

ÜRİNER ENFEKSİYONLAR, KİMLERİ NE ZAMAN VE NASIL TEDAVİ EDELİM?

Dilek Barutcu Atas
Marmara Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı

Üriner Sistem Enfeksiyonları



- Her yıl 7 milyondan fazla hastada üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) gelişmektedir.
- Kadınlarda
 - *üretranın kısa ve anüse yakın olması nedeniyle daha sık olup,*
 - *18-24 yaş arası cinsel aktif kadınlarda pik yapmaktadır.*
- Erkeklerde ise
 - *üretranın uzun olması ve*
 - *prostat sıvısının bakterisidal özelliğinden dolayı 1-50 yaş arasında ÜSE görülme sıklığı %1'in altındadır.*

ÜSE için risk faktörleri;

- Geçirilmiş ÜSE
- Cinsel aktivite
- Menopoz
- Gebelik
- Spermisit kullanımı
- İmmobilizasyon
- İdrar inkontinansı

- Böbrek taşları
- İleri yaş
- Erkeklerde prostat büyümesi, sünnet olmama,
- Kadın cinsiyet

***Tip 2 DM tedavisinde yeni kullanıma geçen oral hipoglisemik ajan olan SGLT2 (Na-glukoz kotransporter 2) inhibitörleri (dapagliflozin) glukozürik etkileriyle ÜSE yatkınlık oluşturabilir.

ÜSE Etkenleri

- ÜSE'nin %95'inden fazlası tek bir bakteri
 - *E.coli* (%70-90) en sık etken
 - Diğer etkenler;
 - Klebsiella,
 - Proteus,
 - Enterobacter ve
 - Enterokok
- Cinsel aktif genç kadınlarda: *S. Saprophyticus*

- Üriner kateter/antibiyotik kullanımı: Candida
- Komplike ÜSE varlığında birden fazla bakteri;
 - *Proteus*,
 - *Pseudomonas*,
 - *Klebsiella*,
 - *Enterobacter spp.*,
 - Antibiyotik dirençli *E. coli*, enterokok ve stafilokoklar

ÜSE patogenezi

■ Bakteriler üriner sisteme üç yol ile ulaşabilir:

- *Asendan.....En sık*
- *Hematojen S.aureus, P.aeruginosa, Salmonella spp., Candida spp.*
- *Lenfojen*

■ *Konağın savunma mekanizmaları:*

- *İdrar akımı,*
- *Böbrek kökenli Tamm-Horsfall proteinleri,*
- *Erkeklerde prostat salgısı*

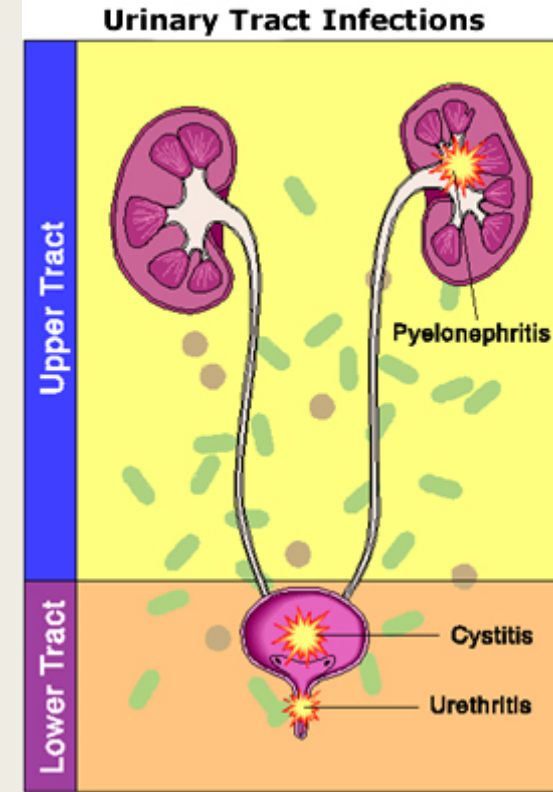
ÜSE patogenezi

■ *Etkene ait faktörler:*

- *Adherensfimbria ve tip 1 fimbria*
- *Fagositozundan korunma.....K antijen artışı*
- *Doku invazyonu.....Hemolizin ve aerobaktin üretimi*
- *Üreteral peristaltizmin azaltılması*
- *Gram negatif etkenlerin salgıladıkları endotoksin*

ÜSE sınıflaması

- Kadınlarda akut komplike olmayan sistit
- Kadınlarda akut komplike olmayan pyelonefrit
- Komplike ÜSE ve erkeklerde ÜSE
- Asemptomatik bakteriüri
- Tekrarlayan ÜSE



ÜSE Klinik

■ Kadınlarda akut komplike olmayan sistit

- Semptomlar; Sık idrara çıkma, ağrılı, bulanık, ve/veya kanlı idrar yapma, suprapubik rahatsızlık hissi
- Fizik muayenede; suprapubik hassasiyet (**ateş saptanmaz**)

■ Kadınlarda akut komplike olmayan pyelonefrit

- Semptomlar; ateş, bel-yan ağrısı, bulantı, kusma, idrarda yanma, kanama, sık idrara çıkma
- Fizik muayenede; ateş ve kostovertebral aç hassasiyeti
- Laboratuvar bulguları; lökositoz, sedimantasyon ve CRP yüksekliği

ÜSE Klinik

■ Komplike ÜSE

- Erkeklerde aksi ispatlanmadıkça gelişen ÜSE komplike kabul edilir.
- Semptom ve FM; ateş, bel/yan ağrısı, bulantı-kusma, idrarda yanma/kanama, sık idrara çıkma
- ***Akut komplike ÜSE olan hastalar; bakteremi, sepsis, çoklu organ yetmezliği, şok, akut böbrek yetmezliği ile başvurabilir.***
- Yapısal ya da fonksiyonel komplike edici bir faktör eşlik etmektedir.

■ Asemptomatik bakteriüri

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

ÜSE Klinik

- **Tekrarlayan ÜSE:** Hastada alt ve/veya üst üriner sistem bulguları görülebilir.
- **Relaps;**
 - Tedavi bitimini takiben iki hafta içinde aynı bakteri ile ÜSE gelişmesidir
 - Yetersiz tedavi, enfekte taş, kateter varlığı predispozan faktörlerdir.
- **Re-enfeksiyon;**
 - 6 ay içerisinde farklı ya da aynı bakterinin başka bir suşu ile ÜSE gelişmesidir.
 - Fistül, üretral ya da vajinal kolonizasyon
- Özellikle yaşlı hastalarda ateş yan ağrısı ya da disüri olmadan davranış değişikliği, delirium gibi nonspesifik bulgularla kendini gösteren ÜSE geliştirebilecekleri akılda tutulmalıdır.

ÜSE Tanı



- **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:**
 - Ateş
 - Suprapubik hassasiyet
 - Kostavertebral aç ı hassasiyeti
 - Erkeklerde; sünnet durumu ve eksternal meatus patolojileri
 - Kızlarda;.vajinit bulguları
- **TİT, idrar kültürü:** İdrar örneğinin uygun bir şekilde alınmasına dikkat edilmelidir.

ÜSE Tanı

- Görüntüleme genellikle
 - Kliniği kötü olan,
 - 48 ila 72 saatlik uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen düzelmeyen
 - İdrar yolu tıkanıklığından şüphelenilen
 - Tedaviden sonraki birkaç hafta içinde tekrarlayan
 - Taş veya obstrüksiyon gibi tedaviye yanıtı geciktirebilecek veya müdahale gerektirebilecek durumlarda
 - Renal veya perinefrik apse gibi komplikasyonları tesbit etmede gereklidir.

ÜSE Tanı

- Kontrastsız BT taş, amfizematöz enfeksiyonlar, kanama, obstrüksiyon gösterilmesi için standart yöntemdir.
- Abse ve renal perfüzyondaki değişiklikleri göstermek için kontrast gerekir.
- Renal USG, kontrast veya radyasyona maruz kalmanın istenmediği hastalarda uygundur
- Radyografik bulgulardaki düzelme, klinik iyileşmeden üç ay sonra gözlenebilir.

ÜSE Tanı

■ Steril Piyüri;

- ÜSE ait semptomu olan ve piyürisi saptanan hastada kültürde üreme olmaması
- Tüberküloz, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* ve herpes vaginitleri

Komplikasyonlar

■ Komplikasyonlar:

- renal kortikomedüller apse,
- perinefrik apse
- amfizematöz piyelonefrit
- papiller nekroz

■ Ksantogranülomatöz piyelonefrit,

- Oldukça nadir, sinsi ilerleyici ve non spesifik bulgularla karşımıza çıkar.
- Granülomatöz doku tarafından böbrek tahrip edilir.
- Enfekte böbrek taşlarına bağlı tıkanmaya bağlı gelişebilir.

Hastaneye yatış endikasyonları

- Birçok hasta ayakta tedavi ile yönetilebilir.
- Akut Komplike ÜSE olan hastalar
 - Septik durumlar
 - Sürekli yüksek ateş (örneğin $> 38.4^{\circ}\text{C}$ / $> 101^{\circ}\text{F}$), ağrı ve belirgin güçsüzlük
 - Oral hidrasyonu sürdürememe veya oral ilaçları alamama
 - İdrar yolu tıkanıklığından şüphelenildiğinde
 - Hasta uyumsuzluğu durumlarında yatarak tedavi edilmelidir.

ÜSE Diyet

- Kalsiyum takviyeleri ile idrar alkalinizasyonu
- Çay, kahve, şarap ve kıvılcık gibi polifenoller açısından zengin besinlerin ÜSE'ını önlemede yeri olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.

Asemptomatik bakteriüri

Table 1. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria Reported for Different Populations

Population	Prevalence, %	Reference
Children		
Boys	<1	[7]
Girls	1–2	[8–10]
Healthy women		
Premenopausal	1.0–5.0	[11]
Pregnant	1.9–9.5	[11]
Postmenopausal (age 50–70 y)	2.8–8.6	[11]
Persons with diabetes		
Women	10.8–16	[12]
Men	0.7–11	[12]
Elderly persons in the community (age ≥70 y)		
Women	10.8–16	[13]
Men	3.6–19	[13]
Elderly persons in a long-term care facility		
Women	25–50	[13]
Men	15–50	[13]
Persons with spinal cord injury		
Intermittent catheter use	23–69	[14]
Sphincterotomy/condom catheter	57	[15]
Persons with kidney transplant		
First month posttransplant	23–24	[16, 17]
1 mo–1 y post-transplant	10–17	[16]
>1 y post-transplant	2–9	[16]
Persons with indwelling catheter use		
Short-term	3%–5%/day catheter	[18]
Long-term	100	[19]

Erişkinlerde asemptomatik bakteriüri

- Kadınlarda aynı mikroorganizma varlığını doğrulamak için ikinci idrar örneği alınmalıdır.
- Erkeklerde tek bir idrar örneği tanı koymak için yeterlidir.

Erişkinlerde asemptomatik bakteriüri

- Asemptomatik bakteriüri yaygındır.
- Birkaç istisna dışında tarama ve tedavi önerilmemektedir:
 - **Gebelik:** Erken ve düşük ağırlıklı bebek doğumu ile ilişkili
 - **Ürolojik girişimler:** (prostat biyopsisi, voiding)
 - Amaç bakteriyemiği önlemektir.
 - Bu nedenle tedaviye işlemden genellikle 12 saat önce başlanıp işlem sonrasında kesilmesi önerilmekte
 - Kateter takıldıysa çıkarılana kadar tedavinin devamı
 - **Böbrek nakli sonrası erken dönem:** Rejeksiyon ve greft disfonksiyonu ile ilişkili

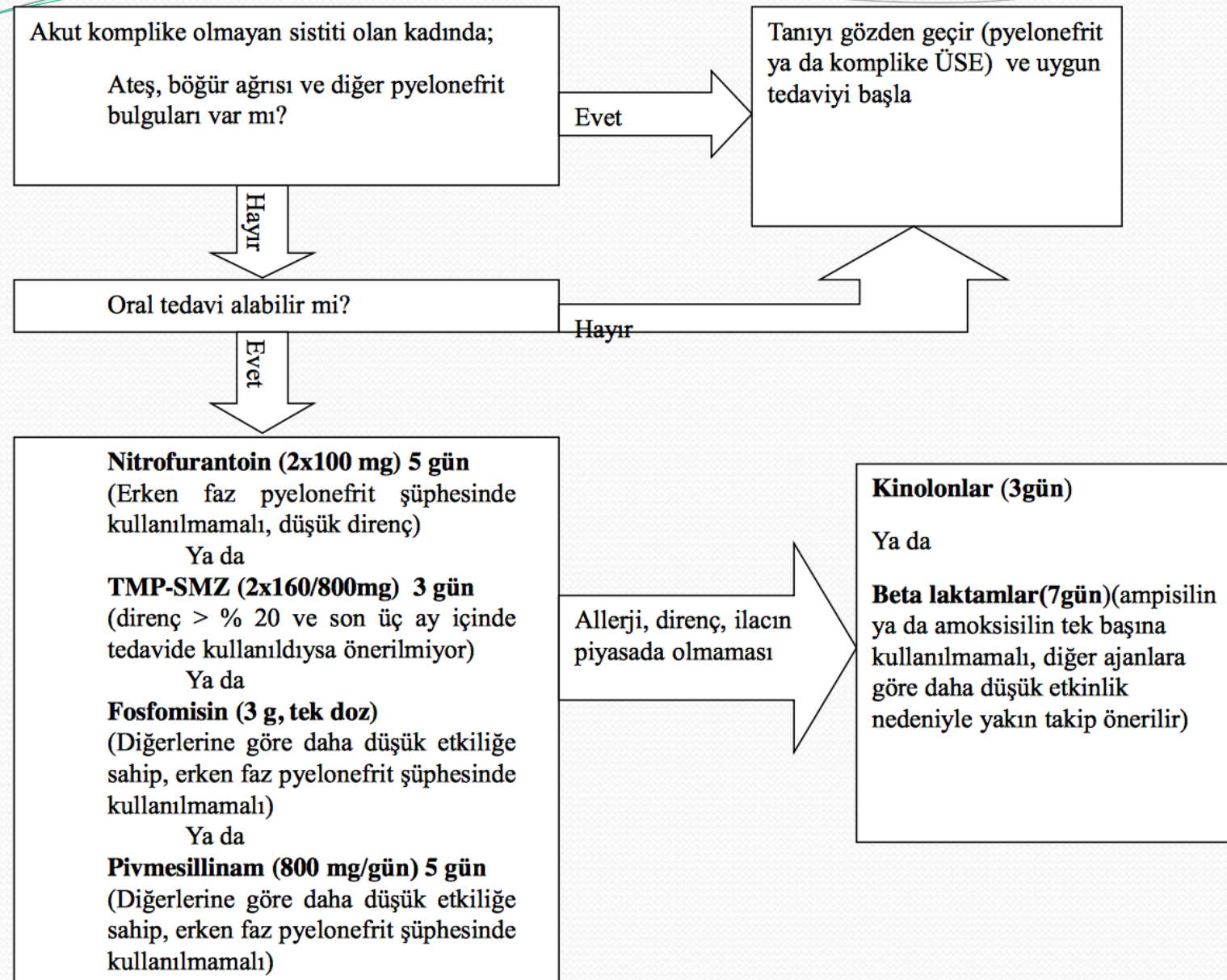
Antibiotics for asymptomatic bacteriuria and cystitis in pregnancy

Antibiotic	Dose	Duration	Notes
Nitrofurantoin	100 mg orally every 12 hours	Five to seven days	Does not achieve therapeutic levels in the kidneys so should not be used if pyelonephritis is suspected. Avoid use during the first trimester and at term if other options are available.
Amoxicillin	500 mg orally every 8 hours or 875 mg orally every 12 hours	Five to seven days	Resistance may limit its utility among gram-negative pathogens.
Amoxicillin-clavulanate	500 mg orally every 8 hours or 875 mg orally every 12 hours	Five to seven days	
Cephalexin	250 to 500 mg orally every 6 hours	Five to seven days	
Cefpodoxime	100 mg orally every 12 hours	Five to seven days	
Fosfomycin	3 g orally as single dose		Does not achieve therapeutic levels in the kidneys so should not be used if pyelonephritis is suspected.
Trimethoprim-sulfamethoxazole	800/160 mg (one double strength tablet) every 12 hours	Three days	Avoid during the first trimester and at term.

The durations listed in the table are based on data from studies conducted in both nonpregnant and pregnant women.

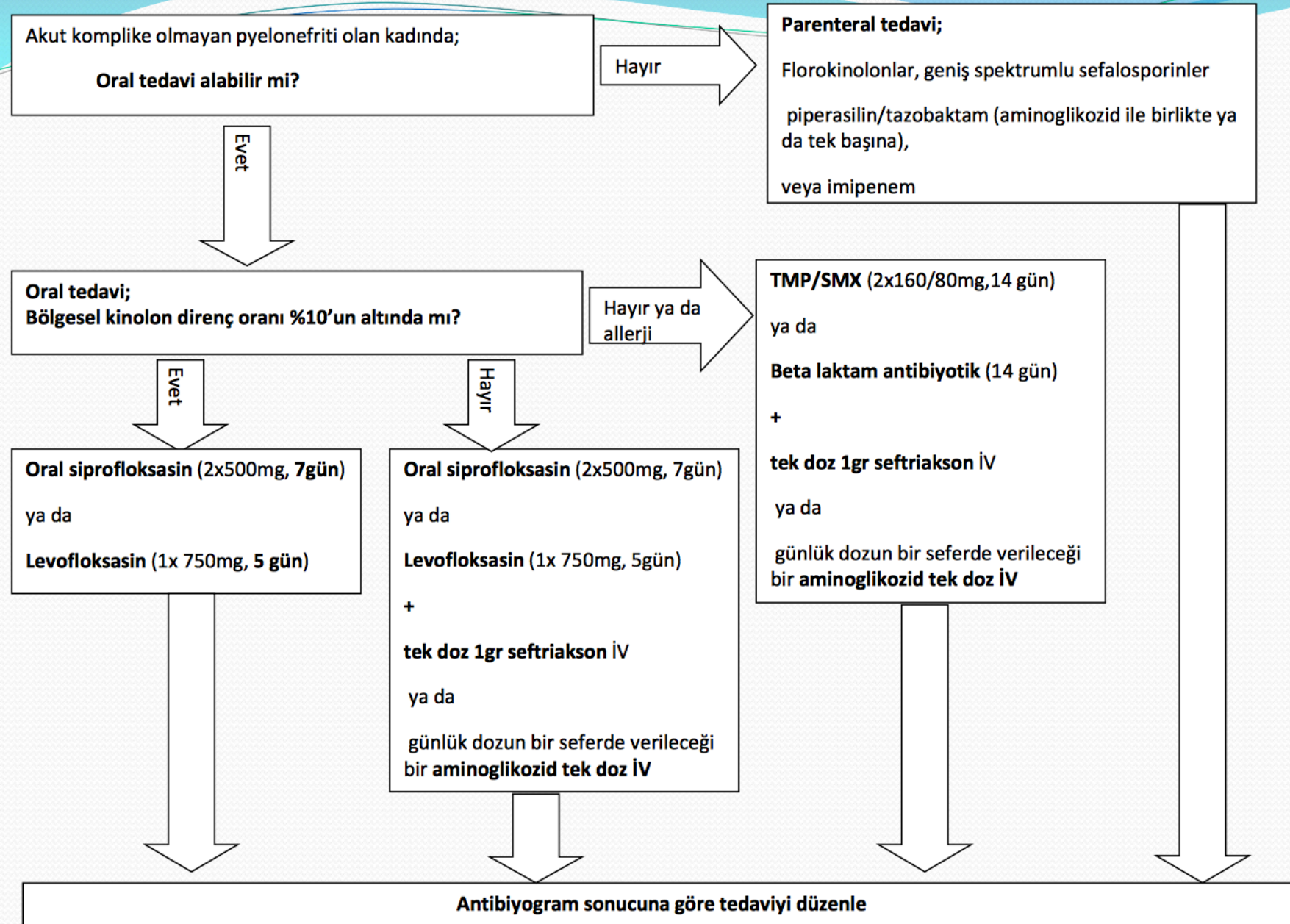
Akut komplike olmayan bakteriyel sistit

- Kültür şartı aranmaz
- Son çalışmalar 3 gün süreli tedavi ile mikroorganizmaların % 90'dan fazlasının eradike edildiğini göstermiştir.
- Artan antibiyotik direnci nedeniyle, birinci kuşak sefalosporinler ve amoksisilin gibi beta-laktam tedavilerin etkinliği azalmaktadır.



Kadınlarda akut komplike olmayan pyelonefrit tedavisi

- Ampirik tedavi başlanmalı ve kültür sonuçlarına göre düzenlenmelidir.
- Tedavinin 3.-4. günlerinde ateş devam ediyorsa komplikasyonlar açısından görüntüleme yapılmalıdır.



Komplike ÜSE

- Predispozan faktörlerin varlığı
 - üriner akımda obstrüksiyon (konjenital),
 - prostatik obstrüksiyon,
 - üriner taş varlığı,
 - Nörojen mesane
 - üriner sistemde yabancı madde varlığı (foley sonda, nefrostomi),
 - sistemik hastalıklar (DM))
 - Gebelik

Komplike ÜSE

- Multi-drug resisten gram-negatif bakterilerin artması nedeniyle tedavisi zorlaşmaktadır.
- Komplike sistitte
 - Gebeler
 - Yaşlılar
 - Diyabetikler
 - Diyafram kullanımı
 - ÜSE için yakın zamanda antibiyotik kullanımı
 - Genitoüriner sistemde fonksiyonel ya da anatomik anomali
 - Ürolojik girişim

durumlarında tedavi süresi 7 gün olmalıdır.

Komplike ÜSE

- Komplike olmayan pyelonefrit şemasına uygun olarak ampirik tedavi başlanır ve kültür sonuçlarına göre düzenlenir
- 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 yüksektir)..... nefrektomi*

Table 2. Treatment Regimens: Complicated Urinary Tract Infections (cUTIs)

Drug	Dosing	Warnings	Notes
Ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g (Zerbaxa 1.5 g)	1.5 g every 8 h given IV with infusion time of 1 h for duration of treatment of 7 days. Dose adjustments required for patients with estimated $\text{CrCl} \leq 50$ mL/min	Monitor for hypersensitivity in patients with reactions to other cephalosporins, penicillins, or beta-lactams. Most common adverse reactions include nausea, diarrhea, headache, and pyrexia	Effective for the treatment of cUTIs, including pyelonephritis, caused by the following gram-negative microorganisms: <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> species, <i>Proteus mirabilis</i> , and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ceftazidime 2 g and avibactam 0.5 g (Avycaz 2.5 g)	2.5 g every 8 h given IV with infusion time of 2 h for 7–14 days. Dose adjustments required for patients with estimated $\text{CrCl} \leq 50$ mL/min	Monitor for hypersensitivity in patients with reactions to other cephalosporins, penicillins, or beta-lactams. Most common reactions include vomiting, nausea, constipation, and anxiety	Effective for the treatment of cUTIs, including pyelonephritis, caused by <i>E coli</i> , <i>Klebsiella</i> species, <i>Citrobacter koseri</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Proteus</i> species, and <i>P aeruginosa</i>
Ciprofloxacin	Oral: 20–40 mg/kg/day in 2 divided doses every 12 h for 10–21 days (max: 1,500 mg daily) IV: 6–10 mg/kg/day every 8 h for 10–21 days (max: 400 mg dose)	U.S. boxed warning: Reports of tendon inflammation and/or rupture with quinolone antibiotics. Other adverse reactions include dizziness, insomnia, nervousness, somnolence, fever, rash, GI complaints, and AST/ALT increases	Dosing applies to cUTI or pyelonephritis. 30–40 mg/kg/day reserved for severe infections. Not drug of first choice in children

Fosfomycin	3 g every 2–3 days for 3 doses (male patients)	Multiple doses primarily investigated in male patients	Susceptible strains of bacteria include <i>E coli</i> and <i>Enterococcus faecalis</i> . Indication not approved by FDA
Levofloxacin	250 mg once daily for 10 days or 750 mg once daily for 5 days exacerbate myasthenia gravis; avoid use (weakness of respiratory muscles)	U.S. boxed warning: Reports of tendon inflammation (see ciprofloxacin). May	Local resistance patterns vary
TMP-SMZ	1 double-strength tablet every 12 h for 7–10 days	Counsel patients to take with 8 oz of water to prevent genitourinary adverse reactions including crystalluria	Duration of therapy increased to 14 days in pyelonephritis. Used for treatment of infections due to <i>E coli</i> , <i>Klebsiella</i> and <i>Enterobacter</i> species, <i>Morganella morganii</i> , <i>P mirabilis</i> , and <i>Proteus vulgaris</i> , but local resistance patterns vary
Nitrofurantoin	No dosage variation compared to uncomplicated infections. 50–100 mg/dose every 6 h for 7 days or at least 3 days after obtaining sterile urine	Potentially inappropriate for use in geriatric patients (Beers Criteria). Use with caution in patients with G6PD deficiency. Use is contraindicated if CrCl <60 mL/min	Used for treatment of infections due to <i>E coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , and <i>Enterococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , and <i>Enterobacter</i> species. Macrocrystalline form absorbed more slowly due to slower dissolution (causes less GI distress)

Rekürren ÜSE

■ Relaps tedavisi

- *Antibiyograma uygun tedavi en az 4 hafta*
- *Yapısal bir anomali (prostatit, taş) varsa antibiyoterapi + cerrahi*
- *Kronik süpresyon tedavisinde nitrofurantoin, TMP/SMX ya da fosfomisin (10 günde bir 3gr) kullanılabilir.*

■ Re-enfeksiyon tedavisi;

- *Re-enfeksiyonun nedeninin tespiti ve mümkünse ortadan kaldırılması ya da tedavisi*
- *Cinsel ilişki ile ilgisi ve atak sayısı sorgulanmalı*

Rekürren ÜSE

- Risk faktörleri
 - Son bir yılda spermisid kullanımı ya da yeni bir partner varlığı
 - 15 yaşından önce ÜSE geçirme öyküsü
 - Üriner inkontinans
 - Sistosel varlığı
 - Post miksiyonel rezidü
 - Vaginal kolonizasyon
- Relapsing sistit varlığında mutlaka ürolojik değerlendirme yapılmalıdır.

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

Böbrek nakli alıcılarında ÜSE

- ÜSE böbrek transplantasyonundan sonra en sık görülen enfeksiyonlardır.
- Böbrek nakli alıcılarının %25'inde transplant sonrası ilk bir yıl içinde ÜSE gelişir.
 - *Akut T hücresi aracılı rejeksiyon,*
 - *Bozulmuş allograft fonksiyonu,*
 - *Allograft kaybı ve*
 - *Sepsis ile sonuçlanabilir.*
- Bu nedenle özellikle ilk 3 aydaki enfeksiyonların erken tanısı ve tedavisi çok önemlidir.

Böbrek nakli alıcılarında ÜSE

■ Risk faktörleri

- Kadın cinsiyet
- İleri yaş
- Nakilden önce tekrarlayan ÜSE öyküsü
- Vezikoüreteral reflü
- Uzun süreli üretral kateterizasyon
- Üreteral stent yerleştirilmesi
- Kadavra böbrek nakli
- Polikistik böbrek hastalığı geçmişi
- Gecikmiş greft fonksiyonu

Böbrek nakli alıcılarında ÜSE

■ Asemptomatik bakteriüri

- *Ciprofloksasin 250 mg 2*1; amoksisilin 3*500 mg, nitrofurantoin 2*100 ile 5 gün süreli*

■ Basit sistit

- *Tüm hastalara kültür sonucu çıkana kadar ampirik oral antibiyotik başlanmalıdır.*
- *Ciprofloksasin 250 mg 2*1; levofloksasin 1*500 mg*
- *Enterokok şüphesi varsa amoksisilin 3*500 mg, nitrofurantoin 2*100.*

■ Komplike ÜSE

- *Gram neg ve pos bakterilere etkili bir ajan ile IV olarak tedavi edilmelidir.*
- *Ampirik tedavi Psodomonas ve enterokoklara etkili olmalıdır.*
- *Piperacilin tazobaktam 4*4.5 g; meropenem 3*1 g; vancomisin 15 mg/kg 2*1 ve sefepim 3*1 g ile 14-21 gün*

■ Rekürren ÜSE

- *14-21 gün tedavi edilmelidir.*

Kateter ilişkili ÜSE

- İdrar kateteri olan hastaların %3-10 'unda bakteriüri görülür ve bunların %10 -25'inde ÜSE gelişir.
- En yaygın semptom ateştir.
- Kateterizasyon süresi uzadıkça risk artmaktadır.
- Son 48 saat içinde kateteri çekilmiş bir hastada gözlenen ÜSE da kateter ilişkili ÜSE olarak değerlendirilmelidir.
- Akut komplike ÜSE gibi tedavi edilmelidir.
- Gereksiz kateterizasyondan kaçınılması, sterilizasyon kurallarına dikkat edilmesi ve mümkün olan en kısa sürede kateterin uzaklaştırılması önerilir.

Asemptomatik kandidüri

- Risk faktörleri düzeltilmelidir.
 - Antibiyotik kullanımı var ise antibiyotiğin kesilmesi,
 - hasta diabetik ise diabetin kontrol altına alınması,
 - kateter mevcutsa çıkarılması önerilir.
- Hasta nötropenikse invazif girişim yapılacaksa flukonazol kullanımı önerilir.



TEŞEKKÜR EDERİM...