ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI-1

Meliha MERİÇ KOÇ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enefeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Sunum planı

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE)'nın;

- Epidemiyolojisi
- Etkenleri
- Risk faktörleri
- Patogenezi
- Sınıflaması
- Tanısı
- Tedavisi
- Korunma yolları

Üriner sistem enfeksiyonları

ABD'de her yıl >7 milyon ÜSE

- %21'i Acil Servis'e başvuruyor
- Akut pyelonefrit nedeni ile 100.000 üzerinde hastaneye yatış
- ÜSE maliyeti > 1 milyar dolar

ÜSE

- Anatomik bölge,
- Etken mikroorganizmanın özellikleri,
- Enfeksiyonun edinildiği ortam,
- Hastanın risk faktörlerine göre

aseptomatik bakteriüri'den.....sepsis'e kadar uzanan klinik şekillerde

EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyoloji

- ÜSE **kadınlarda** daha sık
  - 18-24 yaş arası **cinsel aktif** kadınlarda pik yapmaktadır
  - Kadınların **%60'ı** en az bir kez semptomatik ÜSE geçirmekte,
  - %10'unda ise ÜSE her yıl en az bir kez tekrarlamaktadır

- **Erkeklerde** ise üretranın uzun olması ve prostat sıvısının bakterisidal özelliğinden dolayı 1-50 yaş arasında ÜSE görülme sıklığı **%1**'in altındadır.

- **>65 yaş** ÜSE prevalansı
  - Erkek %10
  - Kadın %20

ETKEN MİKROORGANİZMALAR

Etkenler

- ÜSE'nin **%95'inden fazlası tek bir bakteri**
- ***E.coli*** (%70-90) en sık izole edilen ÜSE etkenidir.
- Diğer etkenler;
  - *Klebsiella*,
  - *Proteus*,
  - *Enterobacter* ve
  - *Enterokok* türleridir.

- Cinsel aktif genç kadınlarda....*S. saprophyticus*

Etkenler

- **Komplike ÜSE** varlığında **birden fazla** bakteri
- Tekrarlayan, komplike ve hastanede gelişen ÜSE' de;
  - *Proteus*,
  - *Pseudomonas*,
  - *Klebsiella*,
  - *Enterobacter spp.*,
  - Antibiyotik dirençli *E. coli*, enterokok ve stafilokoklar

Etkenler

- ***Corynebacterium urealyticum*** (G*rup D2*)…..Hastanede yatan immunsupresif hastalarda

- ***S. epidermidis*** (üretra ve perineye kolonize)….immunsupresif hastalarda ve girişim yapılan yatan hastalarda

- ***Candida* türleri**……. üriner kateteri olan ve antibiyotik tedavisi alan hastalarda

- ***Adenovirus tip 11***……. çocuklarda ve allojenik kemik iliği nakli yapılan hastalarda hemorajit sistite

RİSK FAKTÖRLERİ

Ortak Risk faktörleri

- Üretral kateterizasyon
- Üriner sistemde obstrüksiyon (taş,tümör v.b.)
- Ürolojik enstrüman
- Ürolojik girişim
- Nörolojik mesane
- Vezikülo üreteral reflü
- Böbrek nakli

Kadınlarda ek risk faktörleri

Premenopozal dönem

•Genetik yatkınlık

•Geçirilmiş ÜSE

•Sık cinsel ilişki

•Yeni cinsel eş

•Cinsel ilişki sonrası miksiyon yapılmaması

•Spermisid ve diyafram kullanımı (vajende üropatojen kolonizasyonu)

•Hamilelik

•Düşük sosyoekonomik durum

•Diabetes Mellitus

Postmenopozal dönem

•Östrojen eksikliği (vajinal laktobasil kaybı)

•Fonksiyonel ya da mental bozukluk (gaita inkontinansı)

•Sistosel

•Rektosel

•Mesane divertikülü

Erkeklerde ek risk faktörleri

<50yaş	>50 yaş
•Sünet olmama •Homoseksüel ilişki •AIDS •Vajinal E.coli kolonizasyonu olan eş	•Prostat hipertrofisi •Prostat sekresyonunun azalması •Fonksiyonel ya da mental bozukluk (gaita inkontinansı) •Prezervatif sonda (üretral kolonizasyon)

PATOGENEZ

Patogenez

Bakteriler üriner sisteme ulaşmasında 3 yol;

- Asendan
- Hematojen → *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Candida spp.*
- Lenfojen??

Konağın savunma mekanizmaları

- İdrar akımı,
- İdrarın ozmolaritesi,
- Yüksek üre konsantrasyonu,
- Düşük pH seviyesi,
- Böbrek kökenli Tamm-Horsfall proteinleri,
- Erkeklerde prostat salgısı

Etkene ait virülans faktörleri

- Üroepitelyal hücrelere **artmış adherens**
  - P fimbria ve tip 1 fimbria
- Kapsülde lökosit **fagositozundan korunma**
  - K antijen(K1,K5,K12) artışı
- **Doku invazyonunu** kolaylaştırma
  - Hemolizin ve aerobaktin üretimi
- **Sitotoksik** nekrotizan faktör tip1
- Serumun **bakterisidal etkisine direnç**
- Üreteral **peristaltizmin azaltılması**
  - Gram negatif etkenlerin salgıladıkları endotoksin

SINIFLAMA

ÜSE'nin sınıflaması

- Kadınlarda akut komplike olmayan sistit
- Kadınlarda akut komplike olmayan pyelonefrit
- Komplike ÜSE ve erkeklerde ÜSE
- Asemptomatik bakteriüri
- Tekrarlayan ÜSE (relaps ve reenfeksiyon)

KLİNİK

Kadınlarda akut komplike olmayan sistit

- Semptomlar;
  - Sık idrara çıkma, ağrılı, bulanık, ve/veya kanlı idrar yapma, suprapubik dolgunluk hissi
- Fizik muayenede;
  - suprapubik hassasiyet
  - ateş saptanmaz,
- Yaşlılarda üriner sistem enfeksiyonu asemptomatik seyredebilir.

Kadınlarda akut komplike olmayan pyelonefrit

- Semptomlar;
  - ateş, bel ve/veya böğür ağrısı, bulantı, kusma ile beraber sistit bulguları (pollaküri, dizüri, hematüri)

- Fizik muayenede;
  - ateş ve kostavertebral açı hassasiyeti

- Laboratuvar bulguları;
  - lökositoz,
  - sedimantasyon ve CRP yüksekliği

Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonları

- Erkeklerde aksi ispatlanmadıkça gelişen ÜSE komplike kabul edilir.

- **Semptom ve Fizik muayene**;
  - Komplike olmayan pyelonefrit gibi
  - Semptomlar daha alevli

- Yapısal ya da fonksiyonel **komplike edici bir faktör eşlik etmektedir.**

- Yaşlı hastalarda ÜSE tek semptomu genel durum bozukluğu olabilir.

Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonları

- Erkek hastalar
- Gebeler
- Kontrolsüz DM ve immünsupressif hastalar
- Hastane kaynaklı infeksiyonlar
- Üriner sistemin fonksiyonel anomalileri
  - Vezikoüreteral reflü,
  - Spinal kord hasarı
  - Nörojenik mesane
- Eksternal kateter varlığı (üretral, suprapubik, nefrostomi..)
- Üriner sistemin yapısal anomalileri
  - Amfizematöz pyelonefrit
  - Polikistik böbrek hastalığı
- Üriner sistemde obstrüksiyon (taş, tm vb)

Tekrarlayan ÜSE

- **Relaps;** ÜSE geçirmiş bir hastada tedavi bitimini takiben **iki hafta** içinde **aynı bakteri** ile ÜSE gelişmesidir
  - Yetersiz tedavi ya da
  - Enfekte taş, kateter v.b. varlığı

- **Reenfeksiyon;** Geçirilmiş ÜSE'yi takiben **ilk 6 ay** içerisinde **farklı** bir bakteri ya da aynı bakterinin **başka bir suşu** ile ÜSE gelişmesidir.
  - Kadınlarda genetik faktörler
  - Fistül
  - Üropatojen kolonizasyonu (üretral ya da vajinal)

- Tekrarlayan ÜSE'de hastada alt ve/veya üst üriner sistem bulguları görülebilir.

Asemptomatik bakteriüri

- ÜSE ait semptom ya da bulgusu olmayan bir hastada,
- 24 saat ara ile alınan 2 idrar kültüründe aynı bakterininin 10^5 KOB/ml üretilmesi olarak tanımlanır.

TANI

İDRAR TAHLİLİ YAPMAMIZ GEREKİYOR!..
MURAT YILMAZ
HEPSİNİ DOLDURAYIM MI?..
YOK, DUDAK PAYI BIRAK!..
MURAT

Anamnez

- Dizüri, polaküri, hematüri, ateş v.b.
- Özgeçmiş;
  - Geçirilmiş ÜSE
  - Taş, VUR, kanser vb komplike edici faktörler
- Soygeçmiş;
  - Anne ve kardeşlerde tekrarlayan ÜSE, anne-babada VUR

Fizik muayene

- Suprapubik hassasiyet
- Kostavertebral açı hassasiyeti
- Erkeklerde;
  - sünnet durumu ve eksternal meatus patolojileri
- Kızlarda;
  - vajinit bulguları
  - Konstipasyonu ve enkoprezisi olanlarda perineal duyu ve alt ekstremite periferik refleksleri incelenmelidir.

İdrar mikroskopisi

İlk basamak idrarın direk mikroskopisidir.

- **Orta akım idrarı** erişkinlerde ideal örnek
- Piyüri;
  - **Santrifüj edilmemiş idrarın**;
    - Lökosit kamarası ile mm^3'de $\geq$10 lökosit
    - Lam-lamel arası incelemesinde her sahada 1-2 lökosit
  - **Santrifüj edilmiş (2000 devirde 5dak) idrarın**;
    - 40x büyütme ile incelenmesinde her sahada 5-10 lökosit görülmesidir. (Standardizasyonu zor)
- Lökosit silendirleri böbrek hasarını gösterir

Tanı

- Santrifüj edilmemiş idrarın gram boyalı preparatının incelenmesinde, bir bakteri dahi görülmesi kültürde 10^5 KOB/ml bakteri üreyeceğini gösteren bir bulgudur.

- Lökosit esteraz testi ‘dipstick’ yöntemi ile idrarda lökosit varlığını araştırır.

Tanı

Nitrit testi;

- Nitrat redüktaz salgılayan bakterilerin nitratı nitrite dönüştürü esasına dayanır.
- İdrarda nitrit araştırılır.
- Yanlış negatif;
  - **Diyetle yetersiz nitrat alımı**
  - Hızlı idrar örneği alınması
  - Dilüe idrar
  - **Yüksek doz vitamin C**
  - **Nitratı indirgeyemeyen gram + bakteriler**
  - $<10^5$ /ml bakteri

Güvenilirliği düşük

İdrar kültürü

- Orta akım idrarı, suprapubik aspirasyon ya da kateterle alınan idrar
- Kadınlarda önden arkaya perine temizliği
- Hemen ekilmeli, bekleyecekse 4°C de (en fazla 24 saat)
- Üreyen bakteri koloni sayısı;
  - 0.01ml öze için 10^2,
  - 0.001ml öze için 10^3 ile çarpılarak sonuç verilmelidir.

- Komplike ÜSE dışında $\geq$2 çeşit bakteri kontaminasyon olarak değerlendirilir

İdrar kültürü

- **Sistit** için **10^3** KOB/ml,
  - Bazı pratiğe yönelik rehberlerde akut **komplike olmayan sistit** için **10^2** KOB/ml bakteri üremesini tanı için yeterli görmektedir

- **Pyelonefrit** için **10^4** KOB/ml.
- **Komplike** ÜSE için **10^5** KOB/ml
- **Tekrarlayan** ÜSE için **10^3** KOB/ml,

- **<u>Steril Piyüri;</u>**
  - ÜSE ait semptomu olan ve piyürisi saptanan hastada kültürde üreme olmaması
  - Tüberküloz, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* ve herpes vaginitleri

TEDAVİ

Tedavi kararını etkileyen faktörler

- Hastalık tablosu
- Antibiyotiğin böbrek parankimi ve mesanede yeterli konstantrasyona ulaşıp ulaşmadığı,
- Komplike edici faktörler,
- Üropatojenin antibiyotik direnç durumu,
- Antibiyotiğin dışkı ve vajen florası üzerine etkileri,
- Yan etki profili
- Maliyeti

Kadınlarda akut komplike olmayan sistit tedavisi

- Kültür şartı aranmaz
- Tedavi ampirik başlanır
- Toplumda **%20'nin üzerinde direnç** varsa o antibiyotiği ampirik tedavide kullanımından **kaçınılmalı**

Akut komplike olmayan sistiti olan kadında;

Ateş, böğür ağrısı ve diğer pyelonefrit bulguları var mı?

Evet → Tanıyı gözden geçir (pyelonefrit ya da komplike ÜSE) ve uygun tedaviyi başla

Hayır ↓

Oral tedavi alabilir mi?

Hayır → Tanıyı gözden geçir (pyelonefrit ya da komplike ÜSE) ve uygun tedaviyi başla

Evet ↓

Nitrofurantoin (2x100 mg) 5 gün
(Erken faz pyelonefrit şüphesinde kullanılmamalı, düşük direnç)
Ya da
TMP-SMZ (2x160/800mg) 3 gün
(direnç > % 20 ve son üç ay içinde tedavide kullanıldıysa önerilmiyor)
Ya da
Fosfomisin (3 g, tek doz)
(Diğerlerine göre daha düşük etkiliğe sahip, erken faz pyelonefrit şüphesinde kullanılmamalı)
Ya da
Pivmesillinam (800 mg/gün) 5 gün
(Diğerlerine göre daha düşük etkiliğe sahip, erken faz pyelonefrit şüphesinde kullanılmamalı)

Allerji, direnç, ilacın piyasada olmaması →

Kinolonlar (3gün)

Ya da

Beta laktamlar(7gün)(ampisilin ya da amoksisilin tek başına kullanılmamalı, diğer ajanlara göre daha düşük etkinlik nedeniyle yakın takip önerilir)

Gupta K,et.al.Clinical Infectious Diseases 2011;52(5):103–120

Türkiye'de İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu: Bir Meta-Analiz

Şadiye Berna AYKAN[1], İhsan Hakkı ÇİFTCİ[2] *Mikrobiyol Bul 2013; 47(4): 603-618*

Tablo I. İdrar Kültüründen İzole Edilen E.coli Suşlarının Yıllara Göre Antibiyotik Direnç Oranları

	Yıllara Göre Direnç Oranları* (%)			
Antibiyotikler	1996-2001[a]	2002-2007[b]	2008-2012[c]	p
AMP	70.20	67.44	62.06	0.385
AMC	33.40	38.73	37.48	0.497
CZ	31.43	29.82	32.15	0.997
CXM	27.93	24.21	25.56	0.793
CRO	14.71	13.59	19.22	0.103
IMP	4.16	2.30	2.85	0.470
TMP-SMX	50.51	48.91	47.83	0.801
NIT	23.90	10.49	8.55	0.179
GN	14.75	17.40	17.46	0.180
CIP	12.27	23.16	30.98	0.003
AK	7.02	6.58	5.85	0.690
FEP	2.73	14.17	18.43	0.018
SXT	26.01	51.36	52.29	0.091
TZP	11.30	11.13	17.53	0.138
PIP	43.44	56.98	39.95	0.178
GSBL	8.09	10.61	28.17	0.027

**Mean* değerleri; a: Kaynak no. 5-20; b: Kaynak no. 21-66; c: Kaynak no. 67-105.

Türkiye'de İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu: Bir Meta-Analiz

Şadiye Berna AYKAN[1], İhsan Hakkı ÇİFTCİ[2]

Mikrobiyol Bul 2013; 47(4): 603-618

Komplike sistitte tedavi

- Aşağıdaki hastalar için tedavi süresi 7 gün
  - Gebeler
  - Yaşlı hasta,
  - Diyabetik hasta,
  - Diyafram kullanımı
  - ÜSE için yakın zamanda antibiyotik kullanımı
  - Genitoüriner sistemde fonksiyonel ya da anatomik anomali
  - Ürolojik girişim yapılması

- Gebelerde diğer ilaçların yan etkileri nedeni ile beta laktam grubu bir antibiyotik seçilmelidir.

Kadınlarda akut komplike olmayan pyelonefrit tedavisi

- **Kültür ve antibiyogram** istenmeli ve başlangıç tedavisi kültür sonuçlarına göre düzenlenmelidir.

- Tedavi süresi **kinolonlar** seçilecekse **7 gün** , **kinolon dışındaki** antibiyotiklerle **14 gün**dür.

- Komplike olmayan pyelonefrit olgularında **rutin takip kültürlerinin** alınması **önerilmemektedir.**

- Tedavinin 3-4.cü günlerinde ateş devam ediyorsa ultrason, tomografi istenmeli, komplikasyon olabilir;
  - üriner sistemde tıkanıklık
  - renal, perirenal abse

Akut komplike olmayan pyelonefriti olan kadında;

Oral tedavi alabilir mi?

Hayır →

Parenteral tedavi;

Florokinolonlar, geniş spektrumlu sefalosporinler

piperasilin/tazobaktam (aminoglikozid ile birlikte ya da tek başına),

veya imipenem

Evet ↓

Oral tedavi;
Bölgesel kinolon direnç oranı %10'un altında mı?

Hayır ya da allerji →

TMP/SMX (2x160/80mg,14 gün)

ya da

Beta laktam antibiyotik (14 gün)

+

tek doz 1gr seftriakson İV

ya da

günlük dozun bir seferde verileceği bir **aminoglikozid tek doz İV**

Evet ↓

Oral siprofloksasin (2x500mg, **7gün**)

ya da

Levofloksasin (1x 750mg, **5 gün**)

Hayır ↓

Oral siprofloksasin (2x500mg, 7gün)

ya da

Levofloksasin (1x 750mg, 5gün)

+

tek doz 1gr seftriakson İV

ya da

günlük dozun bir seferde verileceği bir **aminoglikozid tek doz İV**

Antibiyogram sonucuna göre tedaviyi düzenle

Gupta K,et.al.Clinical Infectious Diseases 2011;52(5):103–120

Komplike ÜSE Tedavisi:

- Komplike olmayan pyelonefrit şemasına uygun olarak **ampirik** başlanır ve **kültür sonuçlarına göre düzenlenir**
- Çoklu dirençli mikroorganizma varlığında intravenöz kolistin, tigesiklin ya da fosfomisin kullanılabilir.
- Tedavi süresi **en az 2 hf** (komplike edici faktöre bağlı **4-6hf**)
- **Radyolojik görüntüleme ve üroloji konsültasyonu önerilmektedir.**
  - Renal ve perirenal apse….cerrahi ya da perkutanöz drenaj
  - Amfizematöz pyelonefrit (diyabetiklerde görülür ve mortalitesi yüsektir)…… nefrektomi

Asemptomatik bakteriüri tedavisi:

- Sadece **gebeler** ve genitoüriner sisteme **invaziv girişim yapılacak hastalar** tedavi edilir

- Böbrek nakli ya da diğer solid organ nakli yapılmış kişilerde asemptomatik bakteriüri taraması ya da tedavisi önerilmemektedir.

- Kültürde üreyen mikroorganizmanın duyarlı olduğu bir antibiyotik 3-7gün tedavi

IDSA Asemptomatik Bakteriüri Rehberi, 2005

- **Gebelikte;**
  - Erken ve düşük ağırlıklı bebek doğumu ile ilişkili bulunmuştur.
  - Erken gebelikte hamilelerin taranarak tedavi edilmesini önermekterir.
  - Tedavi süresi **3-7 gün** olmalı ve periyodik olarak **izlenmelidir.**

- **Ürolojik girişim yapılacak hastalarda;**
  - Amaç bakteriyemiyi önlemektir.
  - Bu nedenle tedaviye işlemden genellikle **12 saat önce** başlanıp **işlem sonrasında kesilmesi** önerilmekte
  - **Kateter** takıldıysa **çıkarılana kadar** tedavinin devamı

Tekrarlayan ÜSE'de tedavi:

Relaps tedavisi;

- Yetersiz tedavi ya da
- Yapısal bir anomali (kronik prostatit ve üriner sistemde taş gibi)

- Antibiyograma uygun tedavi en az **4 hafta**
- Yapısal bir anomali……antibiyoterapi + cerrahi

- **Kronik süpresyon tedavisinde** nitrofurantoin, TMP/SMX ya da fosfomisin (10 günde bir 3gr) kullanılabilir.

Tekrarlayan ÜSE'de tedavi:

Reenfeksiyon tedavisi;

- Reenfeksiyonun nedeninin tespiti ve mümkünse ortadan kaldırılması ya da tedavisi

- Cinsel ilişki ile ilgisi

  ve

- Atak sayısı sorgulanmalı

Reenfeksiyonun tedavisi;

Reenfeksiyon cinsel ilişkiyle ilişkili mi?

Evet

- Koit sonrası miksiyon
- Tek doz post-koital profilaksisi ;
  - TMP/SMX,
  - Kinolon
    ya da
  - Nitrofurantoin

Hayır

Atak sayısı ?

Yılda ≤2

3 günlük
kendi kendini tedavi
(TMP/SMX, kinolon
ya da nitrofurantoin)

Yılda ≥3

6 ay sürekli düşük doz antibiyotik profilaksisi;
gece tek doz
150-200mg TMP/SMX,
50mg nitrofurantoin
ya da
10 günde bir 3gr fosfomisin

KORUNMA

Korunma

- Cinsel aktif kadınlarda ilişki sonrası miksiyon önerisi
- Postmenopozal kadınlarda vajinal östrojen
- Cranberry (turna yemişi)
- Bağışıklama

Bağışıklama

- **Yılda ≥ 3 atak** geçiren, **komplike olmayan** tekrarlayan ÜSE'ler için kullanılır.

- **Uro-Vaxom®** (OM-89)(oral) (18 *E. coli* suşu)……. aç karnına günde 1 kapsül 3 ay

- **Urovac ®** (vajinal) (6 *E. Coli serotipi, P. vulgaris, M. morganii, K. pneumoniae* ve *E. Faecalis)*……..3 doz/hf x2

- **Uromune ®(**sublingual) (*E. coli, P. vulgaris, K. pneumoniae* ve *E. faecalis)*….3 ay her gün

- **Strovac®** (i.m) (*E. coli, P. vulgaris, M. morganii, K. pneumoniae* ve *E. faecalis)*

SOSYOLOJİ, TOPLULUKLARI İNCELEYEN BİR BİLİM DALIDIR...
BEN ANLAMADIM NEYİMİZİ İNCELEYECEKMİŞ?..
BİLMİYORUM, İDRARA BAKABİLİR AMA! HAZIRLIKLI OLALIM...
LAN NE KADAR CAHİL Bİ TOPLUMMUŞSUNUZ BE!..
ADAM, İDRARDAN CAHİL OLDUĞUMUZU ANLADI... BÜYÜK ADAMMIŞ.