

# İDRAR YOLU İNFEKSİYONLARI VE AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR  
tasbakan@yahoo.com

## ÖZET

Üriner sistem infeksiyonları, birinci basamak hekimlerinin en sık karşılaştığı infeksiyonlar arasındadır. Bu infeksiyonlara neden olan en önemli etken *Escherichia coli*'dir. Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antibiyotikler çeşitli olmakla birlikte artan direnç oranları nedeni ile özellikle ampirik tedavide antibiyotik seçerken çok dikkatli olunmalıdır. Her bölgede ve her hastanede farklı direnç paternleri olabileceği göz önünde tutulmalı ve her hekim mutlaka kendi bölgesindeki direnç durumlarına hakim olmalıdır. Ülkemiz verileri göz önüne alınacak olursa fosfomisin, nitrofurantoin ve 3.kuşak sefalosporinlerin özellikle alt üriner sistem infeksiyonlarında iyi seçenek oldukları görülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** *Escherichia coli*, fosfomisin, nitrofurantoin, üriner sistem infeksiyonları

## SUMMARY

### Urinary Tract Infections and Rational Use of Antibiotics

Urinary tract infections (UTI) are one of the most commonly seen infections among primary care physicians. *Escherichia coli* is the main pathogen that cause UTIs. Although there are several antibiotics which can be used for UTI treatment, selection of these antibiotics for empirical treatment must be done carefully because of high resistance levels. Every physician must know his/her local resistance levels and should keep in mind that different resistance patterns can be seen in every region or even in every hospital. Fosfomycin, nitrofurantoin and 3rd generation cephalosporins are good choices of drugs when we take into account our national data.

**Keywords:** *Escherichia coli*, fosfomycin, nitrofurantoin, urinary tract infection

Uygun şartlar sağlandığı takdirde birinci basamak hekimleri sağlık sorunlarının büyük çoğunluğunu çözebilmektedir. Bunun sonucunda da en sık reçete bu hekimler tarafından yazılmaktadır<sup>(6)</sup>. Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonları (TKÜSİ) da birinci basamak hekimleri tarafından sık reçete düzenlenen infeksiyonlar arasında olduğundan bu infeksiyonlarda akılcı antibiyotik kullanımının önemi bir kez daha artmaktadır.

Üriner sistem infeksiyonlarının tanısının semptomaya dayalı olarak koyulabilmesi, tedavi süresinin kısa olması gibi avantajları olmakla birlikte üriner sistem infeksiyon etkenleri arasında direnç oranlarının her geçen gün artması tedavi başarısızlıklarına neden olabilmektedir. Dirençli mikroorganizmalar ile gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılacak ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini bilmek ve ona göre en uygun antibiyotiği seç-

mek gereklidir.

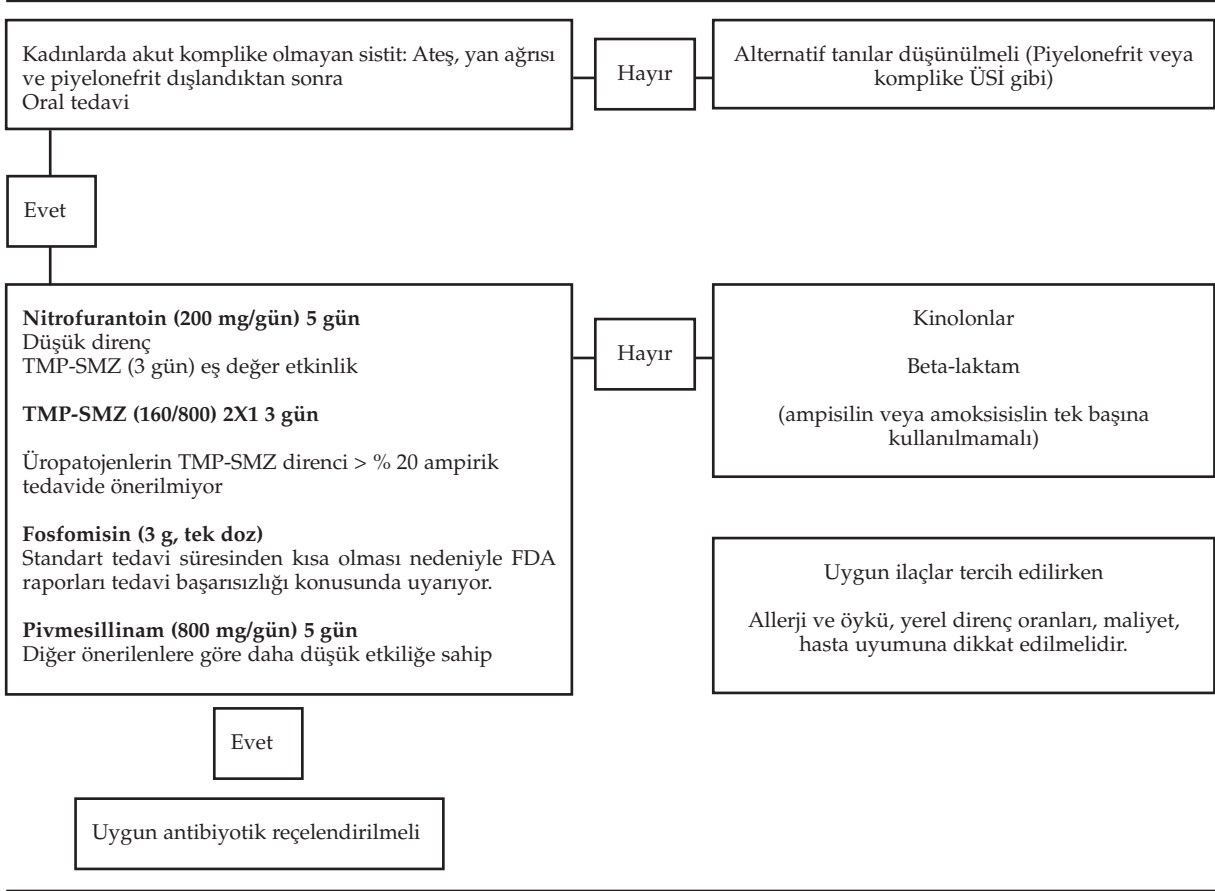
Üriner sistem infeksiyonları anatomik lokalizasyona göre alt ve üst üriner sistem infeksiyonları olarak ikiye ayrılmaktadır. Klinik olarak sıralaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Üriner sistem infeksiyonlarının (ÜSİ) klinik olarak sınıflaması.

- Kadınlarda basit sistit
- Kadınlarda akut piyelonefrit
- Komplike üriner sistem infeksiyonu
- Erkeklerde ÜSİ
- Sonda ve diğer komplike edici faktörlerle ilişkili ÜSİ
- Tekrarlayan ÜSİ
- Relaps
- Reinfeksiyon
- Asemptomatik bakteriüri

Toplum kaynaklı alt üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde en sık tercih edilen antibiyotikler kinolonlar, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar,

**Tablo 2.** Akut komplike olmayan sistit tedavisinde uygun antibiyotik seçimi (Kaynak 5'ten alınmıştır).



trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), nitrofurantoin, fosfomisin, ikinci ve üçüncü kuşak oral sefalosporinlerdir<sup>(1,4)</sup>. Ancak bir antibiyotiğe karşı direnç oranı % 20'yi geçtiği zaman o antibiyotik ampirik olarak kullanılmamalıdır. Ampirik tedavide kullanacağımız antibiyotikleri seçerken ülkemizde hatta bölgemizde direnç oranlarını iyi bilmemiz gereklidir.

Üriner sistem infeksiyonu etkenleri arasında en sık karşılaşılanlar *Escherichia coli* başta olmak üzere *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp.*, diğer Gram negatif bakteriler, *Staphylococcus saprophyticus* ve enterokoklardır. Bu etkenlerin direnç oranlarının artışı ile ilgili gerek ülkemizde gerekse dünyada çok sayıda veri bulunmaktadır. Ancak çalışmaların büyük çoğunluğunun poliklinik veya laboratuvara başvuran hasta sonuçlarının değerlendirmesi olduğu için toplum kaynaklı infeksiyonları tam olarak değerlendiren geniş sürveyans çalışmaları yapılmalıdır.

Ülkemizde 1997-2007 yılları arasında yayınlanan üriner sistem infeksiyonu etkeni *E.coli* suşlarındaki direnç oranlarını değerlendirdiğimiz çalışmada, polikliniklere başvuran hastalarda TMP-SMZ amoksisilin/ klavulanat ve kinolon direnç oranları sırasıyla % 47.1, % 31.5 ve % 20.1 bulunmuştur. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) salgılama oranı ise % 12.4'tür<sup>(12)</sup>. Bu konuda yapılmış daha geniş bir çalışmada ise yine poliklinik hastalarında TMP-SMZ, amoksisilin/ klavulanat ve kinolon direnç oranları sırasıyla % 49.03, % 34.57 ve % 21.17; GSBL oranı ise % 15.2 olarak bildirilmiştir<sup>(2)</sup>. Bu geniş derlemelerin sonucuna göre TKÜSİ ampirik tedavisinde bu antibiyotiklerin kullanılması çok uygun değildir. Bunların yerine direnç oranları daha düşük olan fosfomisin, nitrofurantoin ve 3. kuşak sefalosporinlerin özellikle alt üriner sistem infeksiyonlarında iyi seçenek oldukları görülmektedir.

2010 yılında yayınlanan komplike olmayan

piyelonefrit ve sistit rehberinde önerilen antibiyotik ve dozları Tablo 2'de özetlenmiştir<sup>(6)</sup>.

Fosfomisin *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces viridochromogenes* ve *Streptomyces wedmorensis*'in fermentasyon ürünü olup fosfoenolpirüvat analogudur. Ülkemizde uzun yıllardan beri kullanılmakla birlikte direnç oranları oldukça düşüktür. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda direnç oranları % 0-15 arasında değişmektedir<sup>(9)</sup>. Ancak tek dozluk uygulamada tedavi süresinin kısa olmasından dolayı başarısızlıkla karşılaşma riski olduğundan gün aşırı üç doz uygulaması tercih edilebilir<sup>(7,10)</sup>. Özellikle GSBL salgılayan *E.coli* suşları ile gelişen alt üriner sistem infeksiyonlarında yaptığımız çalışmada klinik ve mikrobiyolojik başarı oranı sırasıyla % 94.3 ve % 78.5 bulunmuştur<sup>(7)</sup>. Gebelerde fosfomisin etkinliğinin amoksisilin/klavulanat ve sefuroksim aksetil ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, klinik ve mikrobiyolojik açıdan benzer etkinlikte olduğu ve fosfomisinin ÜSİ tercih edilebilecek ilaçlar arasında bulunması gerektiği bildirilmiştir<sup>(13)</sup>.

Fosfomisin düşük direnç oranlarının yanı sıra kullanım kolaylığı, toksisite ve yan etkilerinin az olması, gebelerde kullanılabilmesi, farmakokinetik özellikleri, maliyet-biyoyararlılık oranının avantajlı olması ve idrarda yüksek konsantrasyonlarda uzun süre bulunabilmesi gibi özelliklerinden dolayı TKÜSİ'de tercih edilebilecek ilaçlardandır<sup>(3)</sup>.

Nitrofurantoin ise idrar yolları için spesifik eski bir antibakteriyel maddedir. Düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik, bunun üzerindeki konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterir. Plazma proteinlerine % 60 oranında bağlanan nitrofurantoin oral yoldan verildiğinde hızla absorbe olur. Karaciğerde metabolize olur ve verilen dozun % 30-50'si süratle idrar ile atılır<sup>(8)</sup>. Oldukça düşük maliyete sahip olan nitrofurantoin 50-100 mg'lık 2-4 dozda kullanılmaktadır. Sistitte beş günlük nitrofurantoin tedavisi ile genellikle iyi başarı sağlanmaktadır<sup>(14)</sup>. Alt üriner sistem infeksiyonu olan ve GSBL üreten *E.coli* suşları ile infekte 75 hastayı kapsayan bir çalışmamızda klinik ve mikrobiyolojik başarı oranı % 69 ve % 68 bulunmuş iki hastada reenfeksiyon bir hastada ise relaps görülmüştür<sup>(11)</sup>.

Sonuç olarak toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında bölgesel direnç verileri göz önüne alınarak; direnç oranları düşük, hasta uyumunun yüksek olduğu, maliyet etkin tedaviler tercih edilmelidir.

### **Komplike olmayan sistit tedavisinde öneriler antibiyotikler ve kanıt düzeyleri (kaynak 5'ten alınmıştır).**

Komplike olmayan ÜSİ nitrofurantoin tedavisi uygun bir seçenektir. Düşük direnç oranları ve düşük kollateral hasar oluşturması ve üç günlük TMP-SMZ eş değer etkinliğinin olması nedeniyle A-1 düzeyinde önerilmiştir.

TMP-SMZ tedavisi uygun bir seçenek olmakla birlikte üropatojenler açısından direnç oranları % 20'den az ise veya izole edilen patojen duyarlı ise önerilmekle birlikte direnç oranları yüksek ise önerilmemektedir (A-1). Bazı ülkelerde trimetoprim, TMP-SMZ'e eşdeğer olduğu gösterilmiştir (A-3).

Fosfomisin tek doz kullanımı uygun bir tedavi seçeneğidir. Ancak etkinlik açısından kısa süreli tedavi rejimleri ile kıyaslandığında daha düşük etkinlik saptanmıştır (A-1).

Pivmesillinam 3-7 gün süre ile uygulanması önerilmekle birlikte ülkemizde bulunmamaktadır.

Kinolonların üç günlük dozları oldukça etkin olmakla birlikte yüksek kollateral hasar ve diğer hastalıklar açısından rezerv olarak saklanması gerektiğinden alternatif tedavi olarak düşünülmelidir (A-3).

Beta-laktam antibiyotiklerden amoksisilin/klavulanat, sefdinir, sefaklor ve sefpodoksim/proksetil 3-7 gün süre ile diğer önerilen ilaçlar kullanılmadığı durumlarda önerilir (B-1). Beta laktamlar ilk basamak tercih edilecek ilaçlara göre genel olarak düşük etkinlik ve daha fazla yan etkiye sahip ilaçlardır.

Amoksisilin ve ampisilin ampirik tedavide düşük etkinlik ve yüksek direnç oranları nedeniyle tek başına kullanılmamalıdır (A-3).

### **KAYNAKLAR**

1. Arman D, Ağalar C, Dizbay M ve ark. Birinci basamak sağlık merkezlerinde toplum kökenli alt

- üriner sistem enfeksiyonları: etkenler ve antimikrobiyal duyarlılıkları, *J Infect Microb Antimicrob* 2012;1:10.
2. Aykan SB, Ciftci IH. Antibiotic resistance patterns of Escherichia coli strains isolated from urine cultures in Turkey: a meta-analysis, *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4):603-18.  
<http://dx.doi.org/10.5578/mb.6383>
  3. Baylan O. Fosfomycin: past, present and future, *Mikrobiyol Bul* 2010;44(2):311-21.
  4. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, Caron F; Bacyst Study Group. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series, *BMC Infect Dis* 2014;11;14:137.
  5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases, *Clin Infect Dis* 2011;1;52(5):e103-20.
  6. Kadioğlu M, Yarış F, Yarış E, Kalyoncu İN. Birinci basamakta sık karşılaşılan enfeksiyonlara akılcı tedavi yaklaşımı, *STED* 2003;12(1):23.
  7. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli -related lower urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):62-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.039>
  8. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan MI, Sipahi OR, Çilli F, Ulusoy S. Nitrofurantoinin idrar kültürlerinden soyutlanan Escherichia coli suşlarına in vitro etkinliği, *İnfeksiyon Derg (Turkish Journal of Infection)* 2007;21(4):197-200.
  9. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan MI, Sipahi OR, Çilli F, Tünger A. Is there a rise in resistance rates to fosfomycin and other commonly used antibiotics in Escherichia coli-mediated urinary tract infections? a perspective for 2004-2011, *Turk J Med Sci* 2013;43(4):537-41.  
<http://dx.doi.org/10.3906/sag-1210-75>
  10. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H et al. Carbapenem versus fosfomycin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli-related complicated lower urinary tract infection, *J Chemother* 2010;22(5):355-7.  
<http://dx.doi.org/10.1179/joc.2010.22.5.355>
  11. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Escherichia coli-related lower urinary tract infection, *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(6):554-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.08.003>
  12. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analysis of the resistance patterns of Escherichia coli strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007, *Turk J Med Sci* 2011;41(3):557-64.
  13. Usta TA, Dogan O, Ates U, Yucel B, Onar Z, Kaya E. Comparison of single-dose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy, *Int J Gynaecol Obstet* 2011;114(3):229-33.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.03.014>
  14. Willems CS, van den Broek D'Obrenan J, Numans ME, Verheij TJ, van der Velden AW. Cystitis: antibiotic prescribing, consultation, attitudes and opinions, *Fam Pract* 2014;31(2):149-55.  
<http://dx.doi.org/10.1093/fampra/cmt077>