyonlar nedeniyle ABD'de her yıl 7 milyon kişinin poliklinik ve 1 milyon kişinin de acil servise başvurduğu ve 100.000 kişinin de hastanede yatarak tedavi gördüğü belirtilmekte ve ayrıca bu enfeksiyonların geriatrik hastalarda tüm enfeksiyonların % 25'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir.<sup>2</sup> Ciddi bir halk sağlığı sorunu olan İYE'lere farklı grup ve cinslere ait patojen organizmalar neden olmaktadır. İYE özellikle sosyoekonomik gelişimini tamamlamamış ülkelerde daha sık görülmektedir. Mikroorganizmaların enfeksiyon oluşturma sıklıkları cinsiyet, yaş, hastane koşullarına göre farklılık arz etmektedir. Kadınlar, bebekler, yaşlılar, hastanede uzun süre yatan ve cerrahi operasyon geçiren ya da invaziv işlem gören kişiler İYE açısından risk gruplarını oluşturmaktadırlar.<sup>3, 4</sup> İYE'lerin yaşlı hastalarda lokalizasyon özellikleri olmadan ortaya çıkma olasılığı yüksektir ve bu hastalarda bakteriyemi çok kötü bir prognoza neden olur.<sup>5</sup> İYE'lerin pnömoniden sonra hastaneye yatışa en sık neden olan ikinci enfeksiyon olduğu; hızlı bir şekilde tanısı konulmaz ve tedavi edilmezse sepsise neden olabileceği; tedavide başarısızlık veya gecikme olması halinde de %20-50 arasında bir mortaliteyle sonuçlanabileceği ifade edilmektedir.<sup>6</sup>

İYE'de en sık gözlenen ve özellikle kateterle ilişkili olan patojenler arasında da ilk sıraları alan patojen organizmalar *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* spp., *Proteus* ve *Candida* spp. türleridir.<sup>7</sup> Nozokomiyal İYE içinde *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella* spp. suşları prevalansı artan bakterilerdir.<sup>8</sup> İYE

sonrası yüksek nüks oranları ve üropatojenlerin artan antimikrobiyal dirençleri ülkelerin ekonomisi üzerinde önemli bir tehdit oluşturmaktadır.<sup>9</sup>

Bilindiği üzere İYE tedavisinde geniş spektruma sahip sefalosporin, penisilin, tetrasiklin, sulfonamid, makrolid, kinolon ve aminoglikozit grubundan antibiyotikler reçete edilmektedir. Bu ilaçların yaygın olarak kullanılması ülkelerin ekonomisi açısından ciddi bir ekonomik yüke; toplumda ise antibiyotiklere dirençli suşların gelişmesine neden olmaktadır.<sup>10</sup>

İYE bebeklerde, çocuklarda, yaşlı erkeklerde ve her yaştaki kadınlarda önemli bir morbidite nedenidir.<sup>11</sup> Sepsisli piyelonefrit, küçük çocuklarda böbrek hasarı, erken doğum nedenidir. Ayrıca yüksek düzeyde antibiyotik direnci ve sıklıkla kullanılan antimikrobiyaller nedeniyle oluşan *Clostridium difficile* koliti gibi istenmeyen durumlara neden olmaktadır.<sup>12</sup> Yurdumuzda tüketilen ilaçlar içerisinde ilk sırada en fazla tüketilenlerin antibiyotikler olduğu bilinmektedir.<sup>13</sup> Bu, bizim antibiyotiklere direnç bağlamında ciddi sıkıntılarla karşı karşıya olduğumuzu göstermektedir. İYE’de klinikte sık karşılaşılan mikroorganizmalara etkili olan antibiyotiklere karşı gelişen direncin artmaması için hekimlere önemli görevler düşmektedir. Hekim, tedavisini zorunlu olmadıkça ampirik olarak değil antibiyogram sonuçlarına göre yapmak zorundadır.

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmayı 2014 Ocak-2018 Ağustos tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen idrar kültürü örneklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesini yaparak yöremizde İYE’nin güncel durumu hakkında mikrobiyolojik verileri elde etmek, İYE’ye en sık neden olduğu bilinen *E. coli* suşlarının antimikrobiyal direnç profillerini belirlemek ve bu enfeksiyonların önlenmesi ve yönetiminde klinik stratejiler geliştirilmesine katkıda bulunmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

İdrar yollarında enfeksiyon varlığının mikrobiyolojik olarak tanımlanması idrar örnekleri üzerinden yapılır. Aşağıda bu değerli sıvının üretildiği vücut bölgesinin anatomisi ve fizyolojisinden başlayarak, enfeksiyona neden olan etkenlerden antibiyotik tedavisine kadar bilgiler sistematik olarak verilmeye çalışılmıştır.

### 2.1. İdrar Yolları Anatomisi ve Fizyolojisi

Öncelikli görevi düzenli bir şekilde idrar toplamak, taşımak, depolamak ve atmak olan idrar yolları üst ve alt bölümlere ayrılan bir organ sistemidir. Üst idrar yolları böbrekler ve böbreklerden idrar torbasına (mesaneye) idrarın geçişini sağlayan üreter denilen bir tüpten oluşur.<sup>14</sup> Alt üriner sistem, mesane ve idrarı mesaneden vücudun dışına taşıyan üretra denilen tüpten oluşur. Alt idrar yolunun iki ana işlevi vardır: idrarın depolanması ve idrarın periyodik olarak dışarı atılması. Bu fonksiyonlar beyinde ve omurilikte bulunan kompleks bir sinir kontrol sistemi tarafından düzenlenir. Bu kontrol sistemi, idrar yolunun rezervuar (mesane) ve çıkış (üretra ve üretral sfinkter) bileşenleri arasında karşılıklı bir ilişki kurmak için basit bir anahtarlama devresi gibi çalışır.<sup>15</sup> Üretra cinsiyetlere göre bazı farklılıklar göstermektedir. Kadınlarda üretra daha kısa olup iç kısmında düz bir şekilde uzanan müsküler tabaka klitoris ve vajina girişi arasındaki vulvaya kadar uzanır. Erkeklerde üretra kadınların üretrasına oranla yaklaşık 4 kat daha uzun olup mesaneden başlayarak penis ucuna kadar devam eder.

Çok sayıda fonksiyonel birim veya nefrondan oluşan böbreğin filtre ünitelerini içeren korteks adıyla bilinen bir dış katmanı vardır.<sup>16</sup> Böbreğin orta kısmı medulla piramit adı verilen yelpaze benzeri yapılara sahiptir. Böbrek parankima dokusunda üretilen idrar, toplayıcı kanallardan geçerek fincana benzer yapılar olan kalikslere boşalır ve üreter ve mesaneden geçerek dışarıya atılır.<sup>17</sup>

## 2.2. İdrarın yapısı

İdrar içerisinde bulunan hücresel elemanlar, biyokimyasal yapılar ve plazmanın glomerül filtrasyonundan, renal tübül atılımından ve kişinin metabolik ve patofizyolojik durumunu yansıtan ürogenital kanal salgılarından türetilen proteinleri içerir.<sup>18</sup>

Kanın böbreklerde süzülmesinin ardından sıvı atık olarak biriken idrar, akış tazyikinin fiziksel etkisiyle mikroorganizmaların vücuttan atılmasında rol oynar. İdrarın oluşumuyla kanda tuz ve diğer minerallerin; kırmızı kan hücrelerinin oluşumuna yardımcı olan eritropoietin hormonunun üretim dengesi sağlanmış olur. İdrarda tespit edilen bazı parametreler İYE varlığı için bir kanıt niteliği taşır. Bu parametreler Tablo 2.4'de görülmektedir. Bu tablo Spencer ve arkadaşarının 2014 yılında yayınladıkları makaleden alınmış ve Türkçe'ye uyarlanmıştır.<sup>19</sup>

**Tablo 2.1.** İYE ile Uyumlu İdrar Parametreleri<sup>19</sup>

| Parametre  | İYE ile uygunluğu                                                                      |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| pH         | İdrarda optimal bakteri üremesi pH 6-7 arasında gerçekleşir                            |
| Üre        | Yüksek üre miktarları bakteri üremesinin inhibisyonu ile ilişkilidir                   |
| Glikoz     | Glukozüri bakteriyel üremeyi teşvik edebilir                                           |
| Kalsiyum   | İdiyopatik hiperkalsüri, İYE riskini artırır                                           |
| Demir      | Artmış demir idrarda bakteri üremesini teşvik eder                                     |
| Osmolarite | İdrar osmolaritesi <200 mosm/L veya > 1200 mosm/L olduğunda bakteri üremesi engellenir |

Böbrek ve idrar yolunda bulunan antimikrobiyal özelliklere sahip proteinler arasında Bir glikoprotein olan Tamm-Horsfall proteini (THP), laktoferrin, lipokalin ve salgısal lökosit proteinaz inhibitörleri bulunmaktadır. THP normal idrarın ana proteinidir

ve mumsu nefron parçalarının birincil bileşenidir. Sadece Henle kulpunun kalın kolunda ve distal kıvrımlı tübülde sentezlenen bir zar proteini olan ve idrardan en fazla atılan THP'nin fizyolojik ve patolojik durumlardaki rolü hâlâ tam olarak bilinmese de böbrek fizyolojisi ve mesane korumasında rolünün olduğu ifade edilmektedir.<sup>20</sup> Önemli rollerinden biri de hyalen silendirlerin oluşumunda rol oynamalarıdır. THP, mesane epiteline bakteriyel yapışmayı bloke ederek bakteriyel İYE'ye karşı koruduğu bilinmesine rağmen fungal patojenlere karşı savunmadaki rolü henüz araştırma aşamasındadır.<sup>21</sup>

### **2.3. Böbreklerin Yapısı**

Böbreğin en önemli fonksiyonlarından biri, nitrojen atık ürünlerin kandan süzülmesi ve atılmasıdır. Yüksek kan üre azotu (BUN) ve kreatinin ölçümleri, bu atık ürünlerin vücuttan temizlenmesinin yeterli olmadığını; böbrek fonksiyonunda azalma olduğunun bir göstergesidir.<sup>22</sup>

Vücutta hayati bir öneme sahip olan böbreklerin korteks ve medüller bölgeleri enfeksiyonlara karşı farklı direnç sahiptirler. Korteks, medullaya göre daha dirençlidir. Çok eski yıllarda yapılan çalışmalarda üreteral tıkanıklığın varlığında bile enfeksiyon oluşturmak için kortekse 10.000 ya da daha fazla organizmanın enjekte edilmesi gerektiği ifade edilmiştir.<sup>23</sup> Medullanın enfeksiyonlara daha duyarlı oluşunun, komplemanı etkisizleştiren yüksek amonyum konsantrasyonu, düşük kan dolaşımı, yüksek osmolalitesi olan bölgeye PNL'lerin zayıf kemotaksisi, engellemesi nedeniyle olduğu; bütün bu etmenlerin humoral ve hücrel cevabı olumsuz yönde etkilediği ifade edilmektedir.<sup>24</sup>

### **2.4. İdrar Yolları Enfeksiyonları**

İYE; bakteri, fungus, parazit gibi çok çeşitli patojen organizmalar tarafından oluşturulan böbrekler, mesane ve üretra dâhil, idrar yollarının herhangi bir bölümünü tutan yaygın bir enfeksiyondur. Olasılıkla ürogenital sistemlerinin anatomik yapısından

kaynaklı olarak sıklıkla kadınları etkileyen bir hastalık olsa da, erkekler ve çocuklar da İYE'ye yakalanabilmektedir.<sup>25</sup>

İYE, ürotelyum denilen mesane iç yüzeyini örten tabakanın patojenlerle istilası sonucu inflamasyonla kendini gösteren; üst ve alt idrar yollarını etkileyen geniş spektrumlu bir hastalığı ifade eder. İdrar yollarının birbirine kanallarla bağlı olduğu göz önüne alındığında İYE; genital sistemin bulaşıcı hastalıkları ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ile birlikte bir ürogenital sistem enfeksiyonu olarak değerlendirilir. İYE, akut, kronik, komplike olmayan, komplike, asemptomatik, semptomatik ve tekrarlayan da dahil olmak üzere çok çeşitli klinik belirtileri içerir.<sup>26</sup> İYE'ler spesifik semptomlarla kendini gösterebildiği gibi herhangi bir belirti vermeden de gelişebilir. İYE'lerde klinik belirtilere ek olarak pyüri ile birlikte mesane, toplayıcı sistem ve/veya renal parankim bakterilerin işgâli altındadır. Sistit dışında, renal kist enfeksiyonu ve akut piyelonefrit dâhil üst İYE'ler uzun süreli hastanede kalış ile sonuçlanacak ve antibiyotik tedavisi gerektirecek kadar ciddidir.<sup>27</sup> Piyelonefrit akut ve kronik formları olan bir komplikasyondur. Bakteriyel enfeksiyon sonrası akut piyelonefrit gelişimi için ana belirleyici rolü iyi bilinmesine rağmen, kronik "atrofik" piyelonefrit için tipik olan böbrek skarının yapısı tartışma konusu olduğu ve çoğu bilim insanının böbreğin tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonunun "kronik piyelonefritin" patolojik varlığından sorumlu olduğu; patolojik olarak, "kronik piyelonefrit" teriminin genellikle orijinal boyutundan üç santimetre daha kalın, renal parankimin fokal incelmesiyle büzülmüş, düzensiz, iri yaralı böbrekleri tanımladığı ifade edilmektedir.<sup>28</sup>

İdrar torbası ile ya da steril alınmış orta akım idrar örneğinde  $10^5$  CFU/ml'den fazla bakterinin bulunması bakteriürinin enfeksiyon lehine anlamlı olduğunu gösterir. UTI semptomları olan hastalarda önemli bakteriürinin, mevcut Avrupa kılavuzlarına göre

primer patojenler için  $10^3$  CFU/ ml, sekonder patojenler için  $\geq 10^4$  CFU/ml ve şüpheli patojenler için  $\geq 10^5$  CFU/ml olarak tanımlandığı bildirilmektedir.<sup>29</sup>

Uygun olmayan bir idrar örneğindeki kontaminasyon ile gerçek idrar enfeksiyonuna işaret eden bir üremenin farkını ortaya koymak için bazı kriterler belirlenmiştir. Çok eski yıllardan bugüne bakteriüri ve kontaminasyon arasındaki ayırım "bakteriürik ve bakteriürik olmayan popülasyonlarda bakteri sayımlarının dağılımının analiziyle yapılmaktadır.<sup>30</sup> Anlamlı bakteriürinin kriterleri<sup>31</sup> ve 32 nolu kaynaklardan yararlanılarak hazırlanan tablo 2.1' de verilmiştir.

**Tablo 2.2.** Anlamlı Bakteriüri Kriterleri <sup>31, 32</sup>

| Örnek alma yöntemi                                              | Koloni sayısı                                                        |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Semptomatik kadın                                               | $\geq 10^2$ CFU koliform/ml ya da<br>$\geq 10^5$ CFU non-koliform/ml |
| Semptomatik erkek                                               | $\geq 10^2$ CFU bakteri/ml                                           |
| Aseptomatik kişiler                                             | Ardarda alınan iki örnekte:<br>$\geq 10^5$ CFU bakteri/ml            |
| Temiz alınmış orta-akım idrarı                                  | $\geq 10^4$ CFU bakteri/ml                                           |
| Aralıklı kateter takılan hasta                                  | $\geq 10^2$ CFU bakteri/ml                                           |
| Suprapubik aspirat ya da intraoperatif olarak alınan örneklerde | Herhangi bir üreme (bakteri sayısına bakılmaz)                       |

*E. coli* ve *Staphylococcus epidermidis*'in, İYE'lerin primer patojenleri olduğu kabul edilmektedir. Sadece klinik mikrobiyoloji alanında uzun yıllara dayanan deneyimleri bir araya getirmek konu hakkındaki bilgiyi organize etmek amacıyla idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan patojenlerin sınıflandırması yapılmıştır.<sup>33</sup> Bu üropatojeniteye dayalı sınıflandırma Tablo 2.'de görülmektedir.

**Tablo 2.3.** Orta İdrarda Mikroorganizmaların Patojenitesi ve Sıklığı<sup>33</sup>

| İdrar yolunda<br>patojenite<br>derecesi                  | Sıklık (izolatların yüzdesi) |                                                                                                     |                                                                                    |                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | A. Sık<br>(>%10)             | B. Oldukça sık<br>(%1-10)                                                                           | C. Sık değil<br>(%0.1-1)                                                           | D. Nadir<br>(<%0.1)                                                                                          |
| I. Primer<br>Patojenler                                  | <i>E.coli</i>                | <i>S. saprophyticus</i>                                                                             | -                                                                                  | <i>E. coli</i> CO2-bağımlı,<br><i>Salmonella spp</i> <sup>a</sup> ,<br><i>Leptospira</i> ,<br>Mikobakteriler |
| II. Sekonder<br>Patojenler                               |                              | <i>Enterobacter spp</i><br><i>Enterococcus spp</i><br><i>Klebsiella spp</i><br><i>P. aeruginosa</i> | <i>Citrobacter</i><br><i>M. morganii</i><br><i>P. vulgaris</i><br><i>S. aureus</i> | <i>Corynebacterium spp</i><br><i>Haemophilus spp</i> <sup>b</sup><br><i>S. pneumoniae</i> <sup>b</sup>       |
| III. Şüpheli<br>Patojenler                               |                              | BGS <sup>c</sup> , Maya,<br>KNS <sup>d</sup>                                                        | <i>Acinetobacter spp.</i><br><i>Pseudomonas spp.</i><br><i>S. maltophilia</i>      | Diğer birçok türe bağlı<br>gelişmiş istisnai<br>enfeksiyon olguları<br>bildirilmiştir.                       |
| IV. Genellikle<br>üretra/genital<br>florada <sup>e</sup> |                              | Alfa-hem strep<br><i>Gardnerella</i><br><i>vaginalis</i><br>Laktobasiller, vb.                      | <i>Bifidobacterium</i><br>spp. “Difteroid”<br>çomaklar, vb.                        |                                                                                                              |

<sup>a</sup> Düşük konsantrasyonlar, muhtemelen örnek toplama sırasında kontaminasyondan kaynaklansa bile rapor edilmelidir.

<sup>b</sup> Çoğu zaman çocuklardan izole edilmiştir.

<sup>c</sup> BGS = B grubu streptokoklar (*S. agalactiae*).

<sup>d</sup> KNS = kalıcı kateter hastalarında bulunan koagülaz-negatif stafilokoklar ve üreaz oluşturan izolatların önemi artmıştır.

<sup>e</sup> Tanımlama ve duyarlılık testi yapılmaz (sadece istisnai olarak, özellikle belirtilmişse).

Tabloda mikroorganizmalar farklı patojenite derecesine göre I-IV arasında ve klinik popülasyonlarda sıklığa bağlı olarak A-D arasında gruplandırılmıştır. Bu sınıflandırmada I. primer patojen kategorisinde en sık gözlenen *E. coli*, daha az gözlene *S. saprophyticus* nadir gözlenenlerin ise CO2-bağımlı *E. coli*, *Salmonella spp*, *Leptospira* ve mikobakteriler olduğu anlaşılmaktadır. II. Sekonder patojenik türler içinde nadiren primer enfeksiyona neden olan, ancak genellikle hastane kaynaklı İYE’ye neden olan

*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella morganii*, *S. aureus* ve *Enterococcus spp.* gibi türler yer almaktadır. III. Şüpheli patojenik türler daha ziyade deri florasında bulunan ve bazen hastanede yatan hastalarda idrar yolu enfeksiyonuna neden olun türlerdir. Bunlar arasında koagülaz negatif stafilokoklar (KNS)'lar bazen idrar yolu enfeksiyonuna neden olsa bile, kültürde üremesi kontaminasyon belirtisidir ve düşük prediktif değeri vardır. Bu grupta izole edilen bakterilerin suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneklerinde üremesi enfeksiyon bulgusu olarak değerlendirilmelidir. IV. Üretral / genital flora grubunda normal ürogenital floraya ait türler yer alır. Bunlar sadece istisnai durumlarda (klinisyen tarafından özellikle belirtildiğinde) antimikrobiyal duyarlılık açısından işlem görmelidir.

Sağlıklı kişilerin idrarında beyaz kan hücreleri (lökosit) bulunmaz bu nedenle pyürinin tespiti için lökosit varlığı önemli bir kriter olarak değerlendirilir. Bakteri yokluğunda idrar analizinde beyaz kan hücrelerinin bulunmaması (“steril pyüri” veya “bakteriüri içermeyen pyüri”) tanıda sorun yaşanmasına neden olur. Pirüriyi tanımlamak için mikroskopta büyük büyütme objektifte 5-8'den fazla lökosit görülmesi pyüri olarak kabul edilir.<sup>34</sup> İdrardaki lökositlerin bulunması, doğrudan veya dolaylı olarak genitoüriner sistemi içeren enfeksiyöz veya enflamatuvar bir sürecin varlığına işaret eder.

Klinisyenler İYE'nin ayrıntılı tanısında pyüri'nin derecesine (idrardaki lökosit sayısına) dikkat ederler. İlk ürinalizde pirüri eksikliği İYE tanısında ve antimikrobiyal tedaviye başlanmasında gecikmelere neden olabilmektedir. Shaikh ve arkadaşları, *Staphylococcus saprophiticus* ve *Enterococcus spp* gibi Gram-pozitif organizmaların *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp* ve *Enterobacter spp* gibi organizmalardan daha az pyüriye neden olacağını iddia etmişlerdir.<sup>35</sup>

Pyüriyle birlikte seyreden renal parankimin akut ve şiddetli bir enfeksiyonunu olan pyelonefritin belirtileri genellikle ateş, böğür ağrısı, bulantı, kusma, idrara çıkma,

idrar yollarında yanma şeklinde ortaya çıkar. Komplike pyelonefrit, hamilelerde, diyabetiklerde, böbrek nakli geçirmişlerde, idrar yollarında anatomik anomalisi, böbrek yetmezliği olanlarda ve ayrıca immün sistemi baskılanmış hastalar ile hastanede yatanlarda sıklıkla görülür.<sup>36</sup> Akut piyelonefritin patogenezi, idrar yollarında tıkanıklığın yanı sıra patojenin virülansı ve patojene karşı konakçı tepkilerinden etkilenebilmektedir.<sup>37</sup>

Mesanein bir diğer inflamasyonu olan sistitli hastalarda mesane mukozasında hızlı ve güçlü bir doğal immün ve enflamatuvar yanıt ortaya çıkar ve sonuçta suprapubik ağrı ve sık sık idrara çıkma gibi klinik belirtilerinin oluşmasına neden olur. Akut sistitin normal idrar yolları olan kız çocuklarında ve kadınlarda baskın olarak görüldüğü ve tüm kadınların en az %60'ının yaşamları boyunca bir kez bu enfeksiyona yakalandığı bildirilmektedir.<sup>38</sup>

İYE ile indüklenen ve alt idrar yollarında ortaya çıkan bir diğer idrar yolu sorunsalı üretritir. Toplumda insidansı giderek artan üretral enfeksiyonların aralıklı veya kalıcı kateterizasyondan veya ürolojik enstrümantasyondan kaynaklandığı ifade edilmektedir.<sup>39</sup> Üretritin semptomları arasında mukopürülan akıntı, algüri, dizüri ve üretral prurit bulunmakta; akut üretritin tanısı da genel olarak klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak yapılmaktadır.

Tamamen iyileştiği düşünülen önceki bir İYE'nin semptomlarla nüksetmesine "tekrarlayan İYE" (TİYE) denilmektedir. TİYE, son altı ayda en az üç İYE/yıl veya iki İYE sıklığı ile komplike ve/veya komplike olmayan İYE'lerin yinelenmesi olarak tanımlanır.<sup>40</sup> TİYE kadınlarda sıklıkla karşılaşılan bir sorundur. Kadınların yaşam boyu İYE alma riskinin % 50'nin üzerinde olduğu; yaklaşık %25'inde nüks görüldüğü belirtilmektedir.<sup>41</sup> TİYE'si olan hastalara mikrobiyal direnç riskinde artış, tedaviye tolerans kaybı gibi olumsuz koşullarla karşılaşmamak için antimikrobiyal profilaksi

önerilmektedir.<sup>42</sup> Böbrekler ve idrar yollarındaki konjenital anomaliler, tekrarlayan İYE riskini artırabilir. Piyelonefrit, yinelenen İYE ve komplike İYE'lerin tanısı ve tedavisi için idrar kültürü; tedavide ise *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella* ve *Staphylococcus saprophyticus*'u hedef alan antibiyotikler önerilmektedir.<sup>43</sup> Tablo 2.4'te komplike İYE'lerin oluşmasında rol oynayan hazırlayıcı faktörler gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** Kompleks İYE'ler için hazırlayıcı faktörler<sup>41</sup>

| <b>Faktörler</b>                                                        | <b>Etkileri</b>                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Üriner sistem normal dışı durum                                         | Polikistik böbrekler, sistosel, divertikulum, fistül                                                                 |
| İdrar yolu tıkanıklığı                                                  | Mesane çıkışı tıkanması, doğumsal anormallik, üreteral / üretral darlık, ürolitiazis                                 |
| İdrar yapmada foksiyon bozukluğu                                        | Vezikoüreterik reflü, nörolojik hastalık, yani multipl skleroz, hH-yüksek boşluk sonrası rezidüel hacim, inkontinans |
| Tanı ve tedavi sırasında insan eliyle ortaya çıkan (iatrojenik) duurlar | Kalıcı kateter, üreteral stent, hastane enfeksiyonu, cerrahi operasyon                                               |
| Diğer                                                                   | İmmünsüpresif ilaçlar, diyabet, gebelik, böbrek yetmezliği                                                           |

Yüksek nüks oranları ve üropatojenler arasında artan antimikrobiyal direnç, bu yaygın enfeksiyonun ekonomik yükünü de büyük ölçüde artırmaktadır. İYE'yi önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımının sürdürülebilir bir çözüm olmadığı ifade edilmekte; çoklu ilaç direnci (ÇİD) gösteren üropatojenlerin ve kateterle ilişkili İYE'nin toplumdaki artışı ile birlikte İYE'nin yüksek insidansı ve nüks oranı, bu enfeksiyonların önlenmesi için yeni ilaçların, aşı ve tedavilerini gerekli kıldığı ifade edilmektedir.<sup>44</sup>

**Tablo 2.5.** Bakteri Kalıcılığına Neden Olan Ürolojik Anormallikler<sup>45</sup>

| Ürolojik Anormallikler                                          |
|-----------------------------------------------------------------|
| Enfekte taş                                                     |
| Kronik bakteriyel prostat                                       |
| Tek taraflı enfekte atrofik böbrek                              |
| Ektopik üreterler ve üreteral duplikasyon                       |
| Yabancı cisimler                                                |
| Üretral divertikül ve enfekte periüretral bezler                |
| Tek taraflı medüller sünger böbrekler                           |
| Nefrektomi sonrası normal görünümlü enfekte üreteral kalıntılar |
| Enfekte böbrek kisti                                            |
| Renal kaliks bağlantılı enfekte kistler                         |
| Papiller nekroz                                                 |
| Enfekte urakal kist                                             |
| Mesaneye yayılmış fistüllü perivezikal abseler                  |

Sepsis, çoklu organ fonksiyon bozukluğuna, yetmezliğine hatta ölüme neden olabilecek bir enfeksiyona karşı vücudun gösterdiği bir enflamatuvar tepkidir. İYE'nin neden olduğu ürosepsisler sistit (alt idrar yolu/mesane) ve piyelonefriti (üst idrar yolu/böbrek) içerir. Sepsis olgularının yaklaşık %25'i ürogenital sistem kaynaklıdır.<sup>46</sup>

İYE kaynaklı bir diğer sorun ürosepsistir. Ürosepsis, genellikle ürolitiazis, tümör ve stenoz ile ilişkili idrar yolu tıkanıklığına sekonder sonuç olarak ortaya çıkar, ancak aynı zamanda üreteroskopi gibi idrar yolu manipülasyonundan sonra da oluşabilir. Tipik olarak İYE ile başlayan ve sık olarak da piyelonefriti takip eden ayrıca, erkek genital

kanalında, özellikle prostata bağlı enfeksiyondan da kaynaklanabilen hayatı tehdit eden bir fenomendir. Üretereroskopinin giderek yaygınlaşması ile birlikte, ürosepsis oranlarının yükselebileceği konusunda bir endişe olduğu bildirilmektedir.<sup>47</sup>

Hem komplike hem de komplike olmayan İYE'ler için en yaygın etken organizma UPEC'tir. Komplike olmayan İYE'lere neden olan diğer ajanlar için *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, B grubu *Streptococcus* (GBS), *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida spp.* suşları yer almaktadır. Komplike İYE'lerde, en sık rastlanan etkenler UPEC'i takiben *Enterococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *Candida spp.*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* ve GBS'dir.<sup>48</sup> İYE'lerin yüksek nüks oranları ve üropatojenlerde görülen antimikrobiyal direncindeki artış bu enfeksiyonların ekonomik yükünü büyük ölçüde artırmakta tedavilerinde sorunlar yaratmaktadır.

## 2.5. İdrar Yolları Enfeksiyonlarında Patogenez

Bakterilerin idrar yolunu istila edip bu kanalda yayılabileceği iki önemli yol vardır: Bunlar; asendan (yukarı gidişli) ve hematojen yolaklardır. Lenfatik yayılım bir üçüncü yol olarak ifade edilse de bu yolağın düzenli bir şekilde kullanıldığını destekleyen az kanıt vardır.<sup>49</sup>

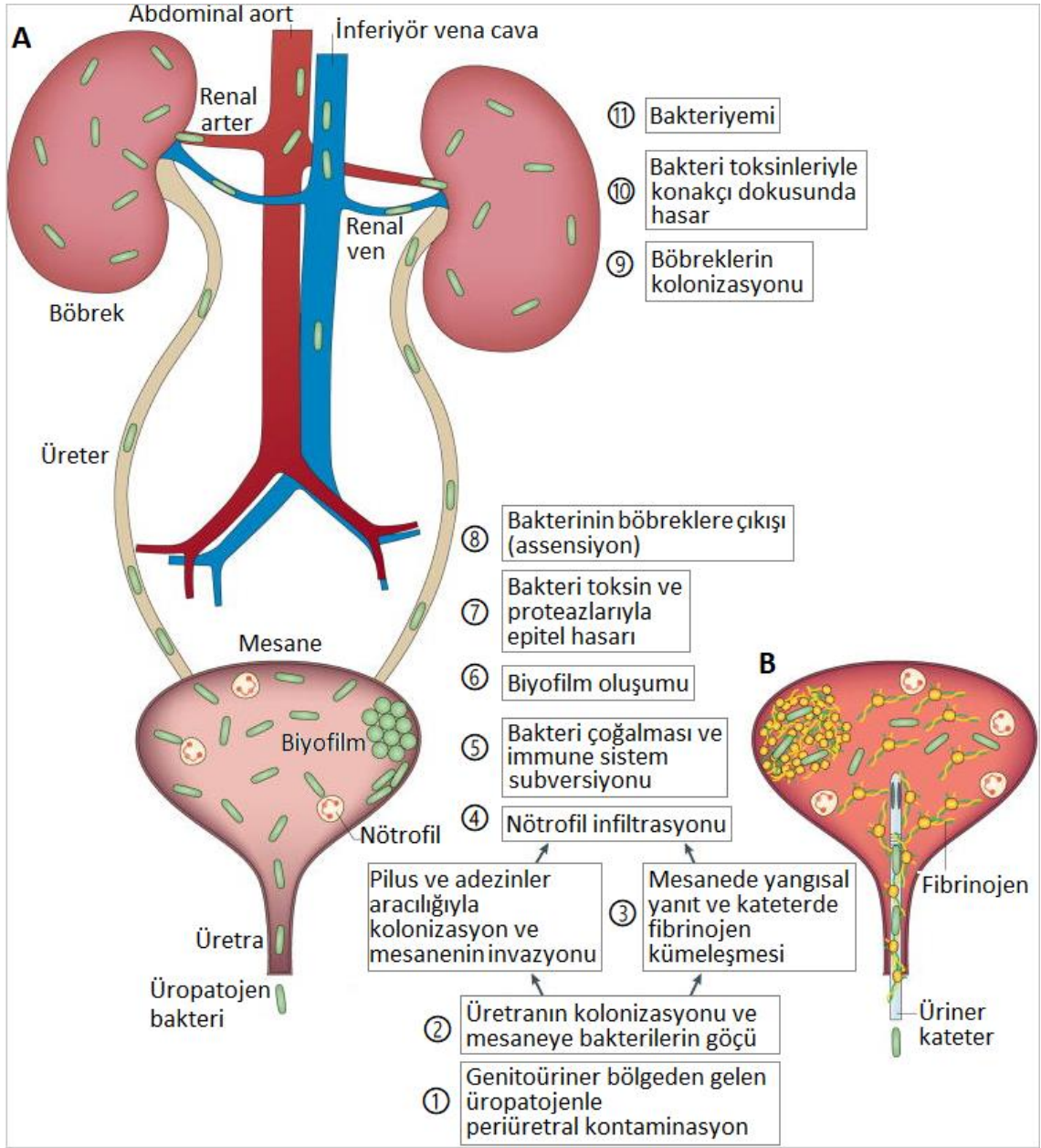
İYE'de mikroorganizmaların %95'inden fazlası "asendan yolu" kullanır. Genellikle fekal flora kaynaklı mikroorganizmalar üretradan idrar torbasına, üreterlere ve böbreklere çıkarak pyelonefrite yol açabilmektedir.<sup>50</sup> Özellikle *E. coli* dâhil *Enterobacteriaceae* ailesi asendan yolla idrar yollarına ulaşır.<sup>51</sup> Kadınlarda İYE dışkı florasından üropatojenlerin vajinal introitusta kolonize olup normal florayı (difteroidler, laktobasiller, koagülaz-negatif stafilokoklar ve streptokok türleri) değiştirdiğinde gelişir.<sup>49</sup> Kadın üretrası, erkek üretrasından daha kısa olduğu için kadınlarda asendan yolun erkeklere göre daha olmasına ve daha sık İYE görülmesine neden olmaktadır.

Hematojen yolla bakterilerin yayılması yine kadınlarda erkeklere oranla daha sık gözlenen bir durumdur. Bakteriyemide çoğunlukla *Staphylococcus aureus* görülür. Ayrıca diğer stafilokok türleri, *Candida spp*, *Staphylococcus aureus* ve *Mycobacterium tuberculosis* bu yolu kullanarak İYE'lere de neden olabilmektedir <sup>52</sup>.

Mikroorganizmalar erkeklerde prostrat ve mesaneye rektal ve kolonik; kadınlarda ise idrar yoluna periuterin lenfatik damarlar yoluyla ulaşabilmektedir. İYE, anorektal ilişki, koliform bakterilere bağlı akut epididimit, kalıcı üretral kateterler ve kateter drenajı, bakteriyel prostat için risk faktörleridir.<sup>53</sup> Bütün bu risklerin bakterilerin lenfatik yayılımını kolaylaştıran faktörler olduğunu söyleyebiliriz.

Gebe kadınların fizyolojik değişiklikler nedeniyle İYE'ye karşı duyarlılıklarının arttığı; büyüyen rahimin kadını enfeksiyona yatkın kılan idrar retansiyonu ile sonuçlanabileceği ve ek olarak, vücudunda meydana gelen hormonal dalgalanmalar üreter kasını gevşemesine ve mesanede idrar birikmesine neden olacağı bunun da İYE gelişmesi olasılığını artırdığı belirtilmiştir. Gebelikteki hem ASB hem de semptomatik İYE'nin ciddi maternal morbidite ile sonuçlanabilen piyelonefrit gelişimi için risk faktörleri olduğu ve ilk trimesterde bakteriüri olan kadınların% 20–30'unun sonraki trimesterlerde piyelonefrit gelişebileceği de ifade edilmiştir.<sup>54</sup> Gebe kadınlarda, idrar yolundaki fizyolojik ve anatomik değişiklikler ve hamilelik sırasında bağışıklık sistemi değişiklikleri ASB'nin prevalansını arttırmakta ve bazı durumlarda semptomatik enfeksiyonlara neden olarak hem anne hem de fetüs için ciddi riskler ortaya çıkmaktadır.<sup>55</sup> Gebelik, üretradan asendan yolla enfeksiyonları teşvik eden fizyolojik, yapısal ve fonksiyonel idrar yolu değişiklikleriyle ilişkili bir durumdur. ASB'den gebe kadınlar, gebe olmayan kadınlardan iki kat daha fazla etkilenir ve gebelerin% 2-10'unda bulunur. Tespit edilmemiş ve tedavi edilmemiş ASB, kültür pozitif hastaların% 25'inde, akut piyelonefrit, gebe kadınlarda hipertansiyon, doğum sonrası İYE, anemi, preterm

doğum, düşük doğum ağırlığı gibi semptomlara ve fetüsün perinatal ölümüne neden olabilir. İdrar kültürü, hamilelik sırasında ASB için altın standart tarama tekniğidir. En sık görülen etken hamilelik sırasında *E. Coli*'dir. Asemptomatik bakteriüri vakalarının% 25-30'u akut semptomatik İYE'ye dönüşür. Bu nedenle, erken tanı ve tedavi sadece annede akut piyelonefrit ve kronik böbrek yetmezliğini önlemek için değil, aynı zamanda prematurite ve fetal mortaliteyi azaltmak için de önemlidir.<sup>56</sup> Postmenopozal kadınlarda östrojen azlığı de İYE'ye yatkınlık oluşturur. Yine aynı grupta vajen asiditesindeki değişim sonrası normalde floral bakteri olan laktobasiller ile bazı üropatojen bakteriler yer değiştirir. Bu bilgileri değerlendiren İsveçli bazı araştırmacıların -günümüzden 34 yıl önce- İYE insidansını kadınlara östrojen uygulayarak düşürdüğü ifade edilmektedir.<sup>57</sup> Genel popülasyondan farklı olarak, tüm hamile kadınlardan idrar kültürü yapılması ve bakteriüri açısından taranması ASB tespit edilirse tedaviye başlanmalıdır.<sup>58</sup>



**Şekil 2.1.** Üriner Bölge Enfeksiyonlarında Patogenez.<sup>48</sup>

Bu şekil 48 nolu kaynaktan Türkçeye uyarlanmıştır: İYEler bağırsaktaki üropatojenlerin Üriner kateter kullanılması da dâhil çeşitli yollarla periüretral bölgeyi kontamine etmesiyle başlar ilerleyen aşamalarda bakteri çoğalır, biyofilmler oluşturur ve konakta epitel hasarı artar. Bakteriyel toksin üretimi doku hasarına neden olur. Eğer enfeksiyon tedavi edilmezse, kompleks İYE'lere neden olan üropatojenler ayrıca tübüler epitel hücre bariyerini geçerek bakteremiye neden olabilirler.

## 2.6. İdrar Yolları Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

İYE'ler mesane ve üreterler başta olmak üzere böbrekler gibi üriner sistemin herhangi bir yerinde ortaya çıkan sistit, piyelonefrit, üreterit, üretrit ve prostatit gibi geniş bir hastalık grubunu içermesi; etken organizmaların çokluğu nedeniyle dünya üzerinde yaygın olarak görülmektedir. Dünya çapında hem toplum hem de hastane ortamlarında en sık görülen enfeksiyonlardan olan; her yıl 150 milyon kişiyi etkileyen İYE'lerde geniş bir etken çeşitliliği göze çarpar. Ancak bu enfeksiyonlarda en sık *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus saprophyticus* rol oynar.

İYE'lerin yüksek nüks oranları ve üropatojenlerin antimikrobiyal dirençlerindeki artış ülkelerin ekonomik yükünü büyük ölçüde arttıran bir tehdit olarak değerlendirilmektedir.<sup>48</sup> Birinci basamak sağlık kuruluşlarında tedavi edilen tüm enfeksiyonların %10-20'sini ve hastanelerde tedavi edilen enfeksiyonların % 30-40'ını oluştururlar.<sup>59</sup> İYE'ler bebeklerde yaşlı erkeklerde ve her yaştaki kadınlarda önemli bir morbidite nedenidir. İYE'ler genel olarak kendi kendini sınırlamasına; antibiyotiklerle tedavisinin mümkün olmasına rağmen günümüzde yüksek morbidite, mortalite ile seyretmekte ve ülkelerin ekonomisine artan maliyetlerle önemli bir yük getirmektedir.

Komplike olmayan İYE'ler cinsel açıdan aktif, gebe olmayan, menopoz öncesi genç kadınlarda en sık görülür. Gram-negatif bakterilerin İYE'lerde %75-95'inden izole edildiği komplike olmayan İYE'lerin geri kalanını da Gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* (B grubu Streptokok, GBS) ve diğer daha az izole edilen çeşitli organizmalarla oluşturur.<sup>60</sup> Özellikle non-komplike sistit ile ilişkili olan *Staphylococcus saprophyticus*, olguların yaklaşık %5-15'inden tespit edilmektedir. İYE'de birden fazla mikroorganizma aynı anda miks enfeksiyona neden olabilmektedir. Özellikle uzun süreli kateterizasyon sonrasında

*Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii* ve *Morganella morganii* dâhil üreaz-pozitif organizmaları içeren polimikrobiyal bakteriüriye geçiş olduğu ifade edilmektedir.<sup>61</sup> Günümüzde gözlenen odur ki; *Escherichia coli*, toplum kökenli ve komplike olmayan akut İYE'lerde baskın üropatojen olmaya devam etmektedir.

## **2.7. Vücut Savunma Sistemleri ve İmmunoloji**

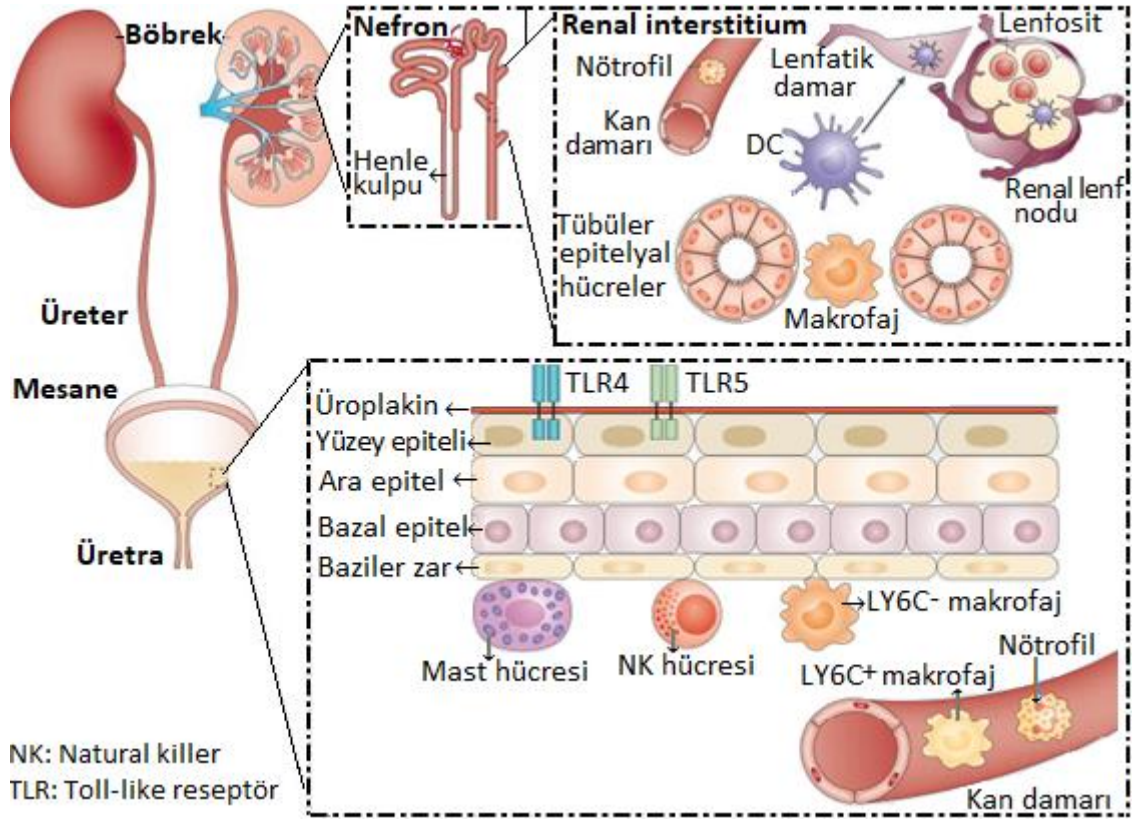
İdrar yollarını geçen mikroorganizmaların hastalık oluşturabilmeleri bazı faktörler sayesinde gerçekleşir. Bunlardan birincisi patojenin kendisine ait ve virülans faktörleri olarak bilinen hücrel özelliklerdir. Diğer ise konağın sahip olduğu immünite olarak bildiğimiz bireye ait sistemik özelliklerdir. Bağışıklık sistemi patojenlere karşı kişiyi savunmak ve aşırı iltihaplanma nedeniyle doku hasarını önlemek için uğraşırken genel olarak üropatojenler ve özellikle UPEC, idrar yolunun mukozal immün sistemi tarafından tespit ve tahrip edilmesini önlemek için çeşitli virülans mekanizmaları geliştirmiştir.<sup>62</sup> Konak ve patojen arasındaki bu savaşı sonunda birisi kaybetmek zorundadır. Konağın immün sistemini yenen patojen konakta ciddi klinik tabloların oluşmasına neden olur.

İdrar yapmada güçlük, tıkanıklıklar nedeniyle idrar torbası tam olarak boşalamayacağı için burada mikroorganizmalar üremeye devam eder ve mukozaya invaze olurlar. Veziköüreteral reflü çocuklarda sık görülen ve genel pediatrik olguların yaklaşık % 1'ini etkileyen bir patolojik durumdur. İYE'si olan çocukların % 25-70'inde rastlanan bu durum çocuklarda son dönem böbrek hasarına ilerleyebilecek piyelonefrit veya renal skar riski oluşturduğu ifade edilmektedir.<sup>63</sup> Posterior üretral kapaklar konjenital üretral obstrüksiyon için en yaygın etiyolojiyi ve bilateral renal obstrüksiyon için en yaygın konjenital nedeni temsil eder. Şiddetli üretral obstrüksiyon utero ve perinatal dönemde ölümcül olabilen bir konjenital anomalidir. Olgularda idrar kaçırma ve böbrek fonksiyon kaybı gibi uzun vadeli komplikasyonlar gelişebilir.<sup>64</sup> Bütün bu

patolojik durumlar İYE'lerin ilerlemesini önleyecek olan vücut savunma bariyerini zayıf düşmesine neden olmaktadır.

İdrar yolunun sürekli olarak gastrointestinal sistem mikroorganizmalarıyla karşılaşması bu vücut kısmının istilacı organizmalara karşı dirençli olmasında rol oynar. Vücut immün sistemi bu dengeyi kurmak zorundadır. İYE'lerin ilerlemesini engelleyen en önemli faktör üriner sistemde vücut kaynaklı mikroorganizmaya karşı ortaya çıkan inflamatuvar yanıttır. Yalnız, aşırı konak inflamasyonunun bir sonucu olarak renal skar gibi istenmeyen klinik tablolar oluşabilmektedir.<sup>65</sup> Gram negatif patojenlerin temizlenmesine yönelik yüzeyel mesane epitel hücreleri üzerinde Toll benzeri reseptör (TLR) 4 tarafından tetiklenen çok yönlü bir doğal bağışıklık tepkisinin varlığı ortaya koyulmuştur. Yine idrar yolundaki adaptif immün yanıtın etkili olduğu; hayvanlarda ve insanlarda İYE'lere karşı koruyucu immünite uyandırabileceği bildirmiştir.<sup>66</sup>

İdrar hariç idrar yollarını oluşturan böbrek, mesane ve üreter gibi kısımların steril olduğu düşünülür. İdrarla salgılanan çeşitli çözünebilir faktörler, glikoprotein yapısındaki üroplakinler ve hidratlanmış mukus tabakası gibi anatomik engeller bu bölgeleri mikrobiyal kolonizasyondan korur. nmıştır. Ayrıca idrar yolları 67 nolu kaynaktan Türkçeye uyarladığımız Şekil 2.2.'de görüldüğü gibi epitel hücreleri ve bağışıklık hücreleri tarafından kaplanır. Böylece, patojenlerin idrar yoluna girmesini ve kalıcı enfeksiyon oluşturmalarını önleyen önemli bir bariyer kurulmuş olur.<sup>67</sup> Burada belirtmekte yarar var ki; nötrofiller mesanedeki bakterilerin ortadan kaldırılmasında önemli aracı hücreler olsalar da yoğun nötrofil tepkisi mesane dokusunda zarar vererek kalıcı enfeksiyonlara yatkın bir hale getirebilmektedir.



**Şekil 2.2.** İdrar Yolunda İmmünokompedan Hücrelerin Organizasyonu.<sup>67</sup>

Çeşitli hücre tipleri idrar yolu boyunca bağışıklık yanıtının başlatılmasından sorumludur. Üst idrar yolu esas olarak böbreklerden oluşur ve böbreklerin süzme işlevi yüzbinlerce nefron tarafından gerçekleştirilir. Dendritik hücreler ve makrofajlar gibi hücrelerin çoğu, interstitiumda hem tübüler epitel hem de kan damarlarına yakın bir yerde toplanır. Üreterler, üretra ve mesanede katmanlaşmış epitel hücreleri ilk savunma hattı olarak işlev görür. Mesanede immün hücreler arasında mast hücreleri ve LY6C makrofajları bulunur. Bu hücrelerin görevi enfeksiyonu algılamak; mesaneden nötrofilleri ve LY6C+makrofajlarını almaktır.

Mikroorganizmalar kat sayısı değişken (transizyonel) epitele tutunduktan sonra bu hücreleri uyarak yangısal bir tepkinin ortaya çıkmasına neden olur ve ardından transizyonel hücrelerde sitokin ve kemokin salınımı başlar. Enflamatuvar mediatörlerin üretimiyle nötrofiller mesane lümenine hızlı bir şekilde alınır ve bakteri o bölgeden temizlenmeye başlar. Şiddetli İYE ve immünolojik yanıtın tip 1 fimbriyaları olan UPEC suşlarıyla enfekte çocuklarda daha fazla görüldüğü belirtilmiştir.<sup>68</sup> Bir diğer önemli virülans faktörü olan P fimbriyaları mukozal ve doku matriksine yapışmadan ve sitokin üretiminden sorumludur. P fimbriyaları bakterilerin böbrek kolonizasyonunda rol oynayan

aderans organelleridir. Por oluşturan bir toksin olan alfa-hemolizin ve P fimbriyaların bakterilerin böbrekte kolonizasyonu ve yayılması için gerekli asgari faktörler olduğu ifade edilmiştir.<sup>69</sup> P fimbriyalı *E. coli* bakterilerin neden olduğu İYE’de sitokinlerden akut faz yanıtı olarak ortaya çıkan ve ayrıca B ve T hücrelerinin aktivasyonunda rol oynayan IL-6 ve nötrofil migrasyonunda rol oynayan IL-8’in idrardaki düzeyleri yüksek olmaktadır.<sup>70</sup> P fimbriyalı *E. coli*’ler transizyonel hücrelerden kemokin salınımında, enflamatuvar hücrelerin enfekte olmuş alana göç etmesine neden olurlar. Nötrofillerin enfekte olmuş dokulardan geçişine CXC kemokinleri ve reseptörleri (CXCR1 ve CXCR2) aracılık eder. İYE varlığında üroepitelial hücreler üzerinde CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerin üretimindeki artış daha fazla IL-8 bağlanmasına ve daha çok nötrofil göçüne neden olur.<sup>71</sup>

Nötrofiller, doğuştan gelen bağışık yanıtın efektör hücreleri ve pyüri patofizyolojisinin ana belirleyicileridir. Bu hücreler antimikrobiyal savunmada ve idrar yolu enfeksiyonlarının ortadan kaldırılmasında önemli bir role sahiptirler.<sup>72</sup> Nötrofiller bu eylemlerini gerçekleştirirken önce ekstrasvasküler alana çıkar; lamina propria ve transizyonel epitel bariyerini aşarak lümene ilerler ve pyüri oluşmasına neden olur. İdrarda pyüri varlığı İYE tanısında önemli bir bulgu olarak değerlendirilir.<sup>73</sup>

## **2.8. İdrar Yolu Patojenlerine Genel Bakış**

İYE’lerin oluşumunda genellikle bağırsak florasında yaşayan fakültatif anaerob bakteriler neden olmaktadır. Flora kaynaklı patojenlerden *Staphylococcus epidermidis* ve *Candida albicans* gibi mikroorganizmalar cilt ve vagen florasından geçerek enfeksiyonlara yol açarlar.<sup>74, 75</sup>

Yüzyılımızın en yaygın endokrin hastalıklarından olan Diyabetes mellitus İYE riskini arttıran bir faktör olarak literatürdeki yerini almıştır.<sup>76</sup> Diyabetli hastalarda enfeksiyon riskinin artmasına katkıda bulunan faktörler arasında; nötrofil fonksiyonunda

bozulma; azalmış T-hücresi aracılı immün yanıt ve prostaglandin E, tromboksan B2, lökotrien B4 seviyelerinde düşme gibi konakçı immün savunma mekanizmasındaki kusurlar, otonom nöropatiye bağlı eksik mesane boşaltımı ve zayıf metabolik kontrol yer almaktadır.<sup>77</sup> Diabetes mellituslu bireylerde İYE'lerin kaynağı olarak *E. coli*'lerin yanı sıra *Candida*, *Klebsiella*, *Enterococcus* ve *Pseudomonas* suşlarının sıklıkla izole edildiği gözlenmektedir.<sup>76</sup> Komplike enfeksiyonda, özellikle kalıcı kateterlere sahip hastalarda veya son antibakteriyel tedavilerde bakteriüri, sıklıkla ÇİD gösteren patojenlerden kaynaklanmaktadır. *Klebsiella pneumoniae*, B grubu streptokoklar, *Candida albicans* ve *Aerococcus spp.* diyabetli hastalarda görülme sıklığının arttığı ifade edilmektedir.<sup>78</sup>

İdrar yollarında *Mycobacterium tuberculosis* ve nadir de olsa non-tüberküloz basillerin enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. *Mycobacterium tuberculosis* kan yoluyla geçerek sistit ve piyelonefrit etiyolojisinde isminden söz ettiren önemli bir patojendir. Piyüri ve tekrarlayan enfeksiyonlar ürogenital tüberkülozun önemli belirtilerindendir. İdrar yolları tüberküloz tanısı rutin kültürlerle değil özel kültürler gerektirir.

İYE'nin oluşması bakteri virülansı ve konak immün sistemiyle ilişkili bir durumdur. İdrar yollarında fonksiyonel veya yapısal bir bozukluk olması, bakterinin enfektif gücü düşük olsa bile İYE olasılığını artırır. Bu durum İYE'lerde etken yelpazesinin genişlemesine neden olur. Ama her türlü koşulda enfeksiyonlarda en sık görülen organizmalar *E. coli* suşları olmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda bu bakteriye özel bir yer ayrılmıştır. Aşağıda İYE'nin ana sorumlularından olan *E. coli* 'ye ilişkin bilgiler özetlenerek sunulmuştur.

## 2.9. *E. coli*

*E. coli*, tipik olarak insanın ve diğer memelilerin bağırsaklarında bulunan farklı çevresel koşullarına adapte olabilen bir bakteridir. Bu bakteri idrar yolu enfeksiyonu sırasında mesanede, tıbbi cihazların içinde ve bitki ve toprakta yani hemen her yerde biyofilm oluşturması onun konak içinde ve dışında hayatta kalmasını sağlar. Öncelikle "curli" adlı protein polimerinden ve polisakarit selülozdan oluşan *E. coli* hücre dışı matrisi, organik ve inorganik yüzeylere yapışmayı ve kurumaya, konakçı bağışıklık sistemini ve diğer antimikrobiyallere karşı direnci artırır.<sup>79</sup>

Gram-negatif, fakültatif anaerob bir basil olan *E. coli*'lerin bazı türleri, enterotoksin, verotoksin, kolisin, siderofor, tip-1 fimbriyalar gibi virülans faktörleri kazanarak ishalin, gıda kaynaklı küresel salgınların ve çeşitli bağırsak dışı enfeksiyonların önde gelen nedenlerinden biri haline gelmektedir.

Bu bakteri akut İYE ve idrar yolu sepsisinin de en sık gözlenen etkenidir. Theodor Escherich tarafından 1885'de bebek dışkı örneklerinden izole edilen kısa ince çubuklara "*Bacterium coli commune*" adı verilmiştir.<sup>80</sup> Castellani ve Chalmer tarafından 1919'da *Escherichia coli* adı önerilmiş; bu ismin resmen tanınması ise 1958 yılında gerçekleşmiştir.<sup>81</sup> *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan *E. coli*, fakültatif anaerob bakteriler içerisinde bağırsak florasında en sık bulunanıdır ve doğumdan kısa zaman sonra bağırsak mikrobiyotasındaki yerini alır.

Normal mikrobiyotada bulunmasına ve insan ve diğer sıcakkanlı hayvanlara paha biçilmez yararlar sunmasına rağmen gastrointestinal sistemden idrar yolu, kan dolaşımı ve merkezi sinir sistemi gibi ekstraintestinal bölgelere kadar geniş bir yelpazede insan hastalıklarına neden olabilmektedir. Bu bakteriler sporsuz, çoğu hareketli, laktozu fermente edebilen, hidrojen sülfür (H<sub>2</sub>S) oluşturmayan, triptofanaz enzimine sahip organizmalardır. *E. coli* hücreleri yaklaşık 2 µm uzunluğunda ve 1.0 µm enindeki

çomaklardır. Buyyon, jeloz gibi zengin olmayan besiyerlerinde ürer. En iyi üremeyi 37°C ve nötral pH (7.2)'da gösterir. *E. coli* suşlarını diğer koliform organizmalardan ayırmak için; laktozdan asit ve triptotandan indol üretimini tespit etmek için yapılan testlerin 37°C ve 44°C'de olmak üzere iki farklı sıcaklık derecelerinde yapılması önerilir. Bu testlerden 44°C'de pozitif sonuç verenlerin *E. coli* olduğuna karar verilir.<sup>82</sup>

*E. coli* besiyerlerinde, yuvarlak, düzgün sınırlı, 1-2 mm çaplı, S tipi koloniler oluşturur. Kolonileri MacConkey agarda pembe; “ksiloz-lisin-deoksikolat” agarda sarı; “eozin metilen blue (EMB)” agarda metalik refle veren yeşil-siyah renklidir. *E. coli* suşlarının birçoğu polisakarit bir kapsüle sahiptir. Bazı kapsüller, *E. coli* 'nin patojen suşları ile bağlantılı olup K1 antijeni (polisialik asit) üretenlerin genellikle septisemi, İYE ve menenjit ile ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>83</sup> Bununla birlikte, K1 antijeni, *E. coli* suşlarında bulunabilen özgün yüzey polisakarit türlerinden sadece bir tanesidir. *E. coli* kapsülleri arasında çok büyük miktarda yapısal değişkenlik vardır. *E. coli* suşlarının O ve H antijenleriyle kombinasyon halinde yaklaşık 50.000-100.000 veya daha fazla serotipe yol açan 80'den fazla K antijenine sahip olduğu ifade edilmektedir.<sup>84</sup>

*E. coli*'nin dış membranı, lipit A, oligosakaritler ve O-antijen olarak adlandırılan benzeri olmayan bir polisakarit içeren lipopolisakaritlerden (LPS) oluşur. Farklı O antijenleri arasındaki antijenik çeşitliliğin, Kaufmann tarafından 1940'lardan bu yana *E. coli*'nin sınıflandırılmasında biyolojik göstergeler olarak kullanılması hedeflenmiştir. Daha sonra, Ørskov ve arkadaşlarınca *E. coli* O grubu için kapsamlı bir serotipleme sistemi hazırlayarak üç yüzey antijeni, “O”, “flagellar H” ve “kapsüler K” antijeninin” varlığına dayanan bir tiplendirme şeması geliştirildi.<sup>85</sup> Bugün O ve H antijenlerini temel alan serotipleme *E. coli* tiplemesi için altın standart olarak kabul edilmektedir.

*E. coli* virülans faktörleri enfeksiyonun ortaya çıktığı bölgeye göre farklılık gösterebilir. Bağırsaklarda enfektif olan “intestinal patojenik *E. coli* (IPEC)” ve bağırsak

dışı sistemlerde etkinlik gösteren “ekstraintestinal patojenik *E. coli* (ExPEC)” olmak üzere ikiye ayrılırlar. Jafari ve ark.<sup>86</sup> tarafından düzenlenen tarafımızca da Türkçe ‘ye uyarlanan Tablo 2.6’da bu iki grubun içinde yer alan *E. coli* patotipleri ve bazı özellikleri görülmektedir. ExPEC suşları da “üropatojenik *E. coli* (UPEC)” ve yenidoğanda menenjitte neden olan “neonatal menenjit *E. coli* (NMEC)” olarak ikiye ayrılırlar.<sup>87, 88</sup>

**Tablo 2.6. *E. coli*’nin Patojenik Tipleri.**<sup>90</sup>

| Patotip (kısaltma)                                           | Hastalık                          | Semptom                       | Virülans faktörleri                                                                |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>İntestinal <i>E.coli</i>’ler (IPEC)</b>                   |                                   |                               |                                                                                    |
| Enteropatojenik <i>E. coli</i> (EPEC)                        | Çocuklarda ishal                  | Sulu ishal ve kusma           | Paket oluşturan piluslar, intimin, “Enterosit etkinlik bölgesi (patojenite adası)” |
| Enterohemorajik <i>E. Coli</i> (EHEC)                        | Hemorajik kolit, HUS              | Kanlı ishal                   | Shiga toksin, intimin, paket oluşturan piluslar                                    |
| Enterotoksijenik <i>E. coli</i> (ETEC)                       | Gezgin ishali                     | Sulu ishal ve kusma           | Isıya dayanıklı ve kılıfsız toksinler, kolonizasyon faktörü antijenleri            |
| Enteroagregatif <i>E. coli</i> (EAEC)                        | Çocuklarda ishal                  | Mukus ve kusma ile ishal      | Agregatif aderens fimbriaları, sitotoksinler                                       |
| Difüz adherent <i>E. coli</i> (DAEC)                         | Çocuklarda akut diyare            | Sulu ishal, tekrarlayan İYE   | Difüz adezin, difüz aderens dâhil olan adezin                                      |
| Enteroinvaziv <i>E. coli</i> (EIEC)                          | Şigelloz benzeri                  | Sulu ishal; dizanteri         | Shiga toksini, hemolizin, hücrel invazyon, “invasion plasmid antijeni”             |
| Adherentinvaziv <i>E. coli</i> (AIEC)                        | Crohn hastalığı ile ilişkili      | Kalıcı intestinal inflamasyon | Tip 1 fimbria, hücrel invazyon                                                     |
| <b>Ekstraintestinal Patojenik <i>E. coli</i>’ler (ExPEC)</b> |                                   |                               |                                                                                    |
| Üropatojenik <i>E. coli</i> (UPEC)                           | Alt İYE ve sistemik enfeksiyonlar | Sistit, piyelonefrit          | Tip 1 ve P fimbria; agregatif aderens fimbriaları, hemolizin                       |
| Neonatal Menenjit <i>E. coli</i> (NMEC)                      | Yenidoğan menenjiti               | Akut menenjit, sepsis         | S fimbrie; K1 kapsülü                                                              |
| Avian Patojenik <i>E. coli</i> (APEC)                        | Olası gıda kaynaklı hastalık      | -                             | Tip 1 ve P fimbria; K1 kapsülü                                                     |

ExPEC suşları gerek toplumda gerekse nozokomiyal olarak kazanılan İYE'lerin önde gelen etkenlerindendir. Öyle ki, özellikle kadınlarda önemli bir sağlık sorunu olan UPEC, insanda bu enfeksiyonların %75 –95'inden sorumlu olduğu ifade edilmektedir.<sup>89</sup>

İYE'ler sistit idrar kesesi iltihabını, piyelonefrit ise böbrek pelvisi ve böbreklerin iltihabını gösterir. İdrarda bakteri (bakteriüri) ve nötrofillerin varlığı, UPEC'in neden olduğu İYE'lerin belirleyici özellikleridir. Bununla birlikte, bazı hastalar, uzun süre boyunca İYE semptomları göstermeksizin bakteriürik olabilmektedirler. ABU olarak adlandırılan bu durum insan idrar yolunda en iyi huylu *E. coli* kolonizasyon şeklidir. Piyelonefritten muzdarip hastalarda, UPEC renal kılcal damarlara erişerek bakteriyemi ve sepsise yol açabilir. Bu, UPEC'in neden olduğu İYE'lerin en tehlikeli ve potansiyel olarak ölümcül yan etkisidir.<sup>90</sup>

Enfektif özelliği olan *E. coli* suşları çok sayıda virülans faktörüne sahiptir. Aşağıda bu faktörlerle ilişkil olarak özet bir bilgi sunulmuştur:

**(a) Sideroforlar:** Vücut hücrelerinin demir minerallerini mikroorganizmanın kullanmasını sağlayan aerobaktin, enterobaktin ve diğer bakterilere karşı etkili antimikrobiyal peptitler bu gruba dâhildir.<sup>88</sup> Demir, bakterilerin hayatta kalmaları için gerekli bir besin maddesidir. Bu nedenle onlar kendilerine demir sağlayan gelişmiş bir mekanizma dizisi geliştirmiştir. Yüksek derecede patojenik *E. coli* suşları, genotoksin kolibaktini üretmede ve antimikrobiyal sideroforları sentezlemede gerekli demir mineralini elde etmek için gelişmiş bir yeteneğe sahiptirler.<sup>91</sup>

**(b) Alfa hemolizin:** Aslında *E. coli* hücrelerinin alfa, beta, gama ve enterohemolizin gibi çeşitli hemolizinlerinin olduğu bilinmektedir. Ancak bunların içerisinde bağırsak dışı enfeksiyonlarda en önemli virülans salgısal faktörüdür. Üropatojenik *E. coli* türlerinin konakçıyı kolonize etmelerini ve enfeksiyon oluşturmalarını sağlayan toksindir.<sup>92</sup> Alfa-hemolizin hemolitik ve sitotoksik bir

lipoteindir. Yüksek konsantrasyonlarda, ökaryotik membranlarda gözenekler oluşturduğu, hücre erimesine yol açtığı, düşük konsantrasyonların apoptoz tarafından hücre ölümüne neden olan konakçı hücre sinyal yollarına müdahale ettiği belirtilmektedir.<sup>93</sup> Alfa hemolizin endotel hasarı ve böbrek vazokonstriksiyonunu indükleyebilir

**(c) Sitotoksik nekrotizan faktör-1 ( CNF1) ve SAT toksini:** CNF1, tüm piyelonefrit suşlarının üçte biri tarafından üretilen ve ayrıca böbrek invazyonuna da katılan virülans faktörüdür.<sup>68</sup> Proteinik yapıda olan CNF1, erkeklerde prostata ve kadınlarda komplike olmayan İYE'ye neden olan *E. coli* suşlarıyla ilişkilendirilmiştir. Prostatlı hastaların önemli bir kısmının CNF1 pozitif olduğu bildirilmiştir.<sup>94</sup> Çoğunlukla UPRC'lerde bulunan "salgılasal ototransporter toksin (SAT)" *Enterobacteriaceae* ailesinin serin proteaz ototransörleri grubunun bir üyesidir ve serin proteaz aktivitesine sahip olup çeşitli hücre tipleri üzerinde sitopatik etkilere neden olur.<sup>95</sup> SAT Piyelonefrit *E. coli* suşlarının bir virülans faktörüdür. SAT, mesane veya böbrek kökenli hücre hatlarına karşı toksik bir aktiviteye sahiptir ve bu nedenle, İYE'nin patogenezi için önemlidir.

**(d) Adezin/invazinler:** Bu faktörler, patojenlerin konakçı hücrelere girişi ile bağlantılı bu yapılar fimbria ve pili diye adlandırılan proteinik yapıdaki oluşumlardır. Bakterilerin hücrelere tutunması ve/veya konakçı hücrelere invazyonu enfeksiyonun ilk aşamasıdır. Bir patojenin dokuları istila etme yeteneği olan İnvazyon, patojenlerin kolonizasyon mekanizmalarını (tutunma ve çoğalma), ardından dokulara tutunmayı teşvik eden ekstrasellüler maddeler (invazinlerin) üretmesini ve konakçı savunma mekanizmalarından etkilenmeyip onun üstesinden gelme yeteneğini kapsar. Patojenik *E. coli* suşları enfeksiyona neden olmak için epitel hücrelerine bağlanarak ve bazı durumlarda hedef konakçı hücrelerine invaze olarak mukoza ile etkileşime girer.

Üriner sistem için enfektif olan ExPEC suşlarının sahip olduğu adezinlerden biri **P fimbria** olup tanımı yapılan ilk virülans faktörüdür. Prototipik bir piyelonefrit izolatı olan *E. coli* CFT073 genomunda 12 fimbrial operon bulunduğu; bu operonların ikisinin böbrek epiteli üzerindeki Gal-terminal globomeramid reseptörlerine bağlanan P fimbriayı kodladığı ifade edilmektedir. P fimbriaların böbreklerde kolonizasyon için gereklidir ve insan mesane epitel hücrelerine de bağlanabilir.<sup>96</sup> P fimbriaların ya da “pyelonephritis associated pilus (pap)” geninin hibrit EAEC/UPEC suşlarının hepsinde tespit edildiği belirtilmektedir.<sup>97</sup> Norinder ve ark.<sup>98</sup> Piyelonefrit ile bağlantılı P fimbrianın alt tipini kodlayan papG'nin varlığının tekrarlayan sistitli hastalardan izole edilen suşlarla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. İnsan eritrositlerinin mannoz dirençli aglütinasyonunda P fimbria gereklidir ve PapG, P fimbria aracılı yapışmaya özgüllük sağlayan adezindir. PapG'nin renal epitelde, özellikle de P kan grubu antijeninde bulunan digalaktosid kısımlarını içeren glikosfingolipidlere bağlandığı ifade edilmektedir.<sup>99</sup> P fimbrialar akut piyelonefrit ile güçlü şekilde ilişkilidir. Glikoliplerin globüllerindeki  $\alpha$ -D-galaktopiranosil-(1-4) - $\beta$ -D-galaktopiranosid reseptör epitopuna bağlanarak İYE'nin oluşumuna katkıda bulunurlar.<sup>100</sup> İYE esnasında P fimbria'nın ilgili reseptörlere tutunmasıyla bowman kapsül, proksimal tübül, Henle kulpunun çıkan kolu ve distal toplayıcı tübül hücrelerinde bulunan TLR4 uyarı yolağı aktifleşir. TLR4 aktifleştğinde mikroorganizmanın dokuya nüfuz etme yeteneği artar. TLR'ler bakteriyel bileşenlerin tanınmasında ve çeşitli hücre içi sinyal yolaklarının aracılık ettiği enflamatuar yanıtın indüklenmesinde anahtar rol oynar. Bugüne kadar, memelilerde 13 TLR tanımlanmıştır.<sup>101</sup>

**Tip1 fimbria**, klinik *E. coli* izolatlarının çoğunda bulunan İYE oluşumunda önemli olan adezindir.<sup>102</sup> Tip 1 fimbrialar, *E. coli*'nin ve *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerinin yüzeyinden dış ortama uzanan saç benzeri köksü çıkıntılardır. Morfolojik

olarak P fimbriyalara benzerler. Bu fimbriyalar mannoza duyarlı adezinler olarak bilinir ve konak hüvelere yapışmaları D-mannoz çözeltisinde inhibe olur. Bu fimbriyalar, FoseH yapışkan uç proteini yoluyla mannoz içeren oligosakaritlere bağlanır. Tip 1 fimbrialar idrar yolunun UPEC ile kolonize olması için gereken adezinlerdir.<sup>103</sup>

**S fimbria** ExPEC suşlarının sahip olduğu bir diğer adezindir. S fimbria, konak dokularında bakterinin yayılmasına yardımcı olur. İYE, yenidoğanlarda menenjit ve septisemide tespit edilen UPEC suşlarının S-fimbrial adhezini dört alt birimden oluşan *sfa* genleri (*sfaA*, *sfaG*, *sfaS* ve *sfaH*) tarafından kodlanır. *E. coli* kromozomu ve tRNA lokusu thrW ve yagU arasında en az 37 kb'lik bir bölgeyi kapsadığı ifade edilmektedir.<sup>104</sup> S fimbrialar sialik asit içeren glikoproteine bağlanırlar. SfaS'ye sahip *E. coli* suşları beyin mikrovasküler endotel hücrelerine bağlanmaya yüksek affinitesi olan bakterilerdir.<sup>105</sup>

**F1C fimbria**; F1C fimbria UPEC'in hücrelere yapışma özelliklerine katkıda bulunan adezinlerdir. Bu fimbrialar *focA* gen kümesi tarafından kodlanır.<sup>106</sup> F1C ile fimbriyalanmış *E. coli*'nin renal hücrelere bağlanmasının interlökin-8 üretimini indüklediğini, böylece bakteriyel enfeksiyonlara karşı mukozal savunmada F1C aracılı bağlanmada rol oynadığı ifade edilmiştir. Tip 1 fimbriaların üretimi, fimbACDFGH fimbrial genlerinin transkripsiyonunu kontrol eden promotörü içeren 314-bp faz değişken bir ters çevrilebilir elementin kontrolü altındadır.<sup>103</sup> Bu laktosilseramid içeren glikolipitler; bukkal epitel, İnsan böbreğinin toplayıcı kanalları ve distal tübülleri, renal tübül hücrelerine tutunmada rol oynarlar.<sup>107</sup>

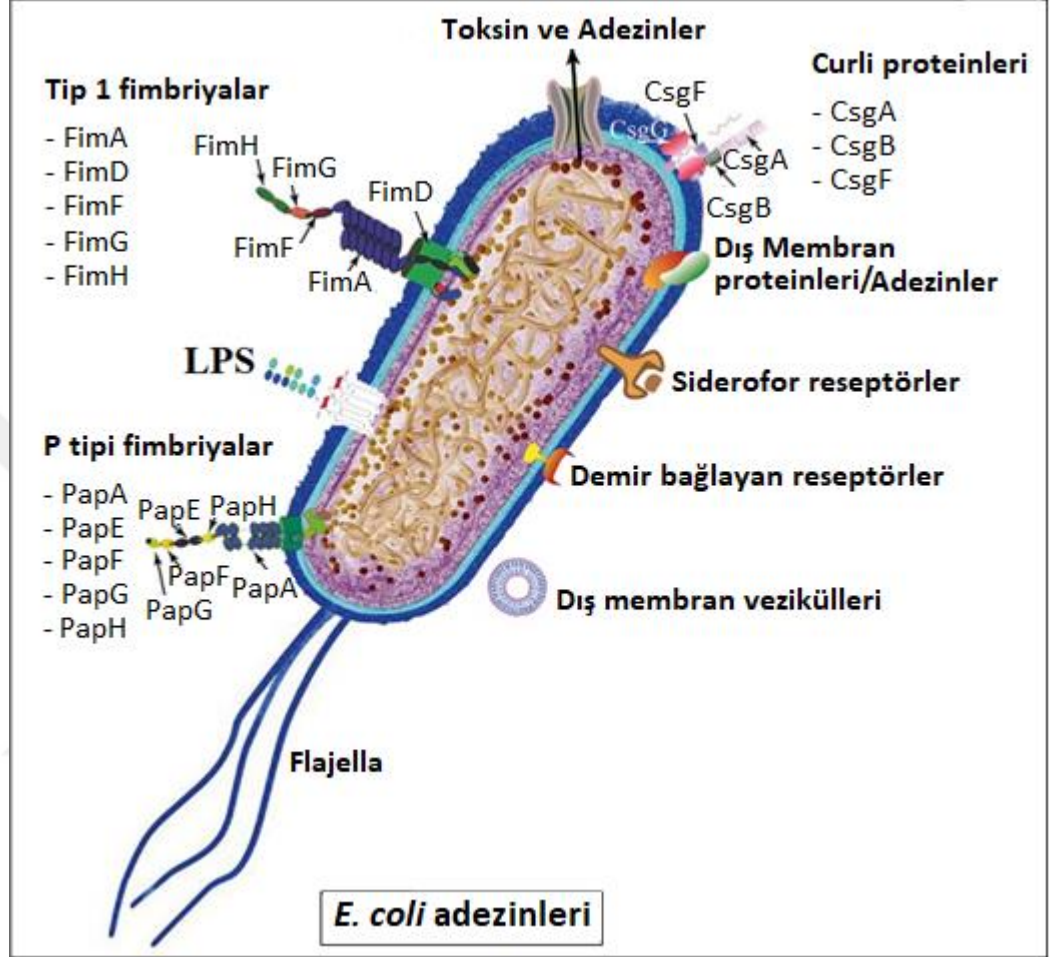
**(e) Lipopolisakkarit ve kapsüller:** *E. coli*'nin sahip olduğu dış zar proteinleri, kapsül ve lipopolisakkarit (LPS) gibi virülans faktörleri bakterilerin konukçu savunma sistemini atlatmasını ve enfeksiyonun düzenlenmesini sağlar. LPS ve kapsüllerin serumun bakterisidal etkilerine direnç gösterdiği düşünülür. Kompleks bir karbonhidrat olan LPS, Gram-negatif bakterilerin dış zarının ana bileşenlerinden biridir. Bir bariyer

görevi görür ve bakterileri deterjanlardan, serbest yağ asitlerinden, hidrofobik antibiyotiklerden, komplemandan ve fagositozdan korur.<sup>108</sup> LPS üç bölümden oluşur: (1) molekülün toksik kısmı olan lipit A, (2) çekirdek oligosakariti ve (3) O antijeni (O polisakariti). O antijeni, bir zincir oluşturmak üzere bağlanmış şeker kalıntısı alt birimlerinden yapılır. O-antijen alt ünitesinin yapısı, *E. coli*'nin serogrupunu belirler. *E. coli* hücrelerinde 160'ın üzerinde bulunduğu bilinen O antijeninden sadece küçük bir sayısı hastalık ile ilişkilidir. Örneğin, O1, O2, O4, O6, O7, O18 ve O75 serotiplerinin temel olarak İYE'lerden izole edildiği ifade edilmektedir.<sup>109</sup> LPS'ye ek olarak, bazı patojen suşlar bir kapsüle sahiptir. Kapsül (K) antijenleri, tekrarlayan karbonhidrat alt birimlerinin lineer polimerlerinden yapılan asitli polisakaritlerdir. Kapsüller polisakarit kimyasal, fiziksel ve genetik özelliklerle ayırt edilen iki farklı tipe (grup I ve II) ayrılır.<sup>110</sup>

**(e) Serum dirençlilik proteinleri:** Bakterilerin hastalığa neden olma yeteneği, onların seruma duyarlılığı ile ilişkilidir. Kompleman etkilerine dayanabilen bakteriler seruma dirençli olarak bilinmektedir. İYE gibi ciddi enfeksiyonlara neden olan *E. coli* suşları serum direncinin yüksek olduğu suşlardır.<sup>108</sup> Serumun bakterisit aktivitesine direnç gösterme ve böylece kan dolaşımında hayatta kalma yeteneği, UPEC ve diğer ExPEC suşları için temel bir virülans özelliğini temsil eder. *E. coli*'de, serum direncine katkıda bulunan çeşitli mekanizmaların gösterilmiştir. Serum direnci açıkça birden fazla eleman tarafından belirlenen karmaşık bir fenotip olsa da, tek bir suşta dirence katkıda bulunan faktörlerin bileşimi hakkında çok az şey bilinmektedir.<sup>110</sup> Bir derleme çalışmasında *iss*, *traT* ve *cvaC* gibi genler tarafından kodlanan ve serumun antibakterisidal etkisini nötralize eden direnç proteinlerinin genellikle sistit, piyelonefrit ve bakteremide gözlemlendiği belirtilmiştir.<sup>111</sup>

Şekil 1'de *E. coli* hücresinin konak hücreye tutunmada ve hücre içerisinde barınmada kullandığı adezinleri, reseptörleri ve diğer oluşumları görülmektedir. Şekil

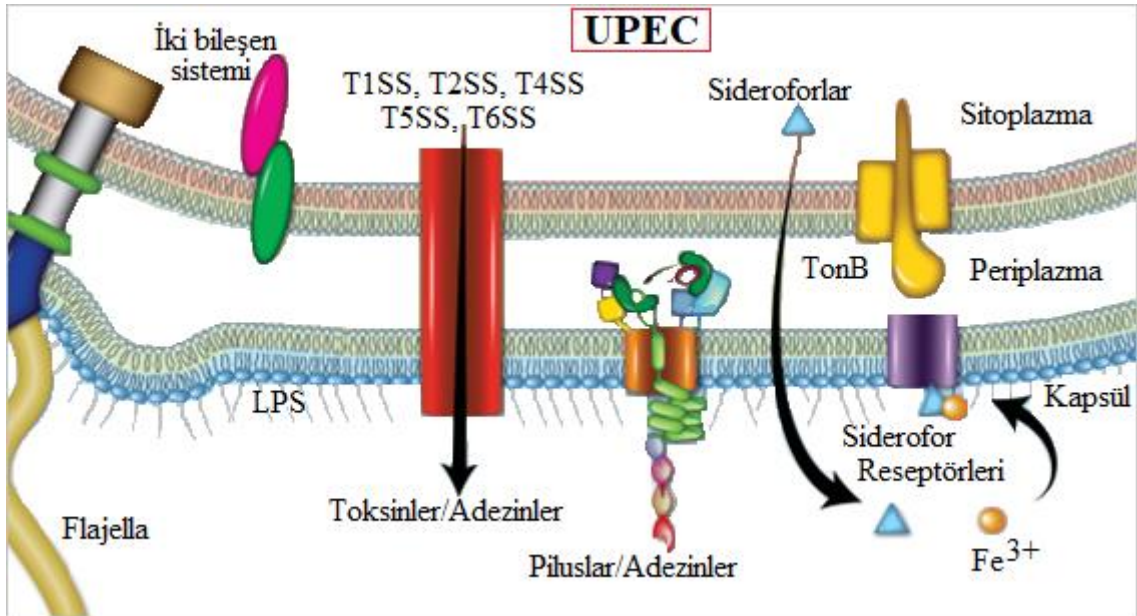
Terlizzi ve ark.<sup>112</sup> çalışmasından Türkçeleştirilmiştir. Şekilde adı geçen “*curli* proteinleri” amiloid lifler olup hücre dışı matriste biyofilm oluşumuna hizmet ederler.



Şekil 2.3. *E. coli* Hücresinin Adezinleri.

Genomik Adalar bakteriler için avantajlı özellikleri kodlayan horizontal gen transferi yoluyla elde edilen DNA bölgeleridir.<sup>113</sup> Horizontal gen transferi bakteriyel patojenlerin evrimine katkıda bulunan bir eylemdir.<sup>114</sup> ExPEC'lerin tümünde patojenite adaları bulunur, ancak bunların hücreye kazandırılması hakkında nispeten az şey bilinmektedir. Bu adalara sahip ExPEC suşları konakçılarına kolayca kolonize ve invaze olurlar.<sup>115</sup> Bu genomik adalar entegre olduğu asıl kromozomdan farklı bir G + C içeriğine

sahiptir. Genomik Adalar yaklaşık 10-500 kbp büyüklükte olup farklı substratların katabolizması, antimikrobiyal maddelere karşı direnç, gelişmiş virülans gibi geniş bir fonksiyon yelpazesini kapsayan gen kümelerini kodlamaktadır.<sup>113</sup> Yüksek patojenite adalarının septisemi, menenjit, İYE ve peritonit gibi insan enfeksiyonlarına neden olan ekstraintestinal patojenik *E. coli* ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>114</sup> Tamadonfar ve arkadaşlarından adapte ettiğimiz Şekil 2.4'te UPEC virülans faktörleri ve hücrede bulunduğu yerler gösterilmiştir.



**Şekil 2.4.** UPEC Virülans Faktörlerine Genel Bakış.

İYE patogeneğinde rol oynayan yüzeye bağlı yapılar arasında lipopolisakarit, polisakarit kapsül, flagella, pili, toksinler, sekresyon sistemleri (SS) ve siderofor reseptörleri bulunur.<sup>116</sup>

## 2.10. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Antibiyotik Tedavi

Dünya genelinde İYE şikâyetleri ile hastaneye başvurunun ve hastaneye yatışın milyonları aştığı günümüzde tedavide sorun yaşanan olguların artışı da beraberinde getirmesi kaçınılmazdır. İYE tedavisi ile ilgili tartışmalar yıllar öncesinden başlamış ve hâlâ süren tartışmalardır. Hastaların tedavisinde son gelişmelerin uygulanması ve maliyet etkin stratejilerin belirlenmesini sağlayacağı düşüncesiyle İYE'si olan yetişkin hastaları

(1) akut komplike olmayan sistitli genç kadınlar, (2) enfeksiyonu tekrarlanan sistitli genç kadınlar, (3) akut komplike olmayan piyelonefritli genç kadınlar, (4) komplike üriner enfeksiyonlu tüm yetişkinler ve (5) ASB'li tüm yetişkinler olmak üzere beş gruba ayırmanın yararlı olacağı 1993 yılında ifade edilmiştir.<sup>117</sup> ÇİD organizmalarının neden olduğu enfeksiyonların mevcut prevalansı küresel bir tehdit oluşturduğu için bütün ülkelerin bu konuda sorumluluk altında olduğunu belirtmek durumundayız.

İYE'lerde etken olarak en sık karşılaşılan mikroorganizma grubu bakteriler olsa da mantar ve virüslerde idrar yollarını enfekte edebilmektedir. İYE mesane, üretra ve vajina gibi alt idrar yolunda ve böbrekler ve üreterler gibi üst idrar yolunda ortaya çıkar ve birden fazla anatomik bölgede de görülebilir. Bu nedenle hastalık etiyojisine ve şiddetine bağlı olarak antimikrobiyal türü ve dozununda belirlendiği nasıl bir tedavi uygulanacağı hastasını tedavi eden klinisyenin kararına bağlıdır. İdrar kültürü ve antibiyogram sonucu klinisyeni uygun tedaviyi uygulamasında ona yol gösterecektir.

Bakteriyel İYE'ler için tedavide genellikle ilk seçenek atibiyotikler kullanılır. Basit İYE'lerde nitrofurantoin, trimethoprim/sulfametoksazole (TMP-SMX), fosfomisin gibi ilaçlar önerilmektedir. Komplikasyonsuz İYE'leri tedavi etmede ise genellikle siprofloksasin, levofloksasin gibi florokinolonlar ve amoksisillin-klavulanat, sefaklor, sefpodoksim önerilmemektedir. Aseptomatik bakteriürinin özellikle yaşlı kadınlarda yaygın olduğu ve anların antibiyotiklerle tedavi edilmesine gerek olmadığı; aksine, semptomatik kadınlarda  $10^2$  koloni CFU/ml kadar düşük bakteri üremesinde bile bu üremenin enfeksiyonu yansıtabileceği ifade edilmektedir.<sup>118</sup> Gebelikte beta-laktamlar, nitrofurantoin, fosfomisin ve TMP-SMX'in uygun tedaviler olabileceği; ama ne yazık ki florokinolonlara, beta-laktamlara ve TMP-SMX'e karşı antimikrobiyal direncin arttığı da gözlenen bir durumdur. İYE'ler çocuklarda da sık görülen enfeksiyonlardır. Pediatrik

İYE'lerin, yedi yaşından küçük kız çocuklarının % 8'inde ve erkek çocukların% 2'sinde bulunduğu tahmin edilmektedir.<sup>119</sup>

İYE erişkin bireylerde ilaçla tedaviyi gerektiren ve nazokomiyal hastalıklar içinde en çok görülen enfeksiyonlardandır. Nazokomiyal İYE patojenleri olarak *E. coli*, *Enterococcus spp.* *Candida* türleri ve *Staphylococcus aureus* Avrupa hastanelerinden sık olarak izole edilmektedir.<sup>120</sup> Bu hastanelerde ampirik tedavide sıklıkla kullanılan örnekğin ampisilin gibi antimikrobiklere direncin yüksek oranda olduğu da belirtilmektedir.

İYE tedavisinde antibiyotik direncinin ortaya çıkması ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle yoksulluk, cehalet ve Etiyopya gibi hijyenik koşulların zayıf olduğu gelişmekte olan ülkelerde bu sorunun önemli boyutlarda olduğuna vurgu yapılmaktadır.<sup>121</sup>

Üroloji kliniklerinde, nozokomiyal İYE'nin genellikle komplike enfeksiyon şeklinde olduğu ve bu enfeksiyonlara geniş bir bakteri yelpazesinin neden olduğu belirtilmektedir.<sup>122</sup>

### **2.11. İYE kökenli *E. coli* Suşlarının Antibiyotik Direnci**

Bir zamanlar Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America, IDSA) tarafından yayınlanan rehberlerde, akut komplike olmayan bakteriyel sistitli kadınlar için ilk tedavi olarak TMP-SMX'ii önerilmekteyken bugün TMP-SMX direncinin yüksek boyutlara ulaşması üzücü bir durumdur. İYE'lerden izole edilen *E. coli*'nin ampisilin direnç oranları genellikle TMP-SMX'e göre daha yüksektir ve 2000'li yılların başlarında bile Kuzey Amerika'da bu oranın % 40'a yaklaştığı bildirilmektedir.<sup>123</sup> Klinik belirtileri asemptomatik bakteriüriden septik şoka kadar değişebilen İYE semptomlarını yeterli derecede anlamak ve uygun antibiyotik kullanmak, ciddi komplikasyonları ve antibiyotik yanlış kullanımını önlemek ve dirençli bakterilerin toplumda yayılmasını önlemek için çok önemlidir. Bu amaçla dünyada antibiyotik seçimi

için standart kılavuzlar oluşturma politikaları gündemdedir. şayet SXT direnci saptanırsa bunun yerine florokinolonlar ya da nitrofurantoin ve fosfomisin önerilmektedir. İntravenöz sefalosporinlerin genellikle ateşin eşlik ettiği  st İYE'ler için uygulandığı; bununla birlikte, ESBL üreten dirençli bakteri popülasyonu arttıa, sefalosporin tedavisinde başarısızlık oranında artış olduğu ifade edilmektedir.<sup>124</sup> Antimikrobiyal tedaviye kültür örnekleri alındıktan hemen sonra başlanması gerektiği; erken tedavinin özellikle ateşli İYE, toksik görünümü, immün yetmezliği veya bilinen böbrek veya üriner sistem anomalileri olan hastalarda önemlidir.<sup>125</sup> Ampirik tedaviye başlarken İYE etkeni bakterilerin bölgesel direnç profillerinin önceden bilinmesi tedavi şansını artırır.

Avrupa  roloji Birliği EAU'nun 2017 yılında yayınladığı "EAU Guidelines on Urological Infections" adlı kılavuzda komplike olmayan sistit tedavisinde ilk seçenek antibiyotik olarak fosfomisin trometamol, nitrofurantoin, pivmecillinam ve alternatif olarak sefadroksil gibi sefalosporinler önerilmektedir. *E. coli* için eğer yerel olarak direnç oranı %20'den küçük ise trimethoprim ya da s fametaksazol n kullanılabileceğini bildirmiştir. Nonkomplike piyelonefritin oral ampirik tedavisinde; florokinolonlara direnç %10'un altındaysa siprofloksasin ve levofloksasin ve ayrıca s fametaksazol, seftriakson, sefpodoksim ve seftibuten önerilmektedir. Komplike piyelonefritin ampirik parenteral tedavisinde antimikrobik yelpazesi geniş tutulmuştur. Yukarıdaki antibiyotiklere ilaveten, amoksosilin klavulanat, seftriakson, sefepim, piperacillin/tazobaktam, seftolozane/tazobaktam, seftazidime/avibactam, gentamicin, amikasin, ertapenem, imipenem/silastatin, meropenem, ve doripenem gibi antibiyotiklerin kullanılması önerilmektedir. Komplike İYE tedavisinde amoksosilinle birlikte aminoglikozid, ikinci jenerasyon sefalosporinle birlikte aminoglikozid önerilmektedir. Kateterle ilişkili İYE'de ise kateterli hastalarda antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce idrar kültürü alınması; kateterle ilişkili asemptomatik bakteriürinin

tedavi edilmemesi; prostatın transüretral rezeksiyonu gibi travmatik idrar yolu girişimlerinden önce kateterle ilişkili asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmesi önerilmektedir. Ayrıca antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce kalıcı kateteri değiştirilmesi; topik antiseptik veya antimikrobisidallerin kateter, üretra veya kanallara uygulamaması; Kateterle ilişkili İYE'leri önlemek için profilaktik antimikrobiyal kullanılmaması; kateterizasyon süresinin mümkün olduğunca kısa olması; uzun süreli kalıcı kateterlerin değiştirilmesi ve hastaya ürolojik olmayan bir operasyon uygulanırsa kalıcı kateterin çıkarılması önerilmektedir.<sup>126</sup>

Yurdumuzda yapılan çalışmalarda benzer bir durum göze çarpmaktadır. Farklı yörelerde İYE kaynaklı *E. coli* suşlarının tedavide kullanılan antimikrobiklere karşı direnç oranları da oldukça önemli boyutlardadır. Yapılan çalışmalarda ESBL pozitif *E. coli*'lerin dirençlerinin tedavi seçeneklerini son derece sınırlayan bir yükseliş içinde olduğunu göstermektedir. Örnek olarak Temoçin ve Köse,<sup>127</sup> Yozgat'ta idrardan izole edilen *E. coli* suşlarının %22.9 oranında ESBL pozitif olduğu; *E. coli* suşlarının en dirençli olarak bulunduğu antibiyotiklerin ise ampisilin (% 42.6) ve SXT (%37.7) olarak saptandığını ve ESBL pozitif suşların denenen tüm antibiyotiklere karşı dirençlerinin ESBL negatiflerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yine, Tosun ve ark,<sup>128</sup> adaşları İstanbul'da 11.916 İYİ şüpheli hastanın idrar örneğinin 1.157'sinde (% 9.7) *E. coli* saptanmışlar ve *E. coli*'lerin % 8.15'nin ayaktan başvuran bireylerde ve % 1.5'inin de yatan hastalardan oluştuğunu bildirmişlerdir. Yatan hastalarda antibiyotiklere direnç oranlarını ayaktan hastalara göre daha dirençli bulunduğu bu çalışmada *E. coli* suşları için sırasıyla en yüksek direncin ampisiline ve sonra da SXT için tespit edildiğini rapor etmişlerdir. İstanbulda yapılan bir başka çalışmada Temiz ve ark,<sup>129</sup> İYE tanısı konulmuş hastaların idrar kültürlerinde en sık izole edilen bakterilerin *E. coli* (%70,5), ve *Klebsiella spp.* (%23.8) olduğunu; bu bakterilerin de en fazla ampisilin (%70,5), amoksisilin

klavulanik asit (%55.2) ve piperasilin tazobaktam (%50.5)'a karşı dirençli olduğunu ve SXT direncinin ise %38.1 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde Topal,<sup>130</sup> Muğla'da polikliniğe başvuran çocuklarda *E.coli*'nin %69.0 oranıyla en sık görülen patojen olduğunu bildirmiş; tedavi ve profilaksi amacıyla sıklıkla kullanılan SXT'ye karşı %54,5 (66/121); ampisilin sülbaktama %12.4 (15/121) oranında direnç rapor edilmiştir. İzmir'de Ece ve Tunçel;<sup>131</sup> idrardan izole edilen *E. coli* suşlarında % 38.6 oranında ESBL pozitifliği saptamışlar ve *E.coli*'lerin denenen 10 antibiyotik içinde en yüksek direncin ampisilin (%65.8) ve SXT (%49)'e gösterdiğini bildirmişlerdir. Erzurum'da daha önce Altıparlak ve ark;<sup>132</sup> idrardan en sık izole edilen bakterinin *E. coli* olduğunu ve bu bakterilerin en yüksek direnci ampisiline karşı gösterildiği rapor edilmiştir. Özdem ve ark;<sup>133</sup> ise Ankara'da İYE ön tanılı olguların idrar örneklerinin %83,7'sinde *Enterobacteriaceae* üyelerinin ürediğini bunların %64,2'sinin *E. coli* olduğunu *E. coli* izolatlarında ESBL prevalansının %23,2; olarak tespit edildiğini ve ESBL pozitif *E. coli* 'lerin en fazla oranda piperasillin (%98.5) siprofloksasin (%82.8), ampisilin-klavulanik asit (% 76.8) ve ofloksasin (%75,6)'e karşı; ESBL negatiflerin ise TMP-SMX (% 29.4), piperasillin (%24.4) ve ofloksasin (%23,7)'e dirençli olduğunu tespit edilmiştir. Kütahya'da bir devlet hastanesinde yapılmış retrospektif bir çalışmada ESBL pozitif *E. coli* suşlarının oranı % 15.0 olarak tespit edilmiş; ampisilin direnci ESBL negatiflerde %29 olarak bildirilmiş; ikinci sırada direncin (%59.0) SXT'ye olduğu rapor edilmiştir.<sup>134</sup>

Günümüzden yaklaşık 10 yıl önce Kodner ve Thomas tarafından; ilk İYE nüksünün tedavisi diğer komplike olmayan sistit vakaları ile aynı olduğu; standart tedavinin SXT veya bir florokinolon ile yapılabileceği ancak florokinolonlar karmaşık İYE'ler ve diğer üriner olmayan enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı için bu ilaç sınıfına sıklıkla direnç geliştiği ifade edilmiştir.<sup>51</sup> Bu durum TİYE'nin ampirik tedavisinde florokinolonların ilk seçenek olarak kullanılmasının önünde bir engel teşkil

etmektedir. Mevcut ulusal ve uluslararası kılavuzlar "altın standart" önleyici tedavi olarak yetişkin kadınlarda ortaya çıkan TİYE'nin genellikle uzun süreli, düşük dozlu antibiyotiklerle tedavi edilmesini önermektedir.<sup>135</sup> Yine SXT'ye *E. coli* direncindeki artış nedeniyle bu antibiyotik yerine etkili bir ajan olan nitrofurantoinin kullanılması uygun görülmektedir. TİYE'si olan hastalara spermisit kullanımı, sık cinsel ilişki ve yeni seks partnerleri gibi durumların risk oluşturduğu yönünde bilgilendirilmesi gerekmektedir.<sup>51</sup> Seksüel aktif, kadınlarda cinsel ilişkinin ardından ilk iki saat içinde verilen antibiyotik profilaksisinin TİYE geçimesini azalttığı belirtilmektedir. Yakın zamanda profilaktik amaçla sıklıkla kullanılan TMP-SMX'e karşı gelişen direnç nedeniyle nitrofurantoin'in önerildiği çalışmalar mevcuttur.<sup>136</sup>

### 3. MATERİYAL VE METOT

Ocak 2014 başlangıcından Aralık 2018 sonunu kapsayan beş yıllık süreç içerisinde Erzurum Atatürk Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen ve kabul edilme kriterlerini sağlayan tüm idrar örnekleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hasta bilgileri ve laboratuvar verileri Java tabanlı “ENLİL Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Modülleri” programı kullanılarak bilgisayar ortamına aktarılmıştır.

Çalışmada beş yılı kapsayan süreç içinde hatalı gönderilen 213 örnek değerlendirme dışında tutulmuştur. Erkeklerden 80.524 (%49.7) ve 81559’u kadınlardan (% 50.3) alınan toplam 162.083 idrar kültür sonucu değerlendirmeye alınmıştır.

Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 19.09.2018 tarih ve 06 nolu karar ile onay alınmıştır.

#### 3.1. İdrar Örneklerinin Alınması ve Gönderilmesi

Hastaneye başvuran, hastanede yatan, gücü ve bilinci yerinde olan yetişkin hastalar ve tuvalet eğitimi almış çocuklardan ilgili klinik ve poliklinik tarafından standart idrar tüplerinde toplanan orta akım idrar örnekleri; bebeklerden suprapubik aspirasyonla; düz ya da kalıcı kateterli hastalardan kateterizasyon yoluyla idrar kaplarına alınan örnekler laboratuvara ulaştırılmıştır. Koruyucu içermeyen tüplerde toplanmış ve dondurulmamış örnekler laboratuvara ulaşır ulaşmaz ya da en geç bir saat içerisinde kültür işlemine tabi tutulmuştur. Koruyucu içeren örnekler için bu süre iki saate kadar uzatılmıştır. Laboratuvarlarımızda, biriktirilmiş ya da sızdıran kaplarda gelen örnekler; foley kateter uçları, kateterli hastaların idrar toplama torbalarından alınan idrar örnekleri kültür için kabul edilmemiştir.

### 3.2. İdrar Örneklerinin Kültürü ve Bakteriyolojik Ekim işlemleri

Kalibre edilmiş halka öze idrar örneğine dik konumda daldırılmış ve öze halkasında oluşan yaklaşık 0,01 ml idrar damlasının Eosin Methylene Blue (EMB) agar ve Kanlı agar plaklarına çizgi ekimi yapılmıştır. Ekim işleminde önce plağın çapı boyunca idrar içeren öze tek bir çizgi halinde sürülerek yayılmış; daha sonra ilk çizgiye dik olacak şekilde başlangıçta sık, aşağıya doğru genişleyen zikzaklar çizilerek çizgi ekim işlemi tamamlanmıştır. Ekim yapılan besiyerleri kapakları alta gelecek şekilde etüve yerleştirilmiş ve 35-37°C’de 18-24 saat inkübasyona bırakılmıştır.

### 3.3. Kültürde Üremelerin Değerlendirilmesi

İnkübasyon sonunda gözle yapılan incelemede üremenin olup olmadığı kontrol edilmiş ve üreyen mikroorganizmaların koloni sayıları tespit edilmiştir. İdrarın 1 ml’indeki koloni sayısı “plakta üreyen koloni (canlı bakteri) sayısının” 100 ile çarpılması ile hesaplanmıştır. En az 10.000 koloni ( $10^4$  CFU/ml) ve üzerinde bir tek bakteriye ait koloniler dikkate alınmış ve antibiyogramı gerekli olan bakterilerin antimikrobiyallere duyarlılık profilleri belirlenerek ilgili kliniğe gönderilmiştir.

Kass ve arkadaşları idrar yolunda aktif enfeksiyon varlığında idrarın ml başına 100.000 bakteri veya daha fazla içereceğini tespit etmişlerdir. Bu nedenle, bu seviyenin, önemli bakteriüriyi temsil ettiği düşünülmektedir. İdrarın ml’sinde 10.000’den daha az bakterinin olmasının kontaminasyondan kaynaklandığı ifade edilmektedir.<sup>137</sup>

Suprapubik aspirat ya da idrar yollarının farklı bölgelerden alınan diğer aspiratlar; cerrahi yerleştirilmiş kateter idrarı, ameliyathaneden gönderilen idrar ve antibiyotik tedavisi gördüğü bildirilen hasta idrarı kontaminasyon olasılığı düşük örneklerdir. Orta idrar, üriner veya suprapubik kalıcı kateter idrarı gibi örnekler kontaminasyon olasılığı yüksek örneklerdir. İdrar kültür sonuçlarının yorumlanması, alınan örneğin düşük ya da yüksek olasılıkla kontaminant olmasına; kültürde izole edilen mikroorganizma tür

çeşitliliğine ve idrarın belirli bir hacminde üreyen mikroorganizma sayısına göre farklılık gösterir. Genelde  $10^5$  CFU/ml üreyen her bakterinin önemli olduğu kabul edilir. Laboratuvarlarımızda antibiyogram işlemi sadece primer patojen türler için uygun görülmektedir. Laboratuvarlarımızda kontaminasyon olasılığı Tablo 3.1 dikkate alınarak tespit edilmektedir.

**Tablo 3.1. İdrar Kültürü Sonuçlarının Yorumlanması**

| Tür sayısı         | Üreyen koloni sayısı<br>CFU/ml* | Değerlendirme                            |
|--------------------|---------------------------------|------------------------------------------|
| 1 olduğunda        | $\geq 10^4$                     | Olasılıkla İYE/antibiyogram              |
| 1 olduğunda        | $< 10^4$                        | Yetersiz üreme                           |
| 2 olduğunda        | Herhangi biri $\geq 10^4$       | Baskın olan değerlendirilir/antibiyogram |
| 2 olduğunda        | Her ikisi $\geq 10^4$           | Kontaminasyon                            |
| 2 olduğunda        | Her ikisi $< 10^4$              | Yetersiz üreme                           |
| $\geq 3$ olduğunda | Herhangi biri $\geq 10^4$       | Baskın olan değerlendirilir/antibiyogram |
| $\geq 3$ olduğunda | Herhangi ikisi $\geq 10^4$      | Kontaminasyon                            |
| $\geq 3$ olduğunda | Baskın olan yoksa $< 10^4$      | Yetersiz üreme                           |

\* CFU/ml, idrarın 1 ml'sinden üreyen koloni sayısı ("CFU, Colony Formig Unit", koloni oluşturan birim)

### 3.4. Kültürde Üreyen Mikroorganizmaların Tanısı

Kontaminasyon tespit edilemeyen kültürlerde  $10^4$  ya da daha fazla CFU/ml üreyen bütün mikroorganizmaların tür ya da cins seviyesinde tanısına gidilmiştir. İşleme alınan bakteriler Gram boyanma özelliği, besiyeri plaklarındaki koloni morfolojisi; katalaz, oksidaz, koagülaz testleri; üç şekerli demirli agar (TSI agar)'da üreme özellikleri, indol, üreaz, sitrat ve hareket test sonuçlarına göre rutin yöntemlerle tanımlanmıştır. Bazı bakterilerin tanısında VITEK® 2 (bioMérieux Clinical Diagnostics, France) cihazı ve BD Phoenix™ cihazı gibi otomatize identifikasyon ve duyarlılık test sistemi cihazları da

kullanılmıştır. Çalışmamızda antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarını bildirdiğimiz *E. coli* tanısı TSI agardan laktoz ve glikoz fermentasyonu ve glikozdan gaz oluşumu pozitif; indol testinden pozitif, üreaz ve sitrat testlerinden negatif, hareket testinden de pozitif sonuç alınmasıyla konulmuştur.

### 3.5. Antibiyogram Duyarlılık Testleri

Antibiyogram işlemleri genel olarak bütün yıllarda Mueller-Hinton agarda disk difüzyon yöntemiyle yapılmış ve ayrıca, otomatize identifikasyon ve duyarlılık test sistemi cihazları da kullanılmıştır. VITEK® 2 cihazı ile "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) ölçütlerine göre; BD Phoenix™ cihazı ile "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST)'e göre duyarlılık sonuçları değerlendirilmiştir.

CLSI önerilerine göre disk difüzyon yöntemiyle sefotaksime  $\leq 22$  mm, seftriaksona  $\leq 19$  mm, seftazidim ya da aztreonam  $\leq 17$  mm çapındaki duyarlılığın azaldığını gösteren inhibisyon zon çapları ESBL pozitif olarak değerlendirildi. EUCAST önerilerine göre seftazidim (30 µg) ile kıyaslandığında seftazidim/klavulanat (30/10 µg) ve sefotaksim/klavulanat (30/10 µg) disklerinin her ikisinde birlikte 5 mm ve üzeri zon daralması ESBL pozitif olarak değerlendirildi

Üreyen bakterilerin antibiyogram işlemi Mueller-Hinton agar plaklarında disk difüzyon yöntemi ile CLSI, EUCAST kriterleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Buna göre bakterilerin bir gecelik inkübasyon sonrası üremiş kolonilerinden McFarland 0,5 bulanıklık standardına göre süspansiyonları yapıldı. Bu süspansiyonlardan en geç 15 dakika içinde steril pamuk silgeçler kullanılarak antibiyogram plağının yüzeyine, üç yönlü sürerek eşit dağılacak şekilde yayıldı. Antibiyotik diskleri (12 adet farklı antibiyotik diski) yayma işleminden en geç 15 dakika sonra 150 mm'lik Mueller-Hinton plaklarına dizildi. Diskler dizildikten sonra plaklar ters çevrilerek  $35 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de, normal

atmosferde, 16-20 saat inkübe edildi. Süre sonunda plaklardaki antibiyotik diskleri etrafındaki zon çapları ölçüldü EUCAST önerileri doğrultusunda duyarlılıklar tespit edildi.

### **3.6. İstatistiksel Analizler**

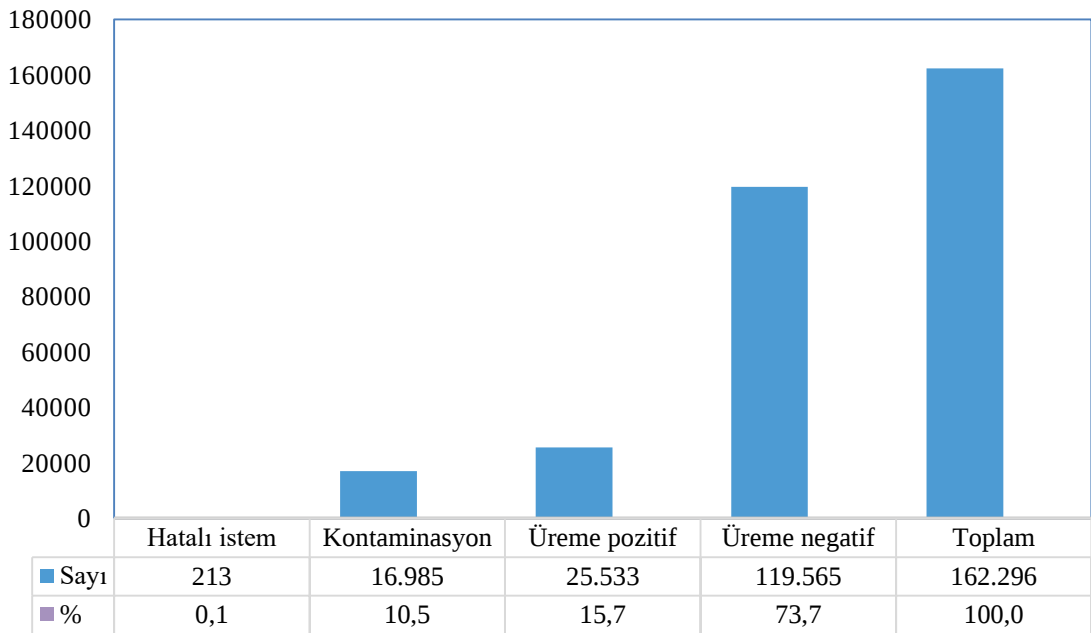
Hastalara ait bilgiler ve laboratuvar sonuçları Microsoft Office 2000 Excel programında hazırlanan veri dosyasına girilmiş; bütün tablo ve grafikler bu program üzerinden oluşturulmuştur. Olguların yaşları hastanede idrar kültür isteminin yaptırdığı tarih ve doğum tarihleri arasındaki fark gün olarak tespit edilmiş ve yaş ortalaması bu değerler üzerinden belirlenmiştir.

İstatistiksel analizler değişkenler arası ilişkiyi belirlemek amacıyla  $X^2$  (Ki-kare) testi uygulanmış ve bu testin sonuçlarına göre  $p<0.05$  değerleri önemli kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

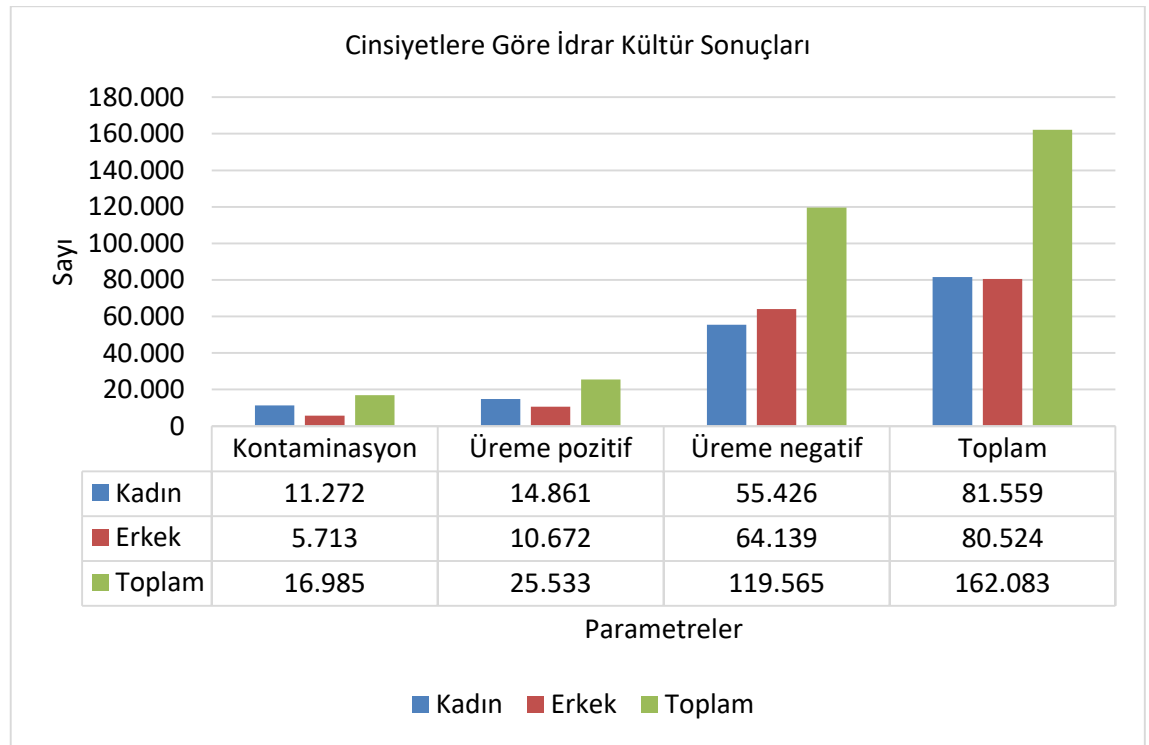
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Rutin Mikrobiyoloji laboratuvarlarından 2014-2018 yıllarını kapsayan beş yıllık süreçte 162.296 idrar kültürü yapılması amacıyla farklı klinik ve polikliniklerden istemde bulunulmuştur. Gönderilen örneklerin 213'ü (%0.1)'u mikrobiyolojik incelemeye uygun olmadığı için reddedilmiş ve bu hatalı örnekler üzerinden herhangi bir işlem yapılmamıştır. Buna göre çalışmaya dâhil edilen 162.083 olgunun yaş aralığı 0-102; yaş ortalaması  $34.0 \pm 26.3$  olarak (% 95 güven aralığı [CI] = [33.9, 34.1]) saptanmıştır.

Hatalı istemler dâhil tüm örnekler dikkate alındığında örneklerin 16.985 (%10.5)'inde kontaminasyon tespit edilmiş; 25.533 (%15.7)'ünde mikrobiyal üreme olmuş; 119.565 (%73.7)'inde ise herhangi bir üreme görülmemiştir. İdrar kültür sonuçlarında “yetersiz üreme” rapor edilmemiştir. Bu çalışmanın genel sonuçları Şekil 4.1'de özetlenmiştir.



Şekil 4.1. Beş yıllık Süreçte İdrar Kültür İsteminin Genel Sonuçları

Çalışmaya dâhil edilen 162.083 olgu dikkate alındığında idrarda üreme pozitifliği istatistiksel olarak kadınlarda (14.861/25.533) erkek olgulara (10.672/25.533) oranla çok anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $\chi^2 = 1181.82$ ; SD =1;  $p<0.0001$ ). İdrar kültürlerinin 16.204 (%10.0)'ünde kontaminasyon gözlenmiş; erkek (5713/75.846) ve kadınlarda (11.272/69.252) kontaminasyon oranlarının farkı istatistiksel olarak yine kadınlarda çok anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $\chi^2 = 2111.8$ ; SD =1;  $p<0.0001$ ). Sonuçlar Şekil 4.2'de görülmektedir.



**Şekil 4.2.** Cinsiyetlere Göre İdrar Kültür Sonuçları

Beş yıllık süreçte 10.000 koloni ve üzeri mikroorganizma üreyen kültür sayısı 25.553 olarak tespit edilmiştir. İdrardan izole edilen mikroorganizma türleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Tablodan da anlaşılabacağı gibi üreyen mikroorganizmaların yarısına yakını (%46.6 oranında) Gram-negatif bakterilerden olan *E. coli* suşları oluşturmuştur. İkinci sırada üreme pozitifliğini ise %9.0 oranıyla Gram-pozitif koklardan *Enterococcus spp.*

suşları göstermiştir. Üçüncü sırada Gram-pozitif koklardan koagülaz negatif stafilokok (KNS)'lar (%8.3) dördüncü sırada mayalardan *Candida spp.* (%6.9) olmuş ve beşinci sırayı ise Gram-negatif basillerden *Klebsiella pneumoniae* (%6.9) almıştır.

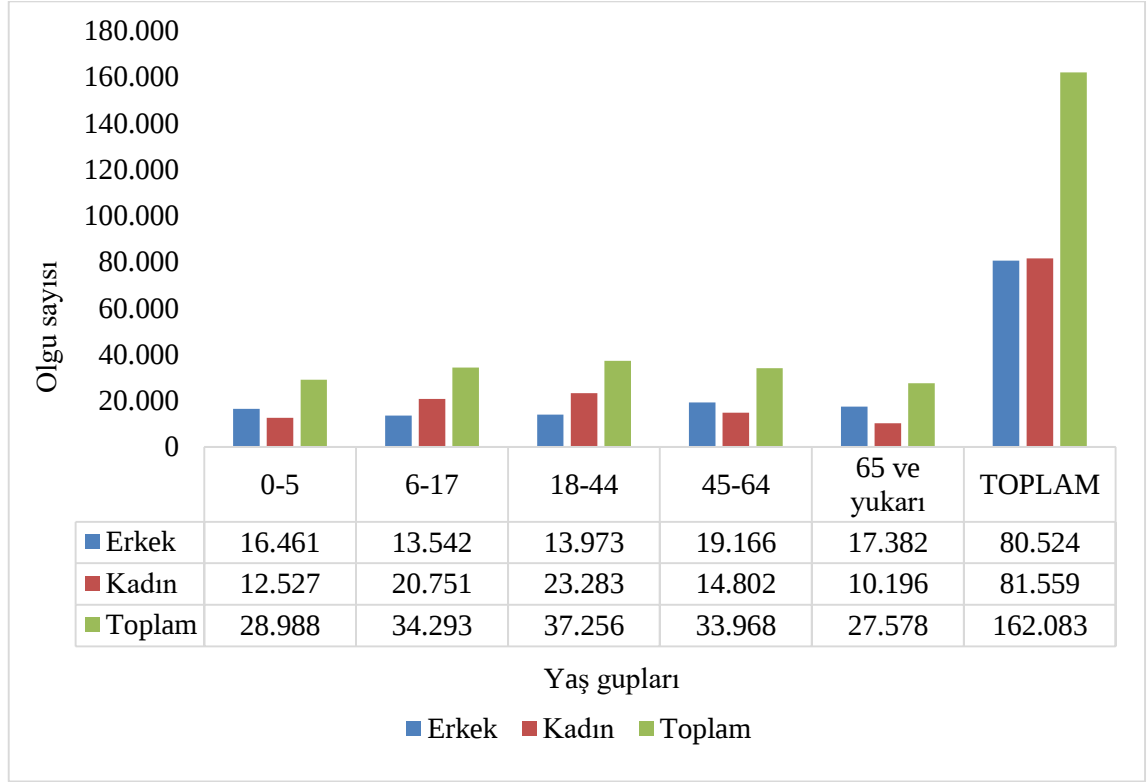
**Tablo 4.1.** İdrar Kültürlerinde  $\geq 10^4$  CFU/ml Üreyen Mikroorganizmalar

| Mikroorganizmalar              | Sayı          | %*           |
|--------------------------------|---------------|--------------|
| <b>Gram-negatif çomaklar</b>   |               |              |
| <i>Escherichia coli</i>        | 12.247        | 48.0         |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 1.756         | 6.9          |
| <i>Citrobacter diversus</i>    | 704           | 2.8          |
| <i>Proteus mirabilis</i>       | 688           | 2.7          |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | 643           | 2.5          |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>  | 615           | 2.4          |
| <i>Citrobacter freundii</i>    | 285           | 1.1          |
| <i>Enterobacter spp.</i>       | 208           | 0.8          |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 166           | 0.7          |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>      | 131           | 0.5          |
| <i>Acinetobacter spp.</i>      | 66            | 0.3          |
| <i>Proteus vulgaris</i>        | 88            | 0.3          |
| <i>Pseudomonas spp.</i>        | 85            | 0.3          |
| <i>Klebsiella spp.</i>         | 64            | 0.3          |
| <b>Gram-pozitif koklar</b>     |               |              |
| <i>Enterococcus spp.</i>       | 2.301         | 9.0          |
| Koagülaz negatif stafilokok    | 2.109         | 8.3          |
| Non hem streptokok             | 452           | 1.8          |
| Alfa hem streptokok            | 293           | 1.1          |
| <i>Staphylococcus aureus</i>   | 205           | 0.8          |
| Beta hem streptokok            | 151           | 0.6          |
| <b>Gram-pozitif çomaklar</b>   |               |              |
| Difteroid basiller             | 446           | 1.7          |
| <b>Diğer Bakteriler *</b>      | 62            | 0.2          |
| <b>Mayalar</b>                 |               |              |
| <i>Candida spp.</i>            | 1.768         | 6.9          |
| <b>TOPLAM</b>                  | <b>25.533</b> | <b>100.0</b> |

\* Oranlar pozitif kültür sayısına (25.533) göre hesaplanmıştır.

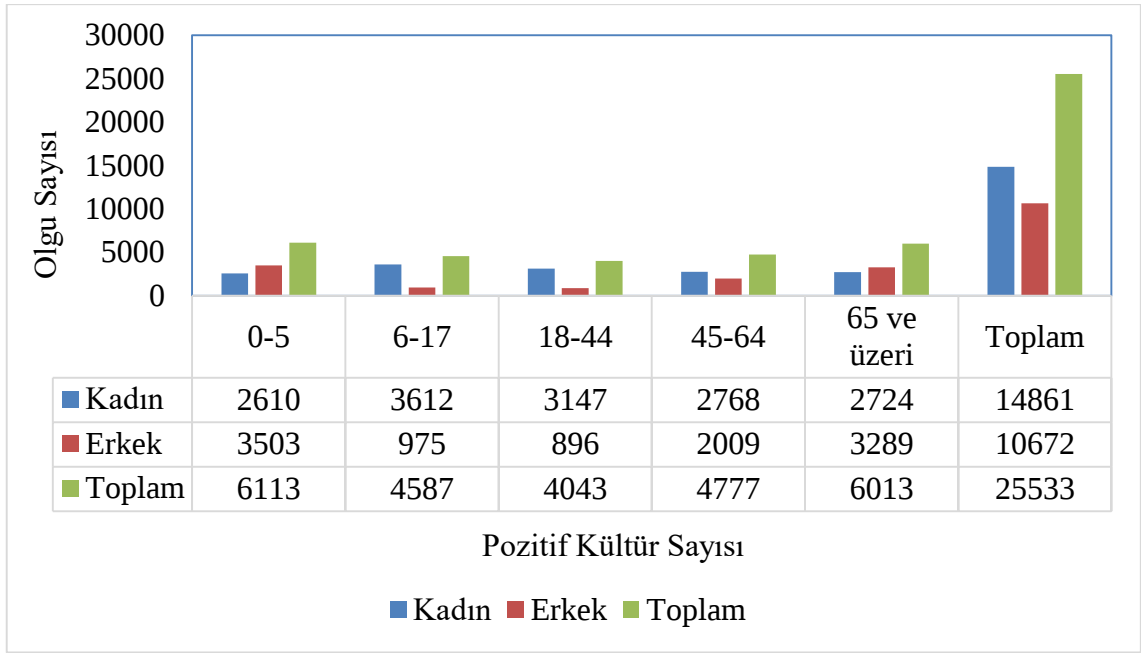
\*\* *Morganella morganii* (22 adet), *Stenotrophomonas maltophilia* (8 adet), Non fermentatif basil (7 adet), *Achromobacter spp.* (6 adet), *Pantoea spp.* (4 adet), *Serratia marcescens* (4 adet), *Hafnia alvei* (3 adet), *Aeromonas caviae* (2 adet), *Pasteurella pneumotropica* (2 adet), *Brundimonas vericularis* (1 adet), *Burkholderia pseudomallei* (1 adet), *Providencia spp.* (1 adet) ve *Sphingomonas paucimobilis* (1 adet)

Şekil 4.3'te idrar kültürü istemlerinin yaş gruplarında dağılımı verilmiştir. Beş yıllık süreçte en fazla idrar kültürü istemi 18-44 yaşlarında yapılmıştır. 6-44 yaşlarındaki kadınlarda kültür istemi erkeklere oranla yüksek bulunmuşken bu yaşların dışında kalan küçük çocuklarda ve 45 ve daha büyük yaşlarda erkeklerin lehine bir artış gözlenmiştir.



**Şekil 4.3.** Cinsiyetlere Göre Yaş Gruplarında İdrar Kültürü İstemi

İdrar kültürlerinden en yüksek pozitiflik %23.9 oranıyla 0-5 yaşlarındaki küçük çocuklarda ve bunu takiben %23.5 oranıyla 65 yaş ve üzeri yaşlardaki yaşlı gruplarda gözlenmiştir. Kültür pozitifliğinin 0-5 yaşlarındaki erkek çocuklarda (3503/7169) kız çocuklarına (2610/12.251) oranla ( $\chi^2 = 793.64$ ; SD =1;  $p < 0.0001$ ); 65 yaş ve üzeri erkeklerde (3289/7383) kadınlara oranla (2724/12.137) ( $\chi^2 = 537.44$ ; SD =1;  $p < 0.0001$ ) istatistiksel açıdan çok anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kültür pozitifliğinin yaş gruplarında cinsiyetlerere göre dağılımı Şekil 4.4'de görülmektedir.



**Şekil 4.4.** Kültür Pozitifliğinin Yaş Gruplarında Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Tablo 4.2’de yaş gruplarına göre idrar kültür pozitifliğinin karşılaştırılması verilmiştir. İYE’nin 0-5 yaşlarındaki çocuklarda yüksek oranda seyrettiğini söylemek mümkün olmaktadır. Tabloda da görüldüğü gibi kültür pozitifliği 5 yaş ve altındaki çocuklarda ve 45 yaşın üzerindeki yetişkinlerde yüksek bulunmuş; kültür pozitifliği 18-44 yaşlarında (özellikle kadınlarda) pik yapmıştır. Bu pozitiflik istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 4.2.** Yaş Gruplarına Göre İdrar Kültür Pozitifliğinin Karşılaştırılması

| Yaş Grupları<br>(yıl) | Toplam olgu<br>sayısı | Pozitif<br>Sayı | %           | Negatif<br>Sayı | %           | Ki kare | df | P değeri |
|-----------------------|-----------------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|---------|----|----------|
| 0-5                   | 28.988                | 6113            | 21.1        | 22.875          | 78.9        | 2274.3  | 4  | 0.0001   |
| 6-17                  | 34.293                | 4587            | 13.4        | 29.706          | 86.6        |         |    |          |
| 18-44                 | 37.256                | 4043            | 10.9        | 33.213          | 89.1        |         |    |          |
| 45-64                 | 33.968                | 4777            | 14.1        | 29.191          | 85.9        |         |    |          |
| 65 ve +               | 27.578                | 6013            | 21.8        | 21.565          | 78.2        |         |    |          |
| <b>Toplam</b>         | <b>162.083</b>        | <b>25.533</b>   | <b>15.8</b> | <b>136.550</b>  | <b>84.2</b> |         |    |          |

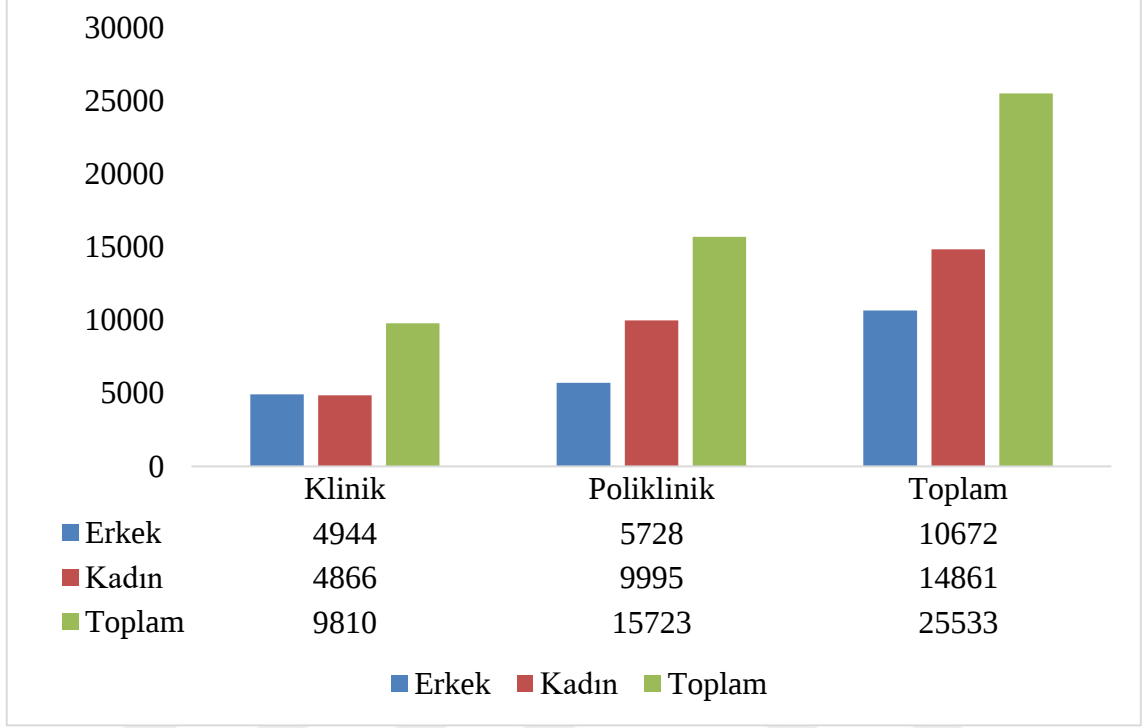
Toplum ya da hastane kökenli İYE'lerin bir göstergesi niteliğindeki Tablo 4.3'de verilen klinik ve poliklinik hastalarının dağılımı incelendiğinde idrar kültür istemi yapılan 162.083 olgunun %36.6'sını kliniğe başvuran; %63.4'ünü ise polikliniğe başvuranlar oluşturmuştur. Kliniklerden kültür istemi erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek yapılmışken polikliniğe başvuranlarda ise kadınlarda daha yüksek oranda yapılmıştır. Kadın ve erkeklerde tespit edilen oranlar karşılaştırıldığında pozitifliğin yine kadınlarda erkeklere oranla istatistiksel açıdan çok anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.3.** Klinik ve Poliklinik Hastalarının Dağılımı

| Cinsiyet      | n              | Klinik hastası<br>n (%) | Poliklinik hastası<br>n (%) | $\chi^2$ | SD | P değeri |
|---------------|----------------|-------------------------|-----------------------------|----------|----|----------|
| Erkek         | 80.524         | 35.066 (43.5)           | 45.458 (56.5)               |          |    |          |
| Kadın         | 81.559         | 24.205 (29.7)           | 57.354 (70.3)               | 3359.6   | 1  | <0.0001  |
| <b>Toplam</b> | <b>162.083</b> | <b>59.271 (36.6)</b>    | <b>102.812 (63.4)</b>       |          |    |          |

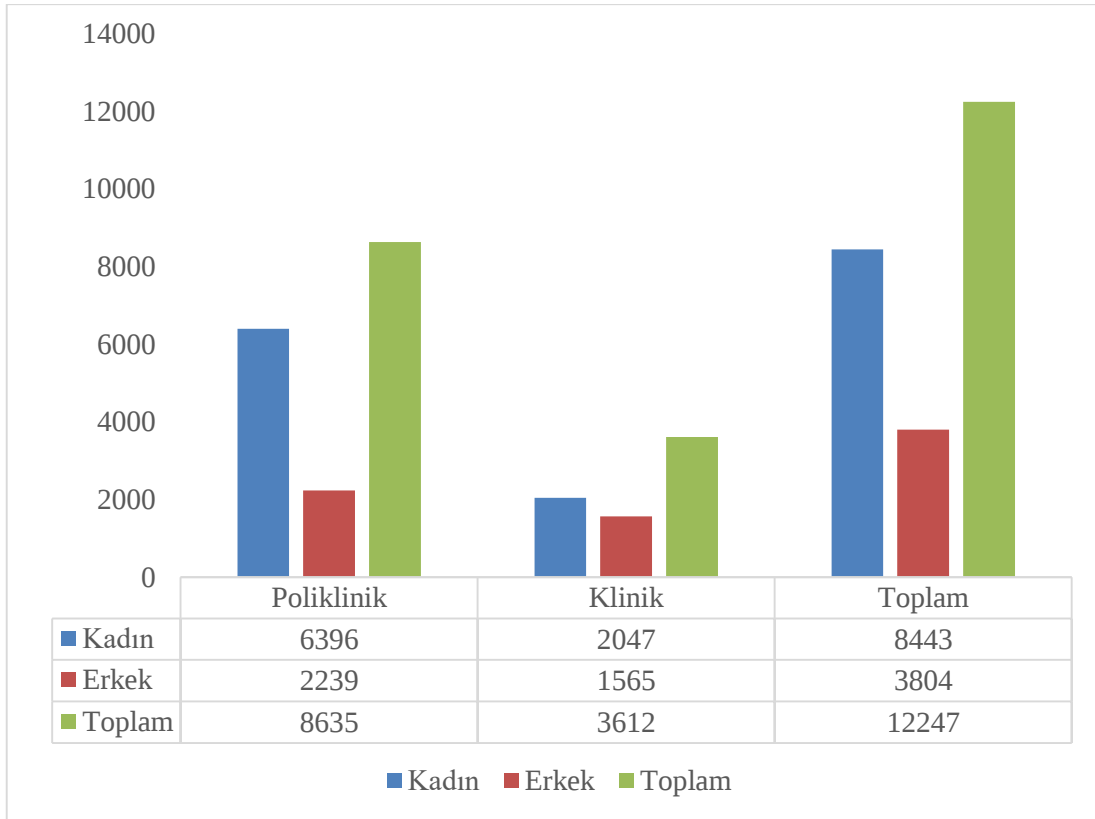
Yatan hastalarda ve ayakta tedavi gören hastalarda kültür pozitifliğinin cinsiyet gruplarındaki dağılımı Şekil 4.5'de verilmiştir. Kültür pozitifliğinin 15.723 (% 61.6)'ü poliklinik hastalarından 9810 (%38.4)'u ise yatan hastalardan elde edilmiştir. Kültür pozitifliği erkeklerde 5728 (%53.7)'i poliklinik, 4944 (%46.3)'ü klinik hastalarından; kadınlarda ise 9995 (%67.3)'i poliklinik, 4866 (%38.4)'sı klinik hastalarından elde edilmiştir. Polikliniklere başvuranlar arasında çoğunluğu kadınlar oluşturmuşken yatan hastalarda erkek ve kadınlarda birbirine yakın oranlar elde edilmiştir [sırasıyla 4944 (%19.4) ve 4866 (%19.1)]. Grafikteki veriler değerlendirildiğinde toplum kökenli İYE'lerin kadınlar arasında daha yaygın olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Bu sonuç istatistiksel olarak da erkekler (4944/10.672) ile kadınlar (4866/14861)

karşılaştırıldığında ( $\chi^2 = 483.83$ ; SD =1;  $p<0.0001$ ) kadınların lehine çok anlamlı bir yükseklik hesaplanarak desteklenmiştir.



**Şekil 4.5.** Kültür Pozitif Olguların Klinik ve Polikliniklere Göre Dağılımı

Muayene için hastaneye başvuran poliklinik olgularının 8635'inin ve yatan hastaların 3612'sinin idrar kültüründe *E. coli* suşları izole edilmiştir. *E. coli* gerek poliklinik gerekse klinik hastalarında birinci sırada en yüksek izole edilen organizma olmuştur. *E. coli* suşlarının poliklinik hastalarında kadın/erkek oranı 2.9/1 olduğu klinik hastalarında bu oranın düştüğü (1.3/1) görülmüştür. *E. coli* suşlarının klinik ve polikliniklerdeki Dağılımı Şekil 4.6'da verilmiştir.



**Şekil 4.6.** *E. coli* İzolatlarının Poliklinik ve Kliniklerdeki Dağılımı

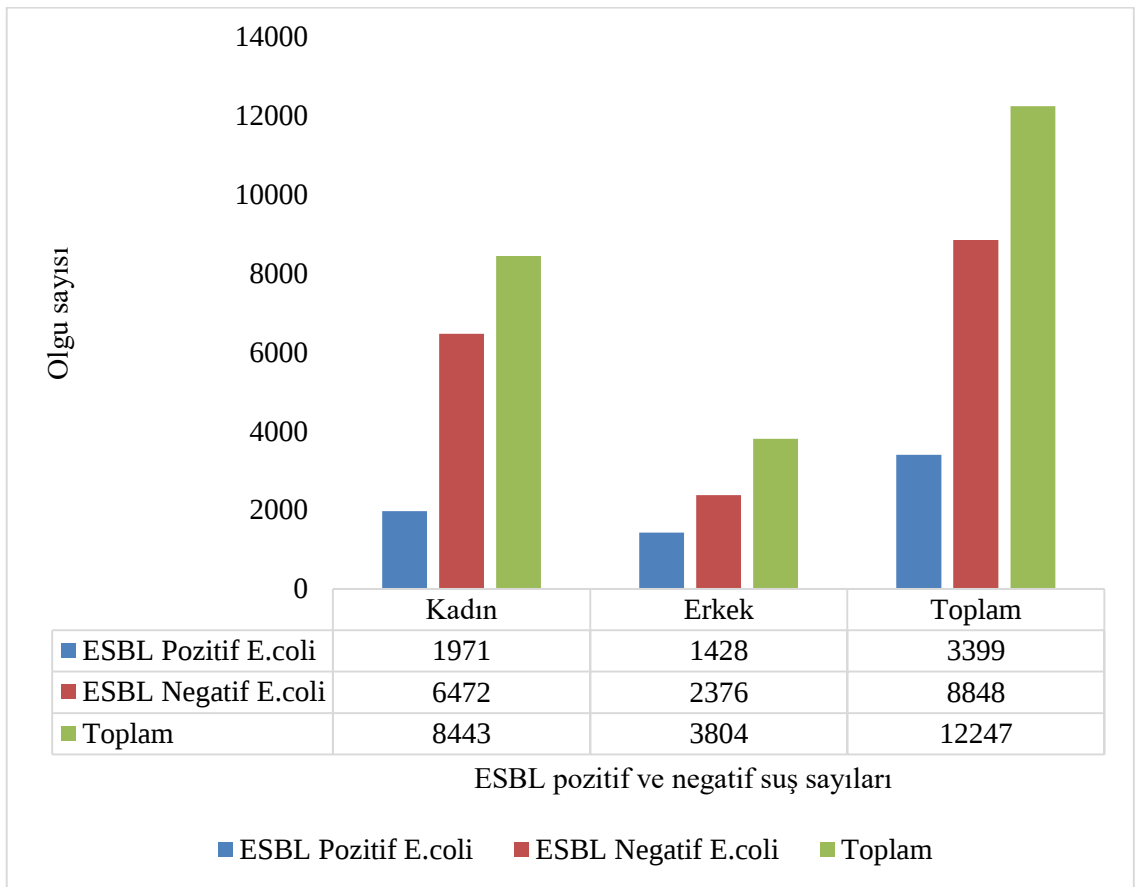
Cinsiyetlere göre *E. coli* pozitifliği Tablo 4.4’de karşılaştırılmıştır. Kültürlerinde *E. coli* pozitifliği kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olarak bulunmuş; bu farkın istatistiksel olarak da çok anlamlı olduğu görülmüştür ( $\chi^2 = 1836.54$ ; SD =1;  $p < 0.0001$ ).

**Tablo 4.4.** Cinsiyetlere Göre İdrar Kültürlerinde *E. coli* Pozitifliği

| Cinsiyet      | n              | Pozitif n (%)       | Negatif n (%)         | $\chi^2$ | df | P değeri |
|---------------|----------------|---------------------|-----------------------|----------|----|----------|
| Erkek         | 80.524         | 3804 (4.7)          | 76.720 (95.3)         | 1836.54  | 1  | <0.0001  |
| Kadın         | 81.559         | 8443 (10.4)         | 73.116 (89.5)         |          |    |          |
| <b>Toplam</b> | <b>162.083</b> | <b>12.247 (7.6)</b> | <b>149.836 (92.4)</b> |          |    |          |

İzole edilen 12.247 *E. coli* suşunun 3399 (%27.8)’i ESBL pozitif bulunmuştur. Üreme pozitif 25.533 kültür dikkate alındığında kadınlarda ESBL üreten *E. coli* suşlarının

pozitifliği (1971/25.533) erkeklerden (1428/25.533) daha yüksek bulunmuştur. Bu farkın istatistiksel açıdan da çok anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $\chi^2 = 92.6$ ; SD =1;  $p < 0.0001$ ). Yine ESBL negatif *E. coli* suşlarının pozitifliği de kadınlarda (6465/25.533) erkeklere (2386/25.533) oranla çok anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ( $\chi^2 = 2272.8$ ; SD =1;  $p < 0.0001$ ). Cinsiyetlere göre ESBL pozitif ve negatif *E. coli* dağılımı Şekil 4.7’de verilmiştir.



**Şekil 4.7.** Cinsiyetlere Göre ESBL Pozitif *E. coli* Dağılımı

ESBL üreten suşlara en etkili antibiyotiklerin sırasıyla imipenem, meropenem, ertapenem ve amikasin olduğu tespit edilmiş diğer antibiyotiklere direnç oranları %29.1-74.8 arasında olduğu tespit edilmiştir. İlerleyen yıllarda ESBL üreten suşlarda artan bir antimikrobiyal direnç tespit edilememiştir.

**Tablo 4.5.** ESBL Pozitif *E. coli* Suşlarının Yıllara Göre Dirençlilik Oranları

| Antibiyotikler | 2014<br>(n: 597) | 2015<br>(n: 728) | 2016<br>(n: 868) | 2017<br>(n: 633) | 2018<br>(n: 573) | Toplam*<br>(n: 3399) |
|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|
| İmipenem       | 1/597            | 1/726            | 9/868            | 3/631            | 1/571            | 15/3393 (0.4)        |
| Meropenem      | 1/4              | 0/2              | 0/40             | 1/215            | 4/571            | 6/832 (0.7)          |
| Ertapenem      | 29/526           | 33/686           | 42/779           | 30/484           | 24/571           | 158/3046 (5.2)       |
| Amikasin       | 26/597           | 25/725           | 63/868           | 32/631           | 25/571           | 171/3392 (5.0)       |
| Pip/tazobaktam | 116/597          | 110/727          | 383/865          | 117/615          | 257/571          | 983/3375 (29.1)      |
| Gentamisin     | 196/460          | 272/727          | 227/867          | 162/631          | 192/570          | 1049/3255 (32.2)     |
| Siprofloksasin | 354/596          | 433/727          | 471/853          | 368/631          | 398/571          | 2024/3378 (59.9)     |
| TMP+SMX        | 398/597          | 512/727          | 559/868          | 410/631          | 392/571          | 2271/3394 (66.9)     |
| Amp/Sulbaktam  | 397/597          | 562/725          | 692/828          | 339/624          | 322/564          | 2312/3338 (69.3)     |
| Piperasilin    | 564/597          | 713/724          | 844/856          | 404/414          | 435/571          | 2526/2596 (97.3)     |
| Ampisilin      | 565/595          | 722/724          | 637/648          | 42/46            | 436/52           | 1972/2020 (97.6)     |

\* “Toplam” sütununda dirençli suş sayısı/denen suş sayısı ile birlikte parantez içinde 2014-2018 yıllarına ait direnç oranları verilmiştir.

ESBL negatif *E. coli* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotikler sırasıyla ampisilin (% 70.2), TMP-SMX (%35.2) ve piperasilin (32.9) olmuştur. Ampisilin/sülbaktam, siprofloksasin, sefuroksim aksetil ve piperasilin/tazobaktam direnci %28.8-12.7 arasında; gentamisin, sefepim, seftazidim, sefotaksim, seftriakson, sefoksitin, amikasin, ertapenem, meropenem ve imipenem direnci ise %10’un altında (%9.0-0.4 arasında) olduğu görülmüştür. ESBL negatif *E. coli* suşlarında 2018 yılında, bir önceki yıla oranla TMP-SMX, ampisilin/sülbaktam, siprofloksasin, piperasilin/tazobaktam, gentamisin, sefepim, seftazidim, sefotaksim ve seftriakson dirençlerinde artış gözlenmiştir. Bu antibiyotiklerin 2017 ve 2018 yıllarındaki direnç oranları karşılaştırıldığında artan direncin istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görülmüştür. Bu antimikrobiklerin 2017 yılından 2018 yılına değişen dirençlerin istatistiksel karşılığı şu şekilde olmuştur:

TMP-SMX için 599/1596; 581/1802 ( $\chi^2 = 4.900$ ; SD =1; p=0.0269). Ampisilin/sülbaktam için 315/1595; 246/1784 ( $\chi^2 = 15.061$ ; SD =1; p<0.0001). Siprofloksasin için 429/1596; 338/1810 ( $\chi^2 = 20.273$ ; SD =1; p<0.0001). Sefuroksim için

227/1595; 238/1194 ( $\chi^2 = 10.999$ ; SD =1;  $p<0.0009$ ). Piperasilin/tazobaktam için 576/1594; 116/1776 ( $\chi^2=296.537$ ; SD =1;  $p<0.0001$ ). Gentamisin için 165/1595; 93/1810 ( $\chi^2 = 27.448$ ; SD =1;  $p<0.0001$ ). Sefepim 271/1593; 61/1808 ( $\chi^2 = 144.394$ ; SD =1;  $p<0.0001$ ). Seftazidim için 246/1596; 54/1810 ( $\chi^2 = 134.798$ ; SD =1;  $p<0.0001$ ). Sefotaksim için 182/1596; 48/1809 ( $\chi^2 = 88.433$ ; SD =1;  $p<0.0001$ ). Seftriakson için 164/1594; 46/1697 ( $\chi^2 = 68.284$ ; SD =1;  $p<0.0001$ ).

**Tablo 4.6.** ESBL Negatif *E. coli* suşlarının yıllara göre dirençlilik oranları

| Antibiyotik    | 2014<br>(n: 1895) | 2015<br>(n: 1754) | 2016<br>(n: 1793) | 2017<br>(n: 1810) | 2018<br>(n: 1596) | Toplam*<br>(n: 8848) |
|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| İmipenem       | 12/1889           | 4/1753 (0.2)      | 10/1790           | 6/1807            | 2/1595            | 34/8834 (0.4)        |
| Meropenem      | -                 | -                 | 3/70              | 4/659             | 4/1594            | 11/2323 (0.5)        |
| Ertapenem      | 24/1390           | 18/1663           | 12/1638           | 4/1474            | 8/1594            | 66/7759 (0.9)        |
| Amikasin       | 14/1171           | 17/1752           | 42/1773           | 16/1810           | 24/1595           | 113/8105 (1.4)       |
| Sefoksitin     | 117/1873          | 87/1751           | 97/1487           | 46/1697           | 0/1595            | 347/8405 (4.1)       |
| Seftriakson    | 180/1889          | 117/1750          | 71/1488           | 46/1699           | 164/1594          | 578/8421 (6.9)       |
| Sefotaksim     | 187/1892          | 117/1752          | 71/1778           | 48/1809           | 182/1595          | 605/8828 (6.9)       |
| Seftazidim     | 172/1891          | 109/1754          | 77/1789           | 54/1810           | 246/1596          | 658/8842 (7.4)       |
| Sefepim        | 177/1889          | 105/1752          | 103/1789          | 61/1808           | 271/1593          | 717/8834 (8.1)       |
| Gentamisin     | 163/1190          | 127/1755          | 120/1773          | 93/1810           | 165/1595          | 668/8127 (8.2)       |
| Pip/tazobaktam | 118/1889          | 69/1753           | 237/1777          | 116/1776          | 576/1594          | 1116/8791 (12.7)     |
| Sefuroksim     | 295/1889          | 167/1752          | 238/1635          | 238/1194          | 227/1595          | 1165/6470 (18.0)     |
| Siprofloksasin | 390/1892          | 317/1753          | 315/1745          | 338/1810          | 429/1596          | 1789/8799 (20.3)     |
| Amp/Sulbaktam  | 539/1888          | 633/1747          | 780/1720          | 246/1784          | 315/1595          | 2513/8734 (28.8)     |
| Piperasilin    | 515/1890          | 440/1749          | 812/1777          | 399/1172          | -                 | 2166/6588 (32.9)     |
| TMP-SMX        | 689/1891          | 621/1752          | 606/1750          | 581/1802          | 599/1596          | 3096/8792 (35.2)     |
| Ampisilin      | 1237/1890         | 1346/1751         | 812/1164          | 8/44              | -                 | 3403/4849 (70.2)     |

\* “Toplam” sütununda dirençli suş sayısı/denen suş sayısı ile birlikte parantez içinde 2014-2018 yıllarına ait direnç oranları verilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

İYE'lerle ilişkili risk nedenleri arasında kadın cinsiyet, cinsel ilişki ve sıklığı, uzun süre antibiyotik kullanımı diyabet, obezite, yetersiz beslenme, düşük bireysel hijyen, hastaneye yatış, kateter veya protez, ameliyatlar ve yaşlılık gibi faktörler sıralanmaktadır.<sup>138</sup> İYE insidansı yaşla birlikte artış gösterir. İYE'lerin prevalansı farklı coğrafik bölgelere, hastane ortamında ya da toplumda bulunma durumuna, yaşa, cinsiyete, patojen spektrumu göre önemli değişiklikler göstermesi gibi nedenlerle İYE görülme sıklığının kesin bir sonucunu vermek zorlaştırmaktadır.<sup>139</sup>

İdrar kültürlerinde kontaminasyon önemli bir sorundur. Hastanemizde de idrar kültür kontaminasyonlarının önemli boyutlarda olduğunu söyleyebiliriz. Hastanemizde kontaminasyon olarak raporlanan olgu sayısı %10.5'tir ve yöremiz kadınlarında erkeklere oranla önenli derecede yüksek olduğu görülmüştür. Kontaminasyonların büyük bir kısmının cilt ve üretral bakterle kontamine oluşu örneklerin alınışından kaynaklandığı; orta idrar yerine ilk gelen idrarın alındığı şüphesini uyandırmaktadır. Bütün bunlar dikkate alındığında laboratuvar kaynaklı kontaminasyonun çok düşük oranlarda olabileceği; bunların da kontamine besiyeri ya da *Bacillus spp* gibi çevresel kontaminant organizmalarla sınırlı kalabileceği görüşüne ulaşmaktayız. Çalışmamızda % 0.1 oranında çeşitli nedenlere bağlı olarak hatalı örnek gönderilmiş olduğu görülmüştür. Binde bir gibi çok düşük oranda bile olsa hatalı örnek gönderimlerinin fazladan maliyet kaybına ve iş yüküne neden olacağını hatırlatmamızda yarar var.

Bu çalışmamızda İYE şüphesiyle idrar örnekleri gönderilen 162.084 olgunun 25.533'ünde İYE şüphesini doğrulayacak nitelikte çeşitli mikroorganizmalar izole edilmiş; bu sonuçlara göre Erzurum'da İYE şüpheli hastalarda İYE prevalansı %15.7 olarak tespit edilmiştir. Yöremizde, İYE prevalansı yaş gruplarına göre de anlamlı farklar göstermiş 0-5 yaşından küçük çocuklarda %23.9 ve 65 yaş ve üzerindeki yaşlı grupta

%23.5 gibi yüksek oranlara ulaşmıştır. Bu iki yaş grubunda da erkeklerdeki pozitiflik diğer cinsiyete oranla yüksek olduğu görülmüştür. İYE'lerin yaşlı erişkinlerde en sık saptanan enfeksiyonlardan biri olduğu; 65 yaşın üzerindeki kişilerde hem hastanede yatan hastalarda ve hem de toplumda solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada görülen enfeksiyonlar olduğu bilinmektedir. Yaşlı erkek ve kadınların bakıma muhtaç oluşları; menopozda kadınların östrojen düzeyleri azaldıkça, baskın ve koruyucu florayı oluşturan laktobasillerin kaybı İYE riskini arttıran durumlardır.<sup>140</sup>

Hirji ve ark;<sup>141</sup> İYE insidansını diyabet hastalarında 1000 kişi başına 46.9 ve diyabeti olmayanlar için 29.9 olarak; diyabetli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, tüm diyabet hastaları için İYE riskini 1.53; ve önceden tanımlanmış diyabetiklerde 2.08 olarak bildirmişlerdir. Sewify ve ark;<sup>142</sup> diyabetik hastalarda baskın organizmalar olarak birinci sırada *E. coli* ve bunu takiben *Klebsiella pneumoniae* suşlarını izole etmişler ve diyabetik hastalarda, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak İYE'yi azaltmak için gliseminin kontrol edilmesinin önemini vurgulamışlardır.

Ghilotti ve ark;<sup>143</sup> yaptıkları geniş kapsamlı anket çalışmasında her iki cinsiyette de obezitenin İYE, gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve sepsiste enfeksiyon riskini arttıran bir faktör olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Aynı şekilde Hsu ve Chen;<sup>143</sup> “bebeklik ve çocuklukta obezite prevalansı dünya genelinde artmakta olmasına rağmen, İYE ile birlikteliği üzerine yapılan önceki araştırmaların sonuçları çelişkili” olduğunu belirtmiş ve yaptıkları retrospektif çalışmada obez çocukların obez olmayan çocuklardan daha yüksek bir İYE gelişimi riski taşıdığını rapor etmişlerdir. Uwaezuoke ve ark;<sup>145</sup> yaptıkları meta-analiz çalışmasında beş yaşın altındaki malnütrisyonlu çocuklarda İYE sıklığını %17 olarak bildirmiş ve İYE'nin yetersiz beslenen çocuklarda iyi beslenmiş emsallerinden daha yaygın olduğunu rapor etmişlerdir. Bu literatür bilgilerinden anlaşılacağı üzere İYE prevalansı ve insidansı toplumda kişisel faktörlere bağlı olarak da

değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda olguların obezite, diyabet, kötü beslenme ya da gebelik gibi özellikleri hakkında bilgi sahibi olmadığımız için olgularımızda bu anomaliler ve İYE arasında herhangi bir ilişki kurma şansımız olamamıştır.

Hindistan'da hem asemptomatik bakteriüri hem de semptomatik enfeksiyon dâhil olmak üzere gebe kadınlarda İYE prevalansının %3-24 arasında değiştiğini bildiren Kant ve ark;<sup>146</sup> çalışmalarında gebelerde toplam İYE prevalansını %3.3, semptomatik bakteriürde %33.3 olduğunu rapor etmişlerdir. Yine Hindistan'da yapılan bir başka çalışmada Pardesh;<sup>147</sup> İYE prevalansının yaş ilerledikçe artışına şahit olmuş; 18 yaşın altındaki olgularda %4.8; 18-30 yaşlarında %11.8; 31-45 yaşlarında 34.2 ve 45 yaşın üzerinde 49.1 olarak bildirmiştir.

Seifu ve ark;<sup>121</sup> Etopya'da yaptıkları çalışmada, gelişmekte olan ülkelerde yaygın enfeksiyon hastalıklarından biri olmaya devam ettiğini belirttikleri İYE'nin bölgelerindeki prevalansının %90.1 olduğunu ve en sık izole edilen üropatojelerin *E. coli* (%39.3) ve *Staphylococcus* türlerinin olduğunu ve izole edilen tüm üropatojenlerin sık kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli bulunduğunu bildirmişlerdir. Odoki ve ark<sup>148</sup>; Uganda, Bushenyi Bölgesi'nde İYE prevalansını hastaneye başvuran hastalarda %32.2 olarak tespit etmiş; en sık izole edilen üropatoojenlerin *E. coli* (%41.9), ardından *S. aureus* (%31.4) ve *Klebsiella pneumoniae* (%11.6) olduğunu bildirmişlerdir. Isikgoz Tasbakan ve ark;<sup>149</sup> İzmir'de yaptıkları çalışmada İYE'nin genel prevalansını %1.82; yoğun bakım ünitelerinde %6.8 yoğun bakım ünitelerinin dışında % 1.4 olduğunu; en yaygın patojen olarak *E.coli*'nin %45.5 oranında izole edildiğini bildirmişlerdir.

Ahmed ve ark;<sup>150</sup> Suudi Arabistan'da idrar örneklerinin %32.6'sında İYE için anlamlı üremeler tespit edildiğini; genel olarak izole edilen bakterilerin antimikrobiklere dirençli olduğunu en sık olarak sırasıyla *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*

*mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus saprophyticus* olduğunu belirlemişlerdir.

Iacovelli ve ark;<sup>151</sup> nozokomiyal İYE bakterilerinin olguların üçte ikisinde endojen (hastanın florası) orijinli olduğu; kalıcı idrar kateterleri, ürolojik cerrahi işlem gören hastalar, yaşlı erkek hastalar ve güç kaybına neden olan hastalıkları olan kişiler nozokomiyal İYE yönünden risk altında olduğu belirtilmiştir.

Çoğu üst ve alt İYE, bağırsak veya vajinal mukozadaki bakterilerin üretra açıklığından içeri girmesi sonucu ortaya çıkar. İdrar yollarını enfekte eden en yaygın patojenler fakültatif anaeroblar ve bağırsak ve vajinal floranın Gram-negatif bakterileridir. İYE'lere neden olan patojenlerin dağılımı bölgesel olarak değişse de, *E. coli* başta olmak üzere enterik bakteriler bu enfeksiyonların en sık karşılaşılan etkenleridir.<sup>152</sup> İYE'lerin büyük çoğunluğunda etiyolojik ajan olarak *E. coli*'nin karşımıza çıkması günümüzde klasik bir bilgi olarak literatürde yerini almıştır. Ayrıca *S. saprophyticus*'un tipik olarak İYE'lerin %5-15'ini oluşturduğu, bu bakterilerin akut sistitli cinsel açıdan aktif genç kadınlarda görüldüğü; *Klebsiella spp.* ve *Proteus mirabilis* gibi diğer Gram-negatif basillerin ve enterokok, B grubu streptokok gibi Gram-pozitif kokların geri kalan olguların çoğunu oluşturduğu ifade edilmektedir.<sup>153</sup>

Çalışmamızda en yüksek sıklıkta izole edilen bakteri literatüre uygun olarak yine *Enterobacteriaceae* üyelerinden *E. coli* (%48.0) olmuştur. Gram-negatif çomaklar içerisinde üreme sıklığı açısından ikinci sırada *Klebsiella pneumoniae* (%6.9) ve ardından da sırasıyla *Citrobacter diversus* (%2.8), *Proteus mirabilis* (%2.7), *Pseudomonas aeruginosa* (%2.5) ve *Enterobacter aerogenes* (%2.4) gelmiştir. Gram-pozitif koklardan *Enterococcus spp.* (%9.0) *E.coli*'den sonra en fazla üreyen ikinci bakteri olmuş; bunu KNS suşları (%8.3) takip etmiştir. Gram pozitif kokların, hem toplum kökenli hem de hastanede kazanılan İYE'lerde sıklıkla görülen bakteriler olduğu bilinmektedir. Nitekim

Shrestha ve ark,<sup>154</sup> *Enterococcus faecalis*'in, toplum kökenli İYE'lerden; *Staphylococcus aureus*'un ise kateterle ilişkili İYE'lerden izole edilen en yaygın organizmalar olduğunu rapor etmişlerdir. İdrar kültürlerinden sıklıkla izole edilen mikroorganizmalar arasında *Candida spp.* (%6.9) dördüncü sırada (*E.coli*, *Enterococcus spp.* ve KNS'den sonra) yer almıştır. İdrar yolu kandidiyazı, dünya çapında en sık görülen fungal hastane enfeksiyonu olarak bilinir. *Candida albicans*, nozokomiyal fungal idrar yolu enfeksiyonlarının en sık nedenidir; Ancak, *Candida* türlerinin dağılımında hızlı bir değişim yaşanmaktadır.<sup>138</sup> Eş zamanlı olarak, idrar yolu kandidiyazisinin artışı, antifungal dirençli *Candida* türlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. *Candida albicans* ve diğer *Candida* türleri, ağız boşluğu, beslenme kanalı ve vajinada çok sayıda sağlıklı insanda normal mikrobiyal floranın önemli parçaları olarak kabul edilir. Ayrıca premenopozal ve sağlıklı kadınlarda üretral açıklığın dış tarafında kolonileşirler. İmmün eksiklikler *Candida spp.* ve diğer normal konak florasında bir dengesizliğe yol açabilmekte ve *Candida*'lar konakçıda İYE'lere neden olan fırsatçı patojen mikroorganizmalara dönüşebilmektedir.

İdrardan izole edilen mikroorganizmalar bağlamında çalışmamızdan aldığımız sonuçlar diğer çalışmalarla benzerlik göstermiştir. Çalışmaların çok büyük bir bölümünde birinci sıradaki yerini koruyan *E. coli* dışında sırası değişse de ilk beş içinde hemen hemen aynı bakterilerin yer aldığı görülmüştür.

Çalışmamızda yaş gruplarına göre olgular değerlendirildiğinde idrar kültür istemlerinin kadınlarda 6-44 yaş aralığında erkeklere oranla daha yüksek; 6 yaşından küçük ve 44 yaşından büyüklerde ise erkeklerde kadınlara oranla kültür isteminin daha yüksek olduğu görülmüştür. Kültür pozitifliği ise 6-64 yaşlarındaki kadınlarda; 0-5 yaşlarındaki erkek çocuklarda ve 65 ve üzerindeki yaşlı erkeklerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Toplum kaynaklı İYE'ler orantısız olarak kadınları etkileyen bir sağlık sorunsalı olduğu; ancak özellikle yaşın uç noktalarındaki erkeklerde yani bebekler ve çok

yaşlılarda yetişkin genç erkeklere oranla İYE insidansında artış gözlemlendiği bilinen bir durumdur.

Shaikh ve ark;<sup>155</sup> çocuklarda İYE prevalansı üzerine yaptıkları meta analiz çalışmasında erkeklerde prevalans oranlarının yaşamın ilk 3 ayında en yüksek olduğunu ve sonrasında düşüş gösterdiğini; kız çocuklarında ise prevalans oranlarının ilk 12 ay boyunca en yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Harrington ve Hooton;<sup>156</sup> yaptıkları derleme çalışmasında İYE'lerin kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğünü, ancak yaşlı erkeklerde ve kadınlarda görülme sıklığının benzer olduğunu belirtmektedir. Tanrıöver ve ark;<sup>157</sup> Yaşlılarda İYE'leri değerlendirdikleri makalelerinde 65 yaşın üzerinde yaşla birlikte her iki cinste de İYE sıklığının arttığını toplumdaki yaşlılarda %25 oranında görülen İYE'nin insidansının kadın/erkek oranının neredeyse eşitlenmiş olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumun, Tanrıöver ve arkadaşlarının da belirttikleri gibi yaşlı erkeklerde sıklıkla benign prostat hiperplazisi ve yaşlı kadınlarda ise azalmış cinsel aktiviteye bağlı olabileceğine dikkat çekmek isteriz.

İYE'ler ciddi mortaliteye neden olabilen, gerek ayaktan gerekse hastanede yatanlarda tanımlanan en yaygın enfeksiyon hastalıklardan biri olduğu; antibakteriyel ilaç tüketiminin önemli bir bölümünü oluşturduğu ve büyük sosyoekonomik etkilere sahip olduğu bilinen en önemli sağlık sorunsallarının başlarında yer almaktadır.<sup>158</sup> Özellikle toplumdan izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının izlenmesi bu patojenlerin toplumda yayılmasını engellemek açısından önemli görünmektedir.<sup>159</sup> Bilindiği gibi klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında, idrar kültürleri en yaygın talep edilen kültürlerdir. İdrar kültürlerinin talep edilen tüm kültürlerin %24-40'ını oluşturduğu; bu kültürlerin %80 kadarının da poliklinik ortamından gönderildiği bilinmektedir.<sup>152</sup> Çalışmamızda da laboratuvarlarımıza gönderilen örneklerin %63,4'ü polikliniklerden gönderilmesi bu sonuçları destekler niteliktedir. Beş yıllık süreçte hastanemizde idrar

kültürü istemi yapılan olguların %36.6'sı kliniğe başvuran; %63.4'ü ise poliklinik hastalarından oluşturmuştur. Bu sonuç Erzurum'da İYE'lerin toplumda yaygın olduğunun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Nitekim İYE'ye işaret eder idrar kültür pozitifliği poliklinik olgularında klinik olgularının 1.6 kat (15.723/9.810) kadar daha fazla bir sonuç alınmıştır. Ancak şunu belirtmemiz gerekiyor ki; toplum kökenli İYE'lerden söz edebilmek için hastaneye başvurmadan önce semptomlarının gelişmesi gerekir. Hastaların kliniği hakkında bilgi sahibi olmadığımız için klinisyenin İYE şüphesiyle idrar kültürü isteminde bulunmasını ve ayrıca pozitif üreme sonuçlarını önemli bir kriter olarak kabul ettik. Bu sonuçlar ışığında yöremizde toplum kökenli İYE'lerin yüksek sıklıkta olduğunu ve literatüre<sup>160</sup> uygun olarak kadınlarda daha yüksek oranda görüldüğü teyit edilmiştir.

Beş yıllık süreç içerisinde 162.083 idrar kültürü isteminin 12.247 (%7.6)'si *E. coli* üremesiyle sonuçlanmıştır. Pozitif kültürler içerisinde *E. coli* pozitifliği %48.0 olarak tespit edilmiştir. Bu bakteri gerek klinikte yatan olgularda gerekse poliklinikten başvuran olgularda kadınlarda erkeklere oranla 2.2 kattan daha fazla bir izolasyon oranına sahip olduğu görülmüştür ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Pediatrik olgularda, yetişkin ve yaşlılarda idrar yollarından en sık izole edilen *E. coli*,<sup>161</sup> idrar kaçırma ameliyatlı olgularda da bu liderliğini bırakmamıştır. Weintraub ve ark; ameliyat sonrası ilk yıl içinde % 21 oranında idrar kültürü pozitif İYE tespit etmişler ve tüm İYE'lerin % 55'inin bu bakteri ile geliştiğini rapor etmişlerdir.<sup>162</sup> Shrestha ve ark;<sup>163</sup> pediatrik olgularda %53 oranıyla *E. coli*'nin İYE'de en yaygın etiyolojik ajanı olduğunu rapor etmişlerdir. Córdoba ve ark;<sup>164</sup> Danimarka'da 18 yaş ve üzerindeki yetişkin hastalarda komplike ve komplike olmayan İYE'li hastalarda en sık görülen üropatojenin %69 oranıyla *E. coli* olduğunu bildirmişlerdir. Fagan ve ark;<sup>165</sup> yaşlı insanların barındığı huzur evlerinde İYE'lerin en sık rastlanan enfeksiyonlar olduğunu

belirtmiş ve Norveç'te yaptıkları çalışmada idrar kültürlerinden %64.0 oranıyla en sık izole edilen bakterinin *E. coli* olduğunu; kadınlarda *E. coli* pozitifliğinin erkeklere oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim bildirdiğimiz sonuçların, farklı coğrafik bölgelerde yapılan bu çalışmalarla ve genel literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Toplum kökenli İYElerin ESBL üreten *E. coli* suşlarının neden olduğu ve tedavisinde güçlükler yaşanan en yaygın enfeksiyonlar olduğu ifade edilmektedir.<sup>166</sup> ESBL üreten bakterilerin penisilinlere, sefalosporinlere ve aztreonama karşı dirençli oldukları kabul edilmektedir. Böylece ESBL enzim üreten bakterilerin tedavi seçenekleri önemli ölçüde kısıtlanmış olmaktadır. Erzurum'da idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının ¼'ünden fazlası (%27.8'i) ESBL üretimi yönünden pozitif bulunmuştur. ESBL üreten *E. coli* suşlarının büyük bir bölümü kadınlardan izole edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. ESBL pozitif *E. coli* suşlarında en sık antibiyotik direnci amipisiline (%97.6), ikinci sıklıkta ise piperasilin'e (%97.3) ve daha az olarak da ampisilin/sulbaktama ve TMP-SMX'e karşı bulunmuştur. ESBL negatif *E. coli* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotikler ise sırasıyla ampisilin (%70.2), TMP-SMX (%35.2) ve piperasilin (%32.9) olmuştur.

*E. coli* suşlarının neden olduğu İYE kadınlarda en sık görülen enfeksiyon türü olduğu ve *E. coli*'nin küresel düzeyde antibiyotik direncinin hızla arttığı bilim çevrelerince en çok dillendirilen konulardan biri olmuştur. Bu konu dünden bugüne güncelliğini sürdürmektedir. Nitekim Edlin ve ark;<sup>167</sup> 2013 yılında yayınlanan çalışmalarında; ABD'de ayakta tedavi gören 18 yaşından küçük hastaların idrarında en yaygın üropatojen olarak kadınlarda erkeklere oranla *E. coli*'yi anlamlı derecede yüksek bulmuşlar bu suşların da en fazla ampisilin ve TMP-SMX'e dirençli olduklarını bildirmişlerdir. Lee ve ark;<sup>168</sup> 2018 yılında yayınlanan ve dünya literatürünü inceledikleri çalışmalarında İYE

tedavisinde kullanılan TMP-SMX'e karşı *E. coli* direncinin belirgin bir şekilde arttığı ve bu gidişle bu ilacın önümüzdeki birkaç yıl içinde dünya çapında kullanımının mümkün olamayabileceğini iddia etmişlerdir. Ramírez-Castillo ve ark;<sup>169</sup> Meksika'da kadın ve çocukların çoğunlukla toplum kökenli olan İYE'lerden en çok etkilenen grup olduğunu; en yaygın direncin TMP-SMX, ampisilin ve ampisilin-sulbaktam'a karşı tespit edildiğini; siprofloksasin, levofloksasin ve sefalosporinlere karşı sıklıkla direnç görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmada ek olarak, suşların % 63'ünün ÇİD gösterdiğini ve erkek hastalardan elde edilen izolatlar florokinolona dirençli suşların ÇİD-fenotipi ile ilişkilendirildiği de ifade edilmiştir. Finlandiya, Almanya, Letonya, Polonya, Rusya ve İsveç gibi Avrupa ülkelerini kapsayan multidisipliner çalışmalarında Ny ve ark;<sup>170</sup> komplike olmayan İYE belirtileri ile 18-65 yaşlarındaki yatan hastalardan (18-65 yaş) idrar örneklerinden üretilen *E. coli* izolatlarının dirençlerini European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada antibiyotiklere direnç oranlarını en yüksek olarak sırasıyla ampisilin (%39.6), trimetoprim (%23.8), TMP-SMX (%22.4), amoksisilin/klavulanik asit (% 16.7) ve siprofloksasin (%15.1) için belirlediklerini; genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (ESBL) üretim oranı %8.7 olarak bulduklarını ve izolatların hiçbirinin meropenem direnci göstermediğini bildirmişlerdir.

*E. coli* enfeksiyonlarının tedavisi, antimikrobiyal direncin ortaya çıkması ile tehdit altındadır. ESBL pozitif suşlar dâhil ÇİD gösteren *E. coli* suşlarının prevalansı, temel olarak plazmidler gibi mobil genetik elementlerin yayılması nedeniyle dünya genelinde artmaktadır. *E. coli* ÇİD suşlarının Avrupa'da da artmakta olduğu görülmektedir. Bu nedenle, *E. coli*'deki direncin yayılması Avrupa ülkelerinde artan önemli bir halk sağlığı sorunudur.<sup>171</sup> Diğer taraftan, dünyadaki önemli sorunlardan biri bakterilerin gösterdiği antimikrobiyal direncin artmasıdır. DSÖ'nün son küresel raporunda da vurgulandığı gibi,

*E. coli* de dâhil olmak üzere çok çeşitli enfeksiyon ajanları içinde antimikrobiyal direnç, “modern tıbbın başarılarını tehdit eden” son derece endişe verici bir duruma gelmiştir.<sup>172</sup> İYE’lerin her yıl milyonlarca kişiyi etkileyen en yaygın ve sinir bozucu enfeksiyonlar olduğu; üriner hastalıkların en büyük probleminin nüks, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı üropatojenlerin direncini arttırmanın yanı sıra, enfeksiyonlu kişiler için çıkan yüksek sağlık maliyetleri olduğu ifade edilmektedir.<sup>173</sup>

Maksika'da yapılan bir çalışmada *E. coli* hem en sık bildirilen (%57) organizma hem de ESBL üretimi yönünden prevalansının en yüksek (%54) bakteri olduğu; ESBL üreten organizmaların genel prevalansının nozokomiyal enfeksiyonlarda toplum kökenli enfeksiyonlardan daha yüksek (% 21'e karşı % 27) bulunduğu; İYE için ESBL oranının %37 olduğu rapor edilmiştir.<sup>174</sup> Bu çalışmada ek olarak ertapenem, imipenem ve amikasinin antibakteriyel etkisi en yüksek antibiyotikler olduğu bildirilmiştir. Otuz bir ülkede orta idrar, kateter ve suprapubik aspirasyon dâhil farklı yöntemlerle alınan idrar örneklerinden izole edilen bakterilerin direnç oranları arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir.<sup>175</sup> Bu ülkelerde ampicilin, TMP-SMX’e karşı *E. coli* suşlarının yüksek oranlarda direnç gösterdiği anlaşılmaktadır. Jean ve ark,<sup>176</sup> 2010-2013 yılları arasında Asya-Pasifik bölgesindeki 13 ülkede İYE’ye neden olan *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izole etmişlerdir. Bu çalışmada ESBL üreten *E. coli* suşlarının >% 87'si, amikasin ve piperasilin/tazobaktam'a karşı duyarlı bulunmuş olduğundan bu antibiyotiklerin, ESBL üreten *E. coli*'ye bağlı olarak İYE'lerin tedavisi için uygun alternatifler olabileceğini ifade etmişlerdir. Yine, florokinolonların İYE'ler için ampirik tedavi olarak uygun olmadığı gösterilmiş ve antibiyotik direncinin, Asya-Pasifik bölgesinde ciddi bir sorun olduğu; bu nedenle Asya'da İYE'lere neden olan Gram-negatif

bakterilerin duyarlılık profillerindeki evrimsel eğilimlerin sürekli izlenmesinin kritik bir öneme sahip olduğu vurgulanmıştır.

Gajdacs ve ark;<sup>177</sup> 2019 yılında yayınlanan ve Macaristan'da 3. basamak hastanelerde 2008-2017 yıllarını kapsayan çalışmalarında, hem ayaktan başvurularda hem de yatan hastalarda İYE'lerde en sık saptanan etkenin *E. coli* olduğunu tespit etmişlerdir. *E. coli* suşlarında 2017 yılına ait antibiyotik direncinin en sık siprofloksasine, ikinci sıklıkta TMP-SMX'e ve üçüncü olarak da seftriaksona karşı gösterdikleri ifade edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca *E. coli* için, bazı antibiyotiklere (özellikle fosfomisin, TMP-SMX, florokinolonlar ve 3. kuşak sefalosporinlere) dirençli suşların ve ESBL üreten suşların oranının yatan hasta grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Prasada ve ark;<sup>178</sup> 2019 yılında Hindistan'da yaptıkları çalışmada, *E. coli*'nin direncinin en sık nalidiksik asit (% 83.2) ikinci sıklıkta (%64.2) norfloksasin ve üçüncü sıklıkta ise (% 59.6) oranı ile TMP-SMX'e karşı gözlendiğini ifade etmişlerdir. Prasada ve arkadaşları üropatojenik *E. coli*'nin sefalosporinlere direncin % 51'den 58'e, TMP-SMX'e %52'den 59'a, piperasilin tazobaktama %9.4'den 23'e, karbapenemlere % 0'dan 5.9'a yükseldiğini; netilmisine karşı direncin % 8'den 6,5'e ve norfloksasine % 59'dan 48'e düştüğünü; ESBL üretim oranlarının 5 yılda %45.2'den% 59.6'a yükseldiğini rapor etmişlerdir. Prah ve ark;<sup>179</sup> 2019 yılında Gana'da yürüttükleri çalışmada, en sık izole edilen etkenin %31.2 oranıyla *E. coli* olduğunu; en yüksek direncin ise %100 ile tetrasiklin, %90 ile amoksisilin ve %75 ile nalidiksik asite karşı gözlendiğini saptamışlardır. Shin ve ark;<sup>180</sup> 2019 yılında yayınlanan Güney Kore'de yaptıkları çalışmada, nörolojik hastalarda ortaya çıkan İYE'lerde *Klebsiella pneumoniae* en sık gözlenen etken olmuş (%35.9) *E. coli* ikinci sırada (%34.3) yer almıştır. Ancak bu çalışmada toplulukta edinilen İYE'lerde en yaygın olan patojenin *E. coli* olduğu belirtilmiş ve ayrıca en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu da bildirilmiştir. Majeed ve Aljanaby;<sup>181</sup> 2019 yılında Irak'ta yaptıkları çalışmalarında,

en sık gözlenen etkenin %38.8 oranıyla *E. coli* olduğunu bu bakterilerin de en fazla olarak amoksisilin (%79.6) ve ampisiline (%49.1) karşı direnç gösterdiklerini ifade etmişlerdir. Sierra-Diaz ve ark;<sup>182</sup> 2019 yılında Meksika’da yaptıkları çalışmada, en sık gözlenen İYE etkeninin %67.3 oranıyla *E. coli* olduğunu ve en sık antibiyotik dirençlerinin ampisilin (%77.4) ve moksifloksasine (%72.8) karşı gösterdiklerini bildirmişlerdir. Mageto ve ark;<sup>183</sup> 2019 yılında Kenya’da yaptıkları çalışmada, İYE etkenlerinin %60’ının *E. coli* olduğunu; en sık antibiyotik direncinin ise ampisilin, nitrofurantoin ve TMP-SMX’e karşı gözlemlendiğini saptamışlardır. Kalaitzidou ve ark;<sup>184</sup> 2019 yılında Yunanistan’da yaptıkları çalışmalarında, en sık mikrobiyolojik etken olarak *E. coli* saptanmıştır. Bu çalışmada *E. coli* suşlarında en yüksek antibiyotik direnci %41.8 ile ampisilin, %40.3 ile piperasilin ve %28.6 ile amoksiline karşı tespit edilmiştir. Al-Naqshbandi ve ark;<sup>185</sup> 2019 yılında Irak’ta yaptıkları çalışmada, *E. coli* suşlarının en sık antibiyotik direnci %95.6 ile piperasilin ve tikarsilin, %94.9 ile pefloksasin ve %71.3 ile ampisilin olarak saptanmıştır. Jamil ve ark;<sup>186</sup> 2018 yılında Pakistanda yürüttükleri çalışmalarında, *E. coli* suşlarının %100’ü penisiline, seftriaksona, seftazidime ve sefotaksime dirençli bulunmuştur. Taye ve ark;<sup>187</sup> 2018 yılında Etiyopya’da yaptıkları çalışmada, etkenlerin %27.3’ü *E. coli* saptanmıştır. Antibiyotik direnci en sık %82 ile sefotaksim, %81 ile seftazidim ve %78 ile doksisisiklin olarak bulunmuştur.

Yurdumuzda yapılan İYE ile ilişkili çalışmalara göz attığımızda hem toplumda hem de yatan hastalarda en sık izole edilen bakterinin *E. coli* olduğu görülmektedir. Yürüyen ve ark;<sup>188</sup> Türkiye’de İYE üzerine yaptıkları sistematik derleme’de ülkemizde 2009-2015 yılları arasında yapılan 94 çalışmayı değerlendirmişlerdir. Sonuçta yatan hastalarda %49 ve ayaktan başvuran hastalarda %70 oranı ile *E.coli*’nin en sık izole edilen etken olduğunu; *E. coli* suşlarının, ampisilin, siprofloksasin ve TMP-SMX’e yüksek oranlarda dirençli olduklarını bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark;<sup>189</sup> 2016 yılında İzmir’de

yapmış oldukları çalışmalarında, İYE'lerden izole ettikleri patojenlerin %67'sini *E. coli* suşlarının oluşturduğunu ve bu bakteriye karşı en yüksek direnç gözlenen antibiyotiklerin %66.9 oranıyla ampisilin, %30.9 aynı oranla sefazolin ve sefuroksim olduğunu bildirmişlerdir. Aktar ve ark;<sup>190</sup> Diyarbakır'da 2018 yılında yaptıkları çalışmada, ESBL pozitif *E. coli* suşlarında en yüksek direnci ampisiline (%99.6), en düşük direnci (%3.4) meropeneme karşı olduğunu duyurmuşlardır. Bu çalışmada ESBL negatif suşlarda ise en yüksek direncin (%51.4) yine ampisiline ve en düşük direncin (%0.3) imipeneme karşı olduğu ifade edilmiştir.

Durmaz ve ark;<sup>191</sup> 2015 yılında Konya'da bir devlet hastanesinin üroloji polikliniğine başvuran komplike olmayan İYE olanlardan izole edilen *E. coli* suşlarında ESBL üretimini %32.8 olduğunu ve *E. coli* suşlarının seftazidim (%49.1), TMP-SMX (%40.1), gentamisin (%32.8) ve siprofloksasine (%21.3) yüksek oranlarda dirençli olduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu ve ardından da fosfomisin'in geldiği rapor edilmiş ve sonuçta fosfomisin'in toplum kökenli komplike olmayan İYE tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği vurgulanmıştır.

Düzce'de Kılınçel ve ark;<sup>192</sup> tarafından 2018 yılında yayınlanmış bir çalışmada diabetes mellitus ve obezite hastalarında en sık izole edilen etkenin %50 oranıyla *E. coli* olduğunu; en sık direncin ise %85 ile ampisilin, %35 ile TMP-SMX ve %30 ile gentamisine karşı gözlemlendiği belirtilmiştir. Süzük ve ark;<sup>193</sup> 2015 yılında Ankara'da yaptıkları çalışmada ise CLSI kriterlerine göre en yüksek direncin sefuroksim aksetil (%79.8), ampisilin (%67.1) ve ampisilin sulbaktama (%34.3) karşı; EUCAST kriterlerine göre ise en yüksek direncin ampisiline (%63.8), TMP-SMX (%27.0) ve ampisilin sulbaktama (%30.9) karşı gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Topal;<sup>194</sup> Muğla'da Yaşları 0-15 arasında değişen hastalarda polikliniğe başvuranlarda *E. coli*'nin en sık görülen

mikroorganizma (%69) olmasına karşılık diğer çalışmalardan farklı olarak yatan hastalarda *Klebsiella* suşlarının en sık görülen (%48.5) patojen olduğu bildirilmiştir.

Yaptığımız retrospektif çalışmada izole ettiğimiz *E. coli* suşlarının ¼'ünden fazlasının ESBL yönünden pozitif olduğu görülmüştür. ESBL üreten suşlara en etkili antibiyotiklerin sırasıyla imipenem, meropenem, ertapenem ve amikasin olduğu tespit edilmiş en yüksek direnç ise sırasıyla ampisilin (%97.6) piperasilin, (%97.3), ampisilin sulbaktam (%69.3), TMP-SMX (%66.9), siprofloksasin (%59.9), gentamisin (%32.2) ve piperasilin-tazobaktam (%29.1) karşı tespit edilmiştir. İlerleyen yıllarda ESBL üreten suşlarda artan bir antimikrobiyal direnç tespit edilememiştir. ESBL negatif *E. coli* suşlarında pozitif olanlara oranla antibiyotiklere direnç oranları daha düşük olmuştur. Bu suşlarda yine en yüksek direnç ampisiline karşı gözlenmiş ve bunu TMP-SMX, piperasilin, ampisilin sulbaktam, siprofloksasin, sefuroksim, piperasilin tazobaktam takip etmiştir. Gentamisin, sefepim, seftazidim, sefotaksim, seftriakson, sefoksitin direnç oranları %8.2-4.1 arasında olmuştur. ESBL pozitif suşlarda olduğu gibi yine en etkili antibiyotiklerin imipenem, meropenem, ertapenem ve amikasin olduğu tespit edilmiştir. ESBL negatif *E. coli* suşlarının 2018 yılında 2017 yılına oranla TMP-SMX, ampisilin/sulbaktam, siprofloksasin, sefuroksim, piperasilin/tazobaktam, gentamisin, sefepim, seftazidim, sefotaksim ve seftriakson dirençlerinde önemli ölçüde bir artış gözlenmiştir. Aldığımız bu sonuçlar, önümüzdeki yıllarda Erzurum'da *E.coli* suşlarının antimikrobiyallere dirençlerinin daha da artacağını; tedavide daha sık ve ciddi sorunlarla karşılaşılacağına işaret etmektedir.

Bütün bu literatür bilgilerinden bir genelleme yapacak olursak İYE Prevalans coğrafik bölgelere göre değişkenlik gösterse de dünya genelinde yüksektir. İYE insidansı erkeklere oranla kadınlarda yüksektir. İYE etiyolojisinde karşımıza en çok çıkan organizma *E.coli*'dir ve bu bakterinin İYE tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı

direnç oranları yüksektir. Belirttiğimiz bütün bu özellikler çalışmamızda da görülmüş; ülkemizdeki çalışmalarla ve dünya literatürüyle uyumlu sonuçlar alınmıştır.

Başta *E. coli* olmak üzere enterik bakteriler, İYE'nin en sık nedenleri olmuş ve bunun yıllar içinde değişmediği düşünülmüştür. Ancak *E. coli*'nin neden olduğu İYE yüzdesinin azaldığına dair bazı kanıtların olduğunu ileri süren araştırmacılar bulunmaktadır.<sup>195, 196</sup> Buna karşılık, nozokomiyal İYE nedenlerinde 1980'den beri önemli değişiklikler bildirilmiştir. Bronsema ve ark;<sup>197</sup> 1980'den 1991'ye kadar *E. coli*, *Proteus* türleri ve *Pseudomonas* türlerinin neden olduğu İYE yüzdesinin azaldığını, mayalar, B grubu streptokoklar ve *Klebsiella pneumoniae*'nin neden olduğu İYE yüzdesinin arttığını bildirmişlerdir. Weber ve ark;<sup>195</sup> *Enterobacter* türlerinin neden olduğu İYE yüzdesinde düşüş, *Acinetobacter* türlerinin ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu İYE yüzdesinde bir artış olduğunu; İYE'lerin etken dağılımında değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir.

Mikrobiyoloji laboratuvar sonuçları olmadan enfeksiyon hastalıklarının tanısında kesin bir karar vermek mümkün değildir. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında enfeksiyona neden olan etken tanımlandığı gibi hangi antibiyotiklere karşı duyarlı ya da dirençli oldukları da saptanır. Böylece enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde de sonuç alınacak bir yol çizilmiş olur. Bu nedenle klinik tanıları kesin olsa bile, hekimler enfeksiyonun nedenini belirlenmesi ve/veya antimikrobiyal duyarlılık testi için izolatların sağlanması için laboratuvar testleri istemeleri gereklidir. İYE'lerin insanlarda gözlenen en yaygın bakteriyel enfeksiyonların başlarında yer aldığı ve aynı zamanda en sık görülen hastane enfeksiyonlarından biri olduğu gerçeği; hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilerden oluşan çok farklı ve geniş bir etken profiline sahip oluşu bu enfeksiyonlarda azami dikkati gerektiren durumlardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erzurum'da 2014-2018 yıllarını kapsayan beş yıllık idrar kültür sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Kliniklerden idrar kültürü isteminde bulunulan ancak idrar yerine farklı örneklerin gönderilmesi, idrar örneklerinin hatalı kaplarda toplanması gibi nedenlerle örneklerin 1/1000 kadarı işleme alınmamıştır. Bu oran kabul edilebilir sınırlar içinde olsa da hastaların %0.1'inin tanı ve tedavisinde gecikmeler olacaktır.
2. Polikliniklerden gönderilen idrar kültürlerinin kontaminasyonu sık görülen bir durumdur ve hastaneden hastaneye idrar kültürü kontaminasyon sıklığının önemli ölçüde farklılık gösterdiği bilinmektedir.<sup>198</sup> Hastanemizde idrar kültürlerinde kontaminasyon oranı %10.5 olarak hesaplanmıştır. Bu oran daha aşağılara çekilmelidir. İdrar örneklerinin alınmasındaki zorluklar ve kontaminasyonlar kültür işlemlerin tekrarlanmasına, tanı ve tedavide gecikmelere ve hastaların ve ülke ekonomisi açısından mali kayıplara yol açacağı gibi hastane yatak doluluk süresinin de uzamasına neden olacaktır. Bu nedenle idrar örneklerinin uygun bir şekilde elde edilmesi, laboratuvar işlemlerinin azami dikkatle yapılıp zamanında bitirilmesi önemlidir. Yurdumuzda yapılan bir çalışmada klorheksidin içeren genital bölge temizleme bezleriyle ürogenital alan temizliğinden sonra idrar örneklerinin toplanmasının kontaminasyonları azalttığı belirtilmiştir.<sup>199</sup> Bu tür tedbirlerin alınması; idrar örneği verecek hastalara ve/veya yakınlarına konunun önemi hakkında gerekli bilgilerin inandırıcı bir şekilde verilmesi gerekmektedir.
3. İYE'lerin prevalansının ABD'de %12.9 ve Avrupa'da %19.6, gelişmekte olan ülkelerde % 24'e kadar değiştiği bildirilmektedir.<sup>200</sup> Erzurum yöresinde idrar kültürlerinin %15.7'sinde bakteriüriyi destekler nitelikte üreme olmuştur. Bu oran, yöremizde İYE prevalansını vermektedir. Bu da Erzurum'da İYE şüpheli

her 6.4 olgudan birinin İYE'ye yakalanmış olduğu anlamına gelmektedir. Ancak yine de yöremizdeki İYE prevalansının Avrupa ortalamasının altında oluşu sevindirici bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

4. Yöremizde İYE etiyojisinde geniş bir çeşitlilik gözlenmiştir. Enterik bakterilerin baskın olarak izole edildiği idrar örneklerinde Gram-pozitif ve negatif bakterilerin yanı sıra mayalar da izole edilmiştir. Erzurum'da İYE etiyojisinde ilk beş içinde yer alan organizmalar: *E. coli* (%48.0), *Enterococcus spp.* (%9.0), KNS (%8.3), *Candida spp.* (%6.9) ve *Klebsiella pneumoniae* (%6.9) olmuştur. Bu organizmalar tüm dünyada İYE etkenleri olarak sıklıkla izole edilmektedir.
5. İdrar kültürlerinde İYE şüphesi uyandıracak üremeler en fazla 0-5 yaşlarındaki küçük çocuklarda ve bunu takiben 65 yaş ve üzeri yaşlarda gözlenmiştir. Bu yaşlardaki olgularda kültür pozitifliği erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek olmuştur. Ancak 6-64 yaşlarındaki olgularda kültür pozitifliği kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar göstermiştir ki; yaşamın erken ve geç dönemlerinde erkekler; genç ya da orta yaş dönemlerinde ise kadınlar İYE yönünden risk altındadır.
6. Erzurum'da idrar kültür pozitifliğinin poliklinik hastalarında yüksek oranda oluşu toplum kökenli İYE'lerin önemli bir sorun olduğunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir. İYE yaygınlığının toplumda engellenmesi için Sağlık Bakanlığı tarafından sadece Erzurum'da değil ülke çapında bu enfeksiyonların bulaş yolları ve korunma önlemleri hakkında toplumsal bilgilendirme ve bilinçlendirme stratejileri belirlenmeli ve hayata geçirilmelidir.
7. Küresel verilere göre İYE'lerden en sık izole edilen bakterilerin başında gelen *E. coli* Erzurum'da da birinci sırayı diğer organizmalara vermemiştir. Bu bakteri yöremizde çoğu polikliniğe başvuranlardan ve kadınlardan olmak üzere olguların

neredeyse yarısından izole edilmiştir. Laboratuvar tanı ortamlarının olmadığı koşullarda İYE şüpheli olgulara ampirik tedavi gerektiğinde bu organizmaların ilgili yörede daha önce belirlenmiş olan antimikrobiyal profillerini dikkate almanın yararlı olacağı kanaatindeyiz. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarının böyle bir fırsatı vermesi açısından da önemli olduğunu vurgulamak isteriz.

8. Erzurum’da *E. coli* suşlarının %27.8’i ESBLpozitif oluşu tedavi seçeneklerini sınırlandıran önemli bir sorundur. ESBL pozitif suşlar dâhil *E. coli*’ye karşı en etkili antibiyotiklerin imipenem, meropenem, ertapenem ve amikasin olduğu görülmüş ve ampirik tedavide tercihin bu ilaçlardan yana olması uygun olacaktır.

9. Ne yazık ki *E. coli* suşlarının ampisilin, piperasilin, ampisilin sulbaktam, TMP-SMX, siprofloksasin gibi antimikrobiklere karşı özellikle ESBL pozitif suşlarda daha yüksek olmak üzere önemli ölçüde direnç gösterdiği görülmüştür. ESBL negatif suşların 2018’de bir önceki yıla oranla TMP-SMX, ampisilin/sulbaktam, siprofloksasin, sefuroksim, piperasilin/tazobaktam, gentamisin, sefepim, seftazidim, sefotaksim ve seftriakson dirençlerinde gözlenen artış, önümüzdeki yıllarda tedavide daha sık ve ciddi sorunlarla karşılaşılacağına işaret etmektedir.

Sonuç olarak, Erzurum’da İYE’ler hemen her yaş grubunu ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Bu sorun hakkında sağlık kurumları tarafından toplum bilgilendirilmeli ve hastalığın toplumda yayılmasının önüne geçilmelidir. Özellikle toplum kökenli İYE’lerin genç, sağlıklı ve cinsel açıdan aktif kadınlarda yaygınlığı dikkate alınarak cinsel ilişki ve bunun önemi çok iyi anlatılmalıdır. Antimikrobiyal tedaviyi gerektiren İYE’lerin tedavisinde hastalığın ciddiyeti, antimikrobiyal direncin yöresel özellikleri göz önünde bulundurulmalı; klinik olarak etkili olan doğru ilaç, uygun doz ve sürede uygulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Altunal N, Wilke A, Hamzaoglu O. Ureteral stent infections: a prospective study. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2017, 21:361–364.
2. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in older adults. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2017, 31:673–688.
3. Piranfar V, Mirnejad R, Erfani M. Incidence and antibiotic susceptibility pattern of most common bacterial pathogen causing urinary tract infection (UTI) in Tehran, Iran, 2012-2013. *International Journal of Enteric Pathogens*, 2014, 2:1–4.
4. Levy I, Ovadia B, Erez E, Rinat S, Ashkenazi S, Birk E, Konisberger H, Vidne B, Dagan O. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors. *The Journal of hospital infection*, 2003, 53:111–116.
5. Fabbian F, De Giorgi A, López-Soto PJ, Pala M, Tiseo R, Cultrera R, Gallerani M, Manfredini R. Is female gender as harmful as bacteria? analysis of hospital admissions for urinary tract infections in elderly patients. *Journal of Womens Health (Larchmt)*, 2015, 24:587–92.
6. Umar M, Yaya AA, Yusuf G, Tafinta IY, Aliko AA, Jobbi DY, Lawal G. Biochemical characterization and antimicrobial susceptibility trends of *Proteus mirabilis* isolated from patients suspected with urinary tract infections attending Sickbay Hospital, Zaria, Kaduna, Nigeria. *Annals of Biological Science*, 2016, 4:1–8.
7. Khusro A, Aarti C, Salem AZM, Buendía Rodríguez G, Rivas-Cáceres RR. Antagonistic trait of *Staphylococcus succinus* strain AAS2 against uropathogens and assessment of its in vitro probiotic characteristics. *Microbial pathogenesis*, 2018; 118:126–132.

8. Harun A. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2005, 12:95–100.
9. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nature reviews. Urology*, 2010, 7:653–660.
10. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nature reviews. Urology*, 2010; 7:653–660.
11. Nazme NI, Alamin A, Jalil F, Sultana J, Fatema NN. Bacteriological profile of urinary tract infection in children of a tertiary care hospital. *Bangladesh Journal of Child Health*, 2017, 41: 77–83.
12. Uppala A, King EA, Patel D. Cefazolin versus fluoroquinolones for the treatment of community-acquired urinary tract infections in hospitalized patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 2019 May 21. doi: 10.1007/s10096-019-03582-3.
13. Karabay O. Türkiye’de antibiyotik kullanımı ve direnç nereye gidiyor? *ANKEM Dergisi* 2009; 23(Ek 2):116–120.
14. Hickling DR, Sun TT, Wu XR. Anatomy and physiology of the urinary tract: relation to host defense and microbial infection. *Microbiology Spectrum*, 2015, 3:10.1128/microbiolspec. UTI-0016–2012.
15. de Groat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *The Urologic clinics of North America*, 1993, 20:383–401.
16. El-Achkar TM, Dagher PC. Tubular cross talk in acute kidney injury: a story of sense and sensibility. *American journal of physiology. Renal physiology*, 2015; 308(12):F1317–F1323.
17. McLafferty E, Johnstone C, Hendry C, Farley A. The urinary system. *Nursing Standard*, 2014, 28: 43–50.

18. Harpole M, Davis J, Espina V. Current state of the art for enhancing urine biomarker discovery. *Expert Rev Proteomics*, 2016, 13:609–626.
19. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatric Nephrology*, 2014, 29:1139–1149.
20. Fernández-Llama P, Khositseth S, Gonzales PA, Star RA, Pisitkun T, Knepper MA. Tamm-Horsfall protein and urinary exosome isolation. *Kidney International*, 2010, 77:736–742.
21. Coady A, Ramos AR, Olson J, Nizet V, Patras KA. Tamm-Horsfall protein protects the urinary tract against *Candida albicans*. *Infection and Immunity*, 2018, 86:e00451-18.
22. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology*, 2012, 2:1303–1353.
23. Freedman LR, Beeson PB. Experimental Pyelonephritis. IV. Observations on infections resulting from direct inoculation of bacteria in different zones of the kidney. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 1958, 30: 406–414.
24. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, Updated Edition. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015; pp: 886–913.
25. Komala M, Kumar KPS. Urinary tract infection: causes, symptoms, diagnosis and it's manegement. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 2013, 1: 226–233.
26. Behzadi P, Behzadi E, Pawlak-Adamska EA. Urinary tract infections (UTIs) or genital tract infections (GTIs)? It's the diagnostics that count. *GMS hygiene and infection control*, 2019, 14:14.

27. Hwang JH, Park HC, Jeong JC, Ha Baek S, Han MY, Bang K, Cho JY, Yu SH, Yang J, Oh KH, Hwang YH, Ahn C. Chronic asymptomatic pyuria precedes overt urinary tract infection and deterioration of renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrology*, 2013, 14:1.
28. Andriole VT. The Role of Tamm-Horsfall Protein in the pathogenesis of reflux nephropathy and chronic pyelonephritis. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 1985, 58:91–100.
29. Bollestad M, Vik I, Grude N, Lindbæk M. Predictors of Symptom Duration and Bacteriuria in Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2018, 36:446–454.
30. Hinman F. The Meaning of "Significant bacteriuria". *JAMA*, 1963,184:727–728.
31. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero–Artigao F, Silva Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero–Artigao F, Silva Rico JC, Velasco Zúñiga R, Martínez Campos L, Carazo Gallego B, Conejo Fernández AJ, Calvo C; Grupo Colaborador de Infección Urinaria en Pediatría; Grupo colaborador de infección urinaria en pediatría. Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection. *Anales de pediatría (Barc)*, 2019; 90:400.e1–400.e9.
32. Choe HS, Lee SJ, Yang SS, Hamasuna R, Yamamoto S, Cho YH, Matsumoto T; Committee for Development of the UAA–AAUS Guidelines for UTI and STI. Summary of the UAA–AAUS guidelines for urinary tract infections. *International Journal of Urology*, 2018, 25:175–185.
33. Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder, W. G. European Urinalysis Guidelines. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplement*, 2000; 60: 1–96.

34. Dieter RS. Sterile pyuria: A differential diagnosis. *Comprehensive Therapy*, 2000, 26:150–152.
35. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, Vigliotti A, Kurs–Lasky M, Martin JM. Association between uropathogen and pyuria. *Pediatrics*, 2016, 138:pii: e20160087.
36. Belyayeva M, Jeong JM. Acute Pyelonephritis. [Updated 2019 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519537/> 26 Ağustos 2019.
37. Li K, Wu KY, Wu W, Wang N, Zhang T, Choudhry N, Song Y, Farrar CA, Ma L, Wei LL, Duan ZY, Dong X, Liu EQ, Li ZF, Sacks SH, Zhou W. C5aR1 promotes acute pyelonephritis induced by uropathogenic *E. coli*. *JCI Insight*. 2017, 2:e97626.
38. Ambite I, Puthia M, Nagy K, Cafaro C, Nadeem A, Butler DS, Rydström G, Filenko NA, Wullt B, Miethke T, Svanborg C. Molecular Basis of Acute Cystitis Reveals Susceptibility Genes and Immunotherapeutic Targets. *PLoS Pathogens*, 2016, 12:e1005848.
39. Tonolini M, Ippolito S. Cross–sectional imaging of complicated urinary infections affecting the lower tract and male genital organs. *Insights Imaging*, 2016, 7:689–711.
40. Lee DS, Lee SJ, Choe HS. Community–Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the era of antibiotic resistance. *Biomedical Research International*, 2018, 2018:7656752.
41. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *International Urogynecology Journal*, 2015, 26:795–804.

42. Lashkar MO, Nahata MC. Antimicrobial pharmacotherapy management of urinary tract infections in pediatric patients. *The Journal of pharmacy technology*, 2018, 34:62–81.
43. Kolman KB. Cystitis and pyelonephritis: Diagnosis, treatment, and prevention. *Primary Care*, 2019, 46: 191–202.
44. O'Brien VP, Hannan TJ, Nielsen HV, Hultgren SJ. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiology Spectrum*, 2016, 4:10.1128/microbiolspec.UTI-0013–2012.
45. Davis NF, Flood HD. Current Management Strategies for Uncomplicated and Complicated Cystitis. In: Tenke P (Ed.). *Urinary Tract Infections*. Published by InTech, Croatia, 2011; 27. <http://www.intechopen.com/books/urinary-tract-infections/current-management-strategies-for-uncomplicatedand-complicated-cystitis>. 26 Ağustos 2019.
46. Porat A, Kesler S. Urosepsis. [Updated 2018 Nov 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482344/>. 26 Ağustos 2019.
47. Scotland KB, Lange D. Prevention and management of urosepsis triggered by ureteroscopy. *Research and Reports in Urology*, 2018, 10:43–49.
48. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 2015, 13:269–284.
49. Pulipati S, Babu PS, M Lakshmi Narasu ML, Anusha N. An overview on urinary tract infections and effective natural remedies. *Journal of Medical Plants Studies*, 2017, 5:50–56.

50. Sarhan M, von Mässenhausen A, Hugo C, Oberbauer R, Linkermann A. Immunological consequences of kidney cell death. *Cell Death Dis.* 2018, 9(2):114.
51. Kodner CM, Thomas Gupton EK. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. *American Family Physician*, 2010, 82:638-43.
52. Tenner SM, Yadven MW, Kimmel PL. Acute pyelonephritis: Preventing complications through prompt diagnosis and proper therapy. *Postgraduate Medicine*, 1992, 61:261–268.
53. Roberts RO, Lieber M M, Bostwick DG, Jacobsen SJ. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. *Urology*, 1997, 49:809–821.
54. Ghouri F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18:99.
55. Azami M, Jaafari Z, Masoumi M, Shohani M, Badfar G, Mahmudi L, Abbasalizadeh S. The etiology and prevalence of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in pregnant women in Iran: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Urology* 2019, 19:43.
56. Sudha Biradar KerureSB, Surpur R, Sagarad SS, Hegadi S. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 2013, 2:213–216.
57. Bruce AW, Reid G. Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections. *Canadian Journal of Microbiology*. 1988, 34:339–343.
58. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Archive Medical Science* 2015, 11:67–77.

59. Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2016, 35:1363–1369.
60. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci AI, Mattina R, Romano P, Cocuzza CE. Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *ScientificWorldJournal*, 2012, 2012:349597.
61. Armbruster CE, Smith SN, Johnson AO, DeOrnellas V, Eaton KA, Yep A, Mody L, Wu W, Mobley HLT. The Pathogenic Potential of *Proteus mirabilis* Is Enhanced by Other Uropathogens during Polymicrobial Urinary Tract Infection. *Infection and Immunity*, 2017, 85:e00808-16.
62. Ortega Martell JA, Naber KG, Milhem Haddad J, Tirán Saucedo J, Domínguez Burgos JA. Prevention of recurrent urinary tract infections: bridging the gap between clinical practice and guidelines in Latin America. *Therapeutic Advances in Urology*, Adv Urol. 2019, 11:1756287218824089.
63. Pastore V, Bartoli F. Urinary excretion of EGF and MCP-1 in children with vesicoureteral reflux. *International Brazilian Journal of Urology*, 2017, 43:549–555.
64. Bilgutay AN, Roth DR, Gonzales ET Jr, Janzen N, Zhang W, Koh CJ, Gargollo P, Seth A. Posterior urethral valves: Risk factors for progression to renal failure. *Journal of Pediatric Urology*, 2016, 12:179.e1–179.e1797.
65. Li B, Haridas B, Jackson AR, Cortado H, Mayne N, Kohnken R, Bolon B, McHugh KM, Schwaderer AL, Spencer JD, Ching CB, Hains DS, Justice SS, Partida-Sanchez S, Becknell B. Inflammation drives renal scarring in experimental

- pyelonephritis. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2017, 312:F43–F53.
66. Song J, Abraham SN. Innate and adaptive immune responses in the urinary tract. *European Journal of Clinical Investigation*, 2008, 38(Suppl 2):21–28.
  67. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nature Review Immunology*, 2015, 15:655–663.
  68. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *International Journal of Nephrology*, 2012, 2012:681473.
  69. Sivick KE, Mobley HL. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: winning back the urinary tract. *Infection and Immunity*, 2010, 78:568–585.
  70. Mohkam M, Karimi A, Karimi H, Sharifian M, Armin S, Dalirani R, Gorgi FA. Urinary interleukin-8 in acute pyelonephritis of children a before-after study. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 2008, 2:193–196.
  71. Godaly G, Hang L, Frendéus B, Svanborg C. Transepithelial neutrophil migration is CXCR1 dependent in vitro and is defective in IL-8 receptor knockout mice. *Journal of Immunology*, 2000, 165:5287–5294.
  72. Yu Y, Kwon K, Tsitrin T, Bekele S, Sikorski P, Nelson KE, Pieper R. Characterization of early-phase neutrophil extracellular traps in urinary tract infections. *PLoS Pathogens*, 2017, 13:e1006151
  73. Loughman JA, Yarbrough ML, Tiemann KM, Hunstad DA. Local generation of kynurenines mediates inhibition of neutrophil chemotaxis by uropathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 2016, 84:1176–1183.

74. Ganesh R, Shrestha D, Bhattachan B, Rai G. Epidemiology of urinary tract infection and antimicrobial resistance in a pediatric hospital in Nepal. *BMC Infectious Diseases*, 2019, 19:420.
75. Park HK, Woo SY, Lee EO, Cha JE, Lee KE, Park H, Lee SJ. *Escherichia coli* pap genes as well as Adenovirus Type 11 and Type 21, and BK virus were involved with severe urinary tract infection in infants. *Journal of Bacteriology and Virology*, 2011, 41:245–254.
76. Sharma S, Govind B, Naidu SK, Kinjarapu S, Rasool M. Clinical and laboratory profile of urinary tract infections in type 2 diabetics aged over 60 years. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2017, 11:OC25–OC28.
77. Chiță T, Timar B, Muntean D, Muntean D, Bădițoiu L, Horhat F, Hogeia E, Moldovan R, Timar R, Licker M. Urinary tract infections in Romanian patients with diabetes: prevalence, etiology, and risk factors. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2016, 13:1–7.
78. Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001, 17:287–292.
79. Hufnagel DA, Depas WH, Chapman MR. The Biology of the *Escherichia coli* Extracellular Matrix. *Microbiology Spectrum*, 2015, 3:10.1128/microbiolspec.MB-0014-2014.
80. Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews*, 2013, 26:822–880.
81. Etymologia: *Escherichia coli*. *Emerging Infectious Diseases*, 2015, 21:1310.
82. Fricker EJ, Fricker CR. Use of two presence/absence systems for the detection of *E. coli* and coliforms from water. *Water Research*, 1996, 30: 2226–2228.

83. Scholl D, Adhya S, Merrill C. *Escherichia coli* K1's capsule is a barrier to bacteriophage T7. *Applied and Environmental Microbiology*, 2005, 71:4872–4874.
84. Kunduru BR, Nair SA, Rathinavelan T. EK3D: an *E. coli* K antigen 3-dimensional structure database. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44:D675–D681.
85. Fratamico PM, DebRoy C, Liu Y, Needleman DS, Baranzoni GM, Feng P. Advances in Molecular Serotyping and Subtyping of *Escherichia coli*. *Frontiers in microbiology*, 2016, 7:644.
86. Jafari A, Aslani MM, Bouzari S. *Escherichia coli*: a brief review of diarrheagenic pathotypes and their role in diarrheal diseases in Iran. *Iranian journal of microbiology*, 2012, 4:102–117.
87. Lindstedt BA, Finton MD, Porcellato D, Brandal LT. High frequency of hybrid *Escherichia coli* strains with combined Intestinal Pathogenic *Escherichia coli* (IPEC) and Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) virulence factors isolated from human faecal samples. *BMC infectious diseases*, 2018, 18:544.
88. Sarowska J, Futoma-Koloch B, Jama-Kmiecik A, Frej-Madrzak M, Ksiazczyk M, Bugla-Ploskonska G, Choroszy-Krol I. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. *Gut pathogens*, 2019, 11:10.
89. Subashchandrabose S, Hazen TH, Brumbaugh AR, Himpsl SD, Smith SN, Ernst RD, Rasko DA, Mobley HL. Host-specific induction of *Escherichia coli* fitness genes during human urinary tract infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111:18327–18332.
90. Subashchandrabose S, Mobley HLT. Virulence and fitness determinants of uropathogenic *E. coli*. *Microbiology spectrum*, 2015, 3:10.1128/microbiolspec.UTI-0015–2012.

91. Martin P, Tronnet S, Garcie C, Oswald E. Interplay between siderophores and colibactin genotoxin in *Escherichia coli*. *IUBMB Life*, 2017, 69:435–441.
92. Vázquez RF, Daza Millone MA, Pavinatto FJ, Herlax VS, Bakás LS, Oliveira ON Jr, Vela ME, Maté SM. Interaction of acylated and unacylated forms of *E. coli* alpha-hemolysin with lipid monolayers: a PM-IRRAS study. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 158:76–83.
93. Velásquez FC, Maté S, Bakás L, Herlax V. Induction of eryptosis by low concentrations of *E. coli* alpha-hemolysin. *Biochimica et biophysica acta*, 2015, 1848: 2779-2788.
94. Bergh J, Marklund I, Thellenberg-Karlsson C, Grönberg H, Elgh F, Alexeyev OA. Detection of *Escherichia coli* 16S RNA and cytotoxic necrotizing factor 1 gene in benign prostate hyperplasia. *European Urology*, 2007, 51:457–462.
95. Maroncle NM, Sivick KE, Brady R, Stokes FE, Mobley HL. Protease activity, secretion, cell entry, cytotoxicity, and cellular targets of secreted autotransporter toxin of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 2006, 74:6124–6134.
96. Spurbeck RR, Alteri CJ, Himpel SD, Mobley HL. The multifunctional protein YdiV represses P fimbria-mediated adherence in uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 2013, 195:3156–3164.
97. Lara FB, Nery DR, de Oliveira PM, Araujo ML, Carvalho FR, Messias-Silva LC, Ferreira LB, Faria-Junior C, Pereira AL. Virulence Markers and Phylogenetic Analysis of *Escherichia coli* Strains with Hybrid EAEC/UPEC Genotypes Recovered from Sporadic Cases of Extraintestinal Infections. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8:146.

98. Norinder BS, Lüthje P, Yadav M, Kadas L, Fang H, Nord CE, Brauner A. Cellulose and PapG are important for *Escherichia coli* causing recurrent urinary tract infection in women. *Infection*, 2011, 39:571–574.
99. Subashchandrabose S, Mobley HLT. Virulence and Fitness Determinants of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbiology spectrum*, 2015, 3:10.1128/microbiolspec.UTI-0015–2012.
100. Wurpel DJ, Beatson SA, Totsika M, Petty NK, Schembri MA. Chaperone-usher fimbriae of *Escherichia coli*. *PLoS One*. 2013, 8:e52835.
101. Vandewalle A. Toll-like receptors and renal bacterial infections. *Chang Gung Medical Journal*, 2008, 31:525–537.
102. Morin MD, Hopkins WJ. Identification of virulence genes in uropathogenic *Escherichia coli* by multiplex polymerase chain reaction and their association with infectivity in mice. *Urology*, 2002, 60: 537–541.
103. Gunther NW, Lockatell V, Johnson DE, Mobley HLT. In vivo dynamics of type 1 fimbria regulation in uropathogenic *Escherichia coli* during experimental urinary tract infection. *Infection and Immunity*, 2001, 69: 2838–2846.
104. Dobrindt U, Blum-Oehler G, Hartsch T, Gottschalk G, Ron EZ, Fünfstück R, Hacker J. S-Fimbria-encoding determinant *sfa(I)* is located on pathogenicity island III(536) of uropathogenic *Escherichia coli* strain 536. *Infection and Immunity*, 2001, 69:4248–4256
105. Prasadarao NV, Wass CA, Kim KS. Identification and characterization of S fimbria-binding sialoglycoproteins on brain microvascular endothelial cells *Infection and Immunity*, 1997, 65:2852–2860.

106. Baby S, Karnaker VK, Geetha RK. Adhesins of Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC). *International Journal of Medical Microbiology and Tropical Diseases*, 2016, 2:10–18.
107. Antão EM, Wieler LH, Ewers C. Adhesive threads of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Gut Pathogens*, 2009, 1:22.
108. Burns SM, Hull SI. Comparison of loss of serum resistance by defined lipopolysaccharide mutants and an acapsular mutant of uropathogenic *Escherichia coli* O75:K5. *Infection and Immunity*, 1998, 66:4244–4253.
109. Keenleyside WJ, Jayaratne P, MacLachlan PR, Whitfield C. The *rcaA* gene of *Escherichia coli* O9:K30:H12 is involved in the expression of the serotype-specific group I K (capsular) antigen. *Journal of Bacteriology*, 1992, 174:8–16.
110. Phan MD, Peters KM, Sarkar S, Lukowski SW, Allsopp LP, Gomes Moriel D, Achard ME, Totsika M, Marshall VM, Upton M, Beatson SA, Schembri MA. The serum resistome of a globally disseminated multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli* clone. *PLoS Genetics*, 2013, 9:e1003834.
111. Jahandeh N, Ranjbar R, Behzadi P, Behzadi E. Uropathogenic *Escherichia coli* virulence genes: invaluable approaches for designing DNA microarray probes. *Central European journal of urology*, 2015, 68:452–458.
112. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic *E. coli* (UPEC) infections: Virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8:1566.
113. Piña-Iturbe A, Ulloa-Allendes D, Pardo-Roa C, Coronado-Arrázola I, Salazar-Echegarai F1, Sclavi 2, González P1, Bueno SM. Comparative and phylogenetic analysis of a novel family of *Enterobacteriaceae*-associated genomic islands that share a conserved excision/integration module. *Scientific Reports*. 2018, 8:10292.

114. Schubert S, Darlu P, Clermont O, Wieser A, Magistro G, Hoffmann C, Kirsten Weinert, Tenaillon O, Matic I, Denamur, E. Role of intraspecies recombination in the spread of pathogenicity islands within the *Escherichia coli* species. *PLoS Pathogens*, 2009, 5:e1000257.
115. Messerer M, Fischer W, Schubert S. Investigation of horizontal gene transfer of pathogenicity islands in *Escherichia coli* using next-generation sequencing. *PLoS One*, 2017, 12:e0179880.
116. Tamadonfar KO, Omattage NS, Spaulding CN, Hultgren SJ. Reaching the end of the line: urinary tract infections. *Microbiology spectrum*, 2019, 7:BAI-0014–2019.
117. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329:1328–1334.
118. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018, 219:40–51.
119. Desai DJ, Gilbert B, McBride CA. Paediatric urinary tract infections: Diagnosis and treatment. *Australian Family Physician*, 2016, 45:558–563.
120. Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J; Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). European Study Group on Nosocomial Infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 2001, 7:523–531.
121. Seifu WD, Gebissa AD. Prevalence and antibiotic susceptibility of Uropathogens from cases of urinary tract infections (UTI) in Shashemene referral hospital, Ethiopia. *BMC Infectious Diseases*, 2018, 18:30.

122. Wagenlehner FM, Niemetz A, Dalhoff A, Naber KG. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalized patients with urinary tract infections: 1994-2000. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2002, 19:557–564.
123. Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45:1402–1406.
124. Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, Yeo JK, Min SK, Lee H, Wie SH. Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Infection and Chemotherapy*, 2018, 50:67–100.
125. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero-Artigao F, Silva Rico JC, Velasco Zúñiga R, Martínez Campos L, Carazo Gallego B, Conejo Fernández AJ, Calvo C; Grupo Colaborador de Infección Urinaria en Pediatría; Grupo colaborador de infección urinaria en pediatría. Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection. *Anales de pediatría*, 2019, 90:400e1–400e9.
126. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, F. Bruyère F, Geerlings SE, Wagenlehner F, Wult B. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2017. [https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections\\_2017\\_web.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_2017_web.pdf). 26 Ağustos 2019
127. Temoçin F, Köse H. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının Genişlemiş spektrumlu betalaktamaz üretim oranları ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi*, 2018, 32:79–86.

128. Tosun Aİ, Demirci M, Yılmaz M, Şen H, Sirekbasan L, Şaylan EG, Gökçeagaçlı C, Şengil AZ. Antimicrobial resistance rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from urinary tract infections. *ANKEM Dergisi*, 2016, 30:1-6.
129. Temiz RN, Özgürhan G, Hacıhamidoğlu DÖ. Yatırılarak tedavi edilen çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonunda antibiyotik duyarlılık profili, tek merkez deneyimi. *Çocuk Dergisi*, 2017, 17(3):114-121.
130. Topal Y. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu: güncel veriler eşliğinde bir değerlendirme. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 2018, 10:26–33.
131. Ece GT, Tunçel BM. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi. *Ege Tıp Dergisi*, 2013, 52:136-40.
132. Altoparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 2002, 32:167–173.
133. Özdem B, Gözalan A, Çelikkilek N, Kırca F, Aydoğan S, Açıkgöz ZC. Which antibiotics should be the first choice for empiric therapy of urinary tract infections? *Ankara Medical Journal*, 2016, 16:41–50.
134. Ağca H. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fak Dergisi*, 2011, 25:169–173.
135. Forbes R, Ali A, Abouhajar A, Brennand C, Brown H, Carnell S, Chadwick T, Eardley I, Lecouturier J, Mossop H, Pearce I, Pickard R, Thiruchelvam N, Walton K, Wilkinson J1, Harding C. ALternatives To prophylactic Antibiotics for the treatment of Recurrent urinary tract infection in women (ALTAR): study protocol

- for a multicentre, pragmatic, patient-randomised, non-inferiority trial. *Trials Journal*, 2018, 19:616.
136. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019, 4: CD001534.
  137. Akmal Hasan SK, Naveen Kumar T, Radha Kishan N, Neetha K. Laboratory diagnosis of urinary tract infections using diagnostics tests in adult patients. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2014, 2:415–421.
  138. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. Urinary tract infections and *Candida albicans*. *Central European Journal of Urology*, 2015; 68:96–101.
  139. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2016, 29:73–79.
  140. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging health*, 9(5), 10.2217/ahe.13.38.
  141. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *Journal of Diabetes and its Complications*, 2012, 6:513–516.
  142. Sewify M, Nair S, Warsame S, Murad M, Alhubail A, Behbehani K, Tiss, A. Prevalence of urinary tract infection and antimicrobial susceptibility among diabetic patients with controlled and uncontrolled glycemia in Kuwait. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 2016: 6573215.
  143. Ghilotti F, Bellocco R, Ye W, Adami HO, Trolle Lagerros Y. Obesity and risk of infections: results from men and women in the Swedish National March Cohort. *International Journal of Epidemiology*. 2019, 10. pii: dyy129.

144. Hsu PC, Chen SJ. Obesity and risk of urinary tract infection in young children presenting with fever. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(49):e13006.
145. Uwaezuoke SN, Ndu IK, Eze IC. The prevalence and risk of urinary tract infection in malnourished children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*. 2019, 19:261.
146. Kant S, Lohiya A, Kapil A, Gupta SK. Urinary tract infection among pregnant women at a secondary level hospital in Northern India. *Indian Journal of Public Health*, 2017, 61:118-123.
147. Pardeshi P. Prevalence of urinary tract infections and current scenario of antibiotic susceptibility pattern of bacteria causing UTI. *Indian Journal of Microbiology Research*, 2018, 5:334-338.
148. Odoki M, Almustapha Aliero A, Tibyangye J, Nyabayo Maniga J, Wampande E, Drago Kato C, Agwu E, Bazira J. Prevalence of bacterial urinary tract infections and associated factors among patients attending hospitals in Bushenyi district, Uganda. *International Journal of Microbiology*, 2019, 2019:4246780.
149. Isikgoz Tasbakan M, Durusoy R, Pullukcu H, Sipahi OR, Ulusoy S. Turkish Nosocomial Urinary Tract Infection Study Group. Hospital-acquired urinary tract infection point prevalence in Turkey: differences in risk factors among patient groups. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2013, 12:31.
150. Ahmed SS, Shariq A, Alsalloom AA, Babikir IH, Alhomoud BN. Uropathogens and their antimicrobial resistance patterns: Relationship with urinary tract infections. *International Journal of Health Science (Qassim)*, 2019,13:48–55.
151. Iacovelli V, Gaziev G, Topazio L, Bove P, Vespasiani G, Finazzi Agrò E. Nosocomial urinary tract infections: A review. *Urologia*, 2014, 81:222–227.

152. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract Infections in adult patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38:1150–1158.
153. Takhar SS, Moran GJ. Diagnosis and management of urinary tract infection in the emergency department and outpatient settings. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2014, 28:33–48.
154. Shrestha LB, Baral R, Khanal B. Comparative study of antimicrobial resistance and biofilm formation among Gram-positive uropathogens isolated from community-acquired urinary tract infections and catheter-associated urinary tract infections. *Infection and Drug Resistance*. 2019, 12:957–963.
155. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2008, 27:302–308.
156. Harrington RD, Hooton TM. Urinary tract infection risk factors and gender. *The Journal of Gender-Specific Medicine*, 2000, 3:27–34.
157. Tanrıöver Ö, Tezvaran Z, Ülgen A. Yaşlı hastalarda idrar yolu enfeksiyonları: değerlendirme, tedavi ve önlem. *The Journal of Turkish Family Physician*, 1998, 2: 58–64.
158. Neto JAD, Martins ACP, da Silva LDM, Tiraboschi RB, Domingos ALA, Cologna AJ, Paschoalin EL, Tucci Jr S. Community acquired urinary tract infection: etiology and bacterial susceptibility. *Acta Cirurgica Brasileira*, 2003;18(Suppl. 5), 33–36.
159. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *European Society of Clinical Microbiology*, 2000, 19:112-117.
160. Sheyin Z, Edache AE, Essien UC, Banda JM, ShindangJ, BigwanE. Etiology and antibiotic susceptibility pattern of community-acquired urinary tract infection in Jos metropolis. *Science World Journal*, 2016, 11:22–25.

161. Alanazi MQ, Alqahtani FY, Aleanizy FS. An evaluation of *E. coli* in urinary tract infection in emergency department at KAMC in Riyadh, Saudi Arabia: retrospective study. *Annals of clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2018,17:3.
162. Weintraub AY, Reuven Y, Paz-Levy D, Yohay Z, Idan I, Elharar D, Gliner H, Tzur T, Yohay D. Prevalence and risk factors for urinary tract infection up to one year following midurethral sling incontinence surgery. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2018, 222:146-150.
163. Shrestha LB, Baral R, Poudel P, Khanal B. Clinical, etiological and antimicrobial susceptibility profile of pediatric urinary tract infections in a tertiary care hospital of Nepal. *BMC pediatrics*, 2019, 19: 36.
164. Córdoba G, Holm A, Hansen F, Hammerum AM, Bjerrum L. Prevalence of antimicrobial resistant *Escherichia coli* from patients with suspected urinary tract infection in primary care, Denmark. *BMC Infectious Diseases*, 2017, 17:670.
165. Fagan M, Lindbæk M, Grude N, Reiso H, Romøren M, Skaare D, Berild D. Antibiotic resistance patterns of bacteria causing urinary tract infections in the elderly living in nursing homes versus the elderly living at home: an observational study. *BMC geriatrics*, 2015, 15:98.
166. Hertz FB, Schønning K, Rasmussen SC, Littauer P, Knudsen JD, Løbner-Olesen A, Frimodt-Møller N. Epidemiological factors associated with ESBL- and non ESBL-producing *E. coli* causing urinary tract infection in general practice. *Infectious diseases*, 2016, 48:241–245.
167. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *Journal of Urology* 2013, 190:222–227.

168. Lee DS, Lee SJ, Choe HS. Community-acquired urinary tract infection by *Escherichia coli* in the era of antibiotic resistance. *Biomedical Research International*, 2018, 2018:7656752.
169. Ramírez-Castillo FY, Moreno-Flores AC, Avelar-González FJ, Márquez-Díaz F, Harel J, Guerrero-Barrera AL. An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. *Annals of Clinical Microbiology Antimicrobials*. 2018;17:34.
170. Ny S, Edquist P, Dumpis U, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Hermes J, Kling AM, Klingeberg A, Kozlov R, Källman O, Lis DO, Pomorska-Wesołowska M, Saule M, Wisell KT, Vuopio J, Palagin I; NoDARS UTIStudy Group. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2019, 17:25–34.
171. Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Di Ilio C. *Escherichia coli* in Europe: an overview. *International Journal of Environmental Research Public Health*, 2013, 10:6235–6254.
172. Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, Giske CG, Naas T, Carattoli A, Martínez-Medina M, Bosch J, Retamar P, Rodríguez-Baño J, Baquero F, Soto SM. *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiology Reviews*, 2016, 40:437-463.
173. Zalewska-Piątek BM, Piątek RJ. Alternative treatment approaches of urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Acta Biochimica Polonica*, 2019, 66:129-138.
174. Ponce-de-Leon A, Rodríguez-Noriega E, Morfín-Otero R, Cornejo-Juárez DP, Tinoco JC, Martínez-Gamboa A, Sifuentes-Osornio J. Antimicrobial susceptibility

- of gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary-tract infections in Mexico from 2009 to 2015: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *PLoS One*, 2018, 13:e0198621.
175. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 2016, 352:i939.
  176. Jean SS, Coombs G, Ling T, Balaji V, Rodrigues C, Mikamo H, Kim MJ, Rajasekaram DG, Mendoza M, Tan TY, Kiratisin P, Ni Y, Weinman B, Xu Y, Hsueh PR. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of pathogens causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2010–2013. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2016, 47:328–334.
  177. Gajdács M, Ábrók M, Lázár A, Burián K. Comparative epidemiology and resistance trends of common Urinary pathogens in a tertiary-care hospital: A 10-year surveillance study. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55: pii: E356.
  178. Prasada S, Bhat A, Bhat S, Shenoy Mulki S, Tulasidas S. Changing antibiotic susceptibility pattern in uropathogenic *Escherichia coli* over a period of 5 years in a tertiary care center. *Infection and Drug Resistance*, 2019, 12: 1439.
  179. Prah JK, Amoah S, Ocansey DW, Arthur R, Walker E, Obiri-Yeboah D. Evaluation of urinalysis parameters and antimicrobial susceptibility of uropathogens among out-patients at University of Cape Coast Hospital. *Ghana Medical Journal*, 2019, 53.1: 44–51.
  180. Shin HR, Moon J, Lee HS, Ahn SJ, Kim TJ, Jun JS, Sunwoo JS, Lee ST, Jung KH, Park KI, Jung KY, Kim M, Lee SK, Chu K. Increasing prevalence of antimicrobial

- resistance in urinary tract infections of neurological patients, Seoul, South Korea, 2007-2016. *International Journal of Infectious Diseases*, 2019, 84:109-115.
181. Majeed HT, Aljanaby AAJ. Antibiotic Susceptibility Patterns and Prevalence of Some Extended Spectrum Beta-Lactamases Genes in Gram-Negative Bacteria Isolated from Patients Infected with Urinary Tract Infections in Al-Najaf City, Iraq. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 2019, 11:192–205.
  182. Sierra-Díaz E, Hernández-Ríos CJ, Bravo-Cuellar A. Antibiotic resistance: Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. *Cirugia y Cirujanos*, 2019, 87: 176–182.
  183. Mageto VM; Gatviri MS, Njoroge W. Uropathogens antibiotic resistance patterns among type 2 diabetic patients in Kisii Teaching and Referral Hospital, Kenya. *The Pan African Medical Journal*, 2018, 30:286.
  184. Kalaitzidou I, Ladomenou F, Athanasopoulos E, Anatoliotaki M, Vlachaki G. Susceptibility patterns of uropathogens identified in hospitalized children. *Pediatrics International*, 2019, 61.3: 246-251.
  185. Al-Naqshbandi AA, Chawsheen MA, Abdulqader HH. Prevalence and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from urine specimens received in rizgary hospital - Erbil. *Journal of Infection and Public Health*, 2019, 12: 330–336.
  186. Jamil J, Haroon M, Sultan A, Khan MA, Gul N; Kalsoom. Prevalence, antibiotic sensitivity and phenotypic screening of ESBL/MBL producer *E. coli* strains isolated from urine; District Swabi, KP, Pakistan. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 2018, 68.11: 1704-1707.
  187. Taye S, Getachew M, Desalegn Z, Biratu A, Mubashir K. Bacterial profile, antibiotic susceptibility pattern and associated factors among pregnant women with

- urinary tract infection in Goba and Sinana Woredas, Bale Zone, Southeast Ethiopia. *BMC Research Notes*, 2018, 11:799.
188. Yürüyen C, Gürol Y, Kaleağasioğlu SF, Kaspar EÇ, Yılmaz G. Isolation rates and antibiotic susceptibilities of different *Enterobacteriaceae* species as urinary tract infection agents in Turkey: a systematic review. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2017, 47:979-986.
189. Yılmaz N, Ağuş N, Bayram A, Şamlıoğlu P, Şirin MC, Derici YK, Hancı SY. Antimicrobial susceptibilities of *Escherichia coli* isolates as agents of community-acquired urinary tract infection (2008-2014). *Turkish Journal of Urology*, 2016, 42:32–36.
190. Aktar GS, Ayaydın Z, Onur AR, Vural DG, Temiz H. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının çeşitli antimikrobiyalere direnç oranı. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 2018, 7: 8–13.
191. Durmaz S, Özer TT, Çelik H, Yula E. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliğinin araştırılması. *Abant Tıp Dergisi*, 2015, 4.4: 351–354.
192. Kılınçel Ö, Öztürk CE, Ankaralı H, Bolu S, Önder E, Admış Ö. Diabetes mellitus ve obezite hastalarında üriner sistem enfeksiyonu: Geriye dönük değerlendirme. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 2018, 20.2: 41–45.
193. Süzük, S, Kaşkatepe B, Avcıküçük H, Aksaray S, Başustaoğlu A. CLSI'dan EUCAST'e geçişte üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2015, 49: 494–501.

194. Topal Y. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu: Güncel veriler eşliğinde bir değerlendirme. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 2018; 10: 26–33.
195. Weber G, Riesenberk K, Schlaeffer F, Peled N, Borer A, Yagupsky P. Changing trends in frequency and antimicrobial resistance of urinary pathogens in outpatient clinics and a hospital in southern Israel, 1991–1995, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 1997, 16:834–638.
196. Elikwu CJ, Shobowale EO, Oluyemi OY, Afolabi DO, Aderinto DX, Onyedibe KI, Solarin AU. The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of urinary tract infections at a private Nigerian teaching hospital in South West Nigeria. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*. 2017, 18:21–28.
197. Bronsema DA, Adams JR, Pallares R, Wenzel RP. Secular trends in rates and etiology of nosocomial urinary tract infections at a university hospital, *Journal of Urology*, 1993, 150:414–416
198. Valenstein P, Meier F. Urine culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study of contaminated urine cultures in 906 institutions. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1998,122:123–129.
199. Selek MB, Bektöre B, Sezer O, Kula Atik T, Baylan O, Özyurt M. Genital region cleansing wipes: Effects on urine culture contamination. *Journal of Infection in Developing Countries*, 2017, 11:102–105.
200. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Therapeutic Advances in Urology*, 2019, 11:1756287219832172.

## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kişisel Bilgiler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Adı Soyadı:</b> Elif DENKTAŞ<br><b>Doğum tarihi:</b> 18.04.1982<br><b>Doğum yeri:</b> Erzurum<br><b>Medeni hali:</b> Evli<br><b>Uyruğu:</b> T.C.<br><b>Adres:</b> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM<br><b>Tel:</b> 0442 344 65 86 - 0553 117 50 21<br><b>Faks:</b> -<br><b>E-mail:</b> elifdenktas@hotmail.com |
| <b>Eğitim</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Lise:</b> Adnan Menderes Lisesi (1999)<br><b>Lisans:</b> Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi (20..-20..)<br><b>Yüksek Lisans:</b> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (201.-...)<br><b>Doktora:</b> -                                                                                                                            |
| <b>Yabancı Dil Bilgisi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| İngilizce: İyi derecede                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>İlgi Alanları ve Hobiler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

### ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak **Prof. Dr. Osman AKTAŞ** danışmanlığında sunulan “*Beş Yıllık İdrar Kültür sonuçlarının Değerlendirilmesi ve İzole Edilen Escherichia coli Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri*” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

| Tez Bölümleri     | Tezin Benzerlik Oranı (%) | Maksimum Oran (%) |
|-------------------|---------------------------|-------------------|
| Giriş             | 2                         | 15                |
| Genel Bilgiler    | 2                         | 30                |
| Materyal ve Metod | 4                         | 35                |
| Bulgular          | 1                         | 10                |
| Tartışma          | 1                         | 15                |

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 04 /09/ 2019

**Elif DENKTAŞ**



Öğrenci Adı-Soyadı  
İmza

**Prof. Dr. Osman AKTAŞ**



Danışman Adı-Soyadı  
İmza

\* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../.... tarih ve ..... sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../.... tarih ve ..... sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

### EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU**



Bölümü : Dekanlık  
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/226  
Konu : Etik Kurul Kararı

19.09.2018

Sayın: Elif DENKTAŞ  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Öğrencisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz  
"Yöremizden Hastaneye Başvuran Olgularda İdrar Kültür Sonuçlarının  
Değerlendirilmesi ve İzole Edilen E.Coli Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri"  
isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar  
için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR  
Etik Kurul Başkanı

Eki :  
1 Adet Etik Kurul Kararı



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU**



**KARAR**

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>                      | <b>ETİK KURULUN ADI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                                                                            |
|                                                  | <b>AÇIK ADRESİ:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı                                                                                                                  |
|                                                  | <b>TELEFON</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | +90 442 234 65 11                                                                                                                                             |
|                                                  | <b>FAKS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | +90 442 236 09 68                                                                                                                                             |
|                                                  | <b>E-POSTA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | atatipetikkurul@gmail.com                                                                                                                                     |
| <b>SORUMLU ARAŞTIRMACI<br/>UNVANI/ADI/SOYADI</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Elif DENKTAŞ</b>                                                                                                                                           |
| <b>ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Yöremizden Hastaneye Başvuran Olgularda İdrar Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve İzole Edilen E.Coli Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri</b> |
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b>                           | <b>Toplantı Sayısı: 06 Karar No: 06</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Tarih: 19.09.2018</b>                                                                                                                                      |
|                                                  | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin Kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi.<br><br>Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.<br>Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz. |                                                                                                                                                               |

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR  
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Mustafa GÜL  
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI  
Üye

Prof.Dr.M.Hamidullah UYANIK  
Üye

Doç.Dr.Ayşenur AKSOY  
Üye

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR  
Üye

Dr.Öğr.Üy.Binali FIRINCI  
Üye

Dr.Öğr.Üy.İbrahim KARABULUT  
Üye

Emrah MELETLIOĞLU  
Üye