

Kadınlarda Komplike Olmayan Tekrarlayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonları

Cenk GÜRBÜZ¹, Tuncay TAŞ²

¹ Beykoz Üniversitesi Medivia Hastanesi Üroloji Kliniği

² Nişantaşı Üniversitesi, İstanbul Cerrahi Hastanesi Üroloji Kliniği

Özet

Kadınlarda rekürren idrar yolu enfeksiyonu sık görülen, hayat kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Yönetimi konusunda tam anlamıyla bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, konservatif önlemler, antibiyotik tedavisi ve profilaksisi önerilmektedir.

Bu derlemede kadınlarda alt üriner sistem komplike olmayan enfeksiyonlarına yaklaşım kılavuzlar (Amerikan Üroloji Cemiyeti, Kanada Üroloji Cemiyeti, Fonksiyonel Üroloji Cemiyeti Kılavuzları) eşliğinde değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Rekürren idrar yolu enfeksiyon, komplike olmayan, kadın.

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) kadın cinsiyette her yaş ve etnik grupta sosyoekonomik seviyeden bağımsız olarak sık tekrar etme eğilimi olan bir durumdur (1). Prevelans ve insidans tanımlama farklılıklarına göre değişmekle beraber, kadınların % 60' ında yaşamları boyunca en az bir kez semptomatik akut bakteriel sistit gelişeceği bildirilmiştir (2). Başvuru anında kadınların % 20-40 kadar kısmında daha önce bir atak geçirdiği ve % 25-50 lik kısmın ise ilave atak geçireceği raporlanmıştır (3, 4). Tanı ve tedavi için ekonomik maliyet 2 milyon Amerikan Dolarına yaklaşmaktadır (5). İYE sonrası aynı mikroorganizma nedeniyle (relaps) ya da tamamen farklı bir etken nedeniyle re-enfeksiyon ge-

leşebilmektedir. Nedeni her ne olursa olsun rekürren İYE (RİYE): en az iki haftalık bir iyileşme döneminin ardından 6 ay içinde iki kez ya da bir sene içinde 3 kez enfeksiyon geçirilmesi olarak tanımlanır.

Bu derlemede kadınlarda alt üriner sistem komplike olmayan enfeksiyonlarına yaklaşım kılavuzlar (Amerikan Üroloji Cemiyeti, Kanada Üroloji Cemiyeti, Fonksiyonel Üroloji Cemiyeti Kılavuzları) eşliğinde değerlendirilmiştir.

Tanımlamalar

Bakteriyel enfeksiyona üriner sistem üretelyumun inflamatuvar yanıtı, İYE olarak tanımlanmıştır. Mikrobiyolojik tanımda semptomatik hastalarda idrarın

mililitresinde 100 000 koloniform ünite (CFU/mL) mikroorganizma mevcut ise İYE olarak tanımlanır (6). Komplike olmayan, komplike, mesane drenaj kateteri olan ve sık tekrarlayan İYE olarak klinik sınıflama yapılmaktadır.

Komplike olmayan İYE; yapısal ve nörolojik olarak normal bir üriner sisteme sahip ve genellikle genç, sağlıklı, gebe olmayan kadınlarda gelişen enfeksiyondur (7).

Bu derlemede idrar yolu enfeksiyon tanımı idrar kültür ile kanıtlanmış bakteriel sistit ve ilintili semptomlar olarak esas alınmıştır (8, 9). Ek özel semptomu olanlar dışlanmıştır. Kanıta dayalı tanımlamada akut ortaya çıkan semptomlar ve idrarda bakteri varlığı bu tanıma desteklemektedir. Semptom olmaksızın olan bakteriyüri ise Asemptomatik Bakteriüri olarak adlandırılmıştır.

Semptomlar

Klinik değerlendirmede tipik bulgular; akut ortaya çıkan disuri, sık idrar, aciliyet hissi, yeni başlayan idrar inkontinansı ya da var olan inkontinansın kötüleşmesi görülmektedir. Disuri varlığı semptomların santralini oluşturmada diğerleri ise değişik şiddetlerde olabilmektedir. Vajinal akıntı olmadan var olan idrarda yanma oldukça spesifik olup % 90 ın üzerinde doğruluğu vardır (10, 11).

Değerlendirme

1- Klinisyen tam anamnez almalı ve tam genital inceleme yapmalıdır. **(Klinik Pratik)**

2- Bir önceki İYE atakları ile ilintili pozitif idrar kültürü dökümante edilmelidir. **(Klinik Pratik)**

3- İdrar kültürü kontaminasyon olarak rapor edilirse kültür tekrarı yapılmalıdır. **(Klinik Pratik)**

4-Sistoskopi ve ya üst üriner sistem radyolojik değerlendirmesi indeks hastada rutin olarak yapılmamalıdır. **(Uzman Görüşü)**

Rekürren idrar yolu enfeksiyonu (RİYE) hikayesi olan hastalarda özellikle sıkışma, yanma, hematuri, pnomotüri ya da fekaluri varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır. Enfeksiyonlar arasında olan basal genitoüriner semptomlarda oldukça açıklayıcı olabilir. Daha önce uygulanan antibiyotikler, pozitif idrar kültürleri dökümante edilmelidir. Komplike idrar yolu enfeksiyonu yapacak

faktörler dışlanmalıdır. Anatomik ve fonksiyonel ürolojik anomaliler için tam abdominal fizik muayeneye ile beraber vajinal atrofi ve pelvik organ prolapsı varlığı için pelvik inceleme yapılmalıdır.

5- Klinisyen idrar analizini, idrar kültürü ve sensitivitesini tedavi başlangıç öncesinde yaptırmalıdır. **(Orta derecede tavsiye, Derece C)**

6- Klinisyen, idrar kültür sonucu beklenirken akut epizod döneminde tedaviye başlamayı önerebilir. **(Orta derecede tavsiye, Derece C)**

Akut epizodlar sırasında idrar kültürü alınması ve tedavi modalite yönetilmesi bir avantaj olarak görülmektedir. Bununla beraber dökümante edilmiş idrar kültürünün tedaviye direkt etkisini ölçen bir çalışma şimdiye kadar dizayn edilmemiştir. İdrar analizinde bol epitel varlığı kolonizasyonu işaret eder (12). Bu durumlarda kateter ile örnek alınması idrar kültür pozitifliğinin doğruluğunu arttıracaktır (13, 14).

Panel, dipstick ile elde edilen bulguların sensitivite ve spesifitesinin düşük olmasından dolayı, dipstick kullanılmasını önermemektedir.

Asemptomatik Bakteriüri (ASB)

7- Klinisyen, rekürren İYE hikayesi olan ancak asemptomatik olan hastada idrar analiz ve idrar kültürü rutin takibini yapmamalıdır. **(Orta derecede tavsiye, Derece C)**

8- Klinisyen ASB tedavisini yapmamalıdır. **(Güçlü derecede tavsiye, Derece B)**

Hamilelik ve üriner sistem cerrahi girişim yapılması planlanan ASB olan grup tedaviden fayda görebilir. Bununla beraber uzun süre bakım gerektiren, diabetes mellitus olan ASB grubu antibiyoterapi ya da ilave değerlendirmeden fayda görmezler.

Antibiyotik Tedavisi

9- Klinisyen ilk basamak tedavide lokal antibiograma göre nitrofurantoin, trimetoprim-sulfametoksazole [TMP-SMX], fosfomicin kullanmalıdır. **(Güçlü derecede tavsiye, Derece B)**

10- Klinisyen antibiyoterapi süresi kısa tutulmalıdır. Genel olarak yedi günden uzun olmamalıdır. **(Orta derecede tavsiye, Derece B)**

11- Klinisyen RIYE de oral antibiyotik direnci saptadığında idrar kültür sonucuna göre uygun parenteral antibiyoterapi verebilir. Süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalı ve yedi günü geçmemelidir. **(Orta derecede tavsiye, Derece B)**

Kılavuzlarda bakteri eradikasyonu ve klinik başarı (semptomsuzluk) eldesi için birincil tedavi seçenekleri ile ikincil tedavi seçenekleri arasında fark bildirilmemiştir. Ancak kolleteral hasar ve bakteri direnci gelişim riski antibiyoterapi seçimi için anahtar faktördür (15).

İdeal antibiyotik kullanım süresi için yüksek kalitede çalışma sayısı eksiktir. İki adet sistematik gözden geçirmede tek doz antibiyotik kullanımına bakteriyolojik direncin kısa (3-6 gün) veya uzun (7-14 gün) antibiyoterapiden daha fazla olduğu rapor edilmiştir.

Antibiyotik Profilaksi

12- Risk ve yararlar tartışıldıktan sonra klinisyen RIYE olan hastalarda gelecekte olabilecek İYE ataklarını azaltmak için profilaktik antibiyoterapi reçete edebilir. **(Orta derecede tavsiye, Derece B)**

Profilaksi klinik çalışmaları sürekli antibiyotik kullanımının pozitif etkilerini göstermektedir. Oluşabilecek orta ve şiddetli yan etkiler konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Koruma ya da İYE azaltması antibiyotiğin aktif alımı süreci boyunca olmaktadır. Profilaksinin bırakılması ardına plasebo ile eşit RIYE oranları olmaktadır.

Yan Etkiler

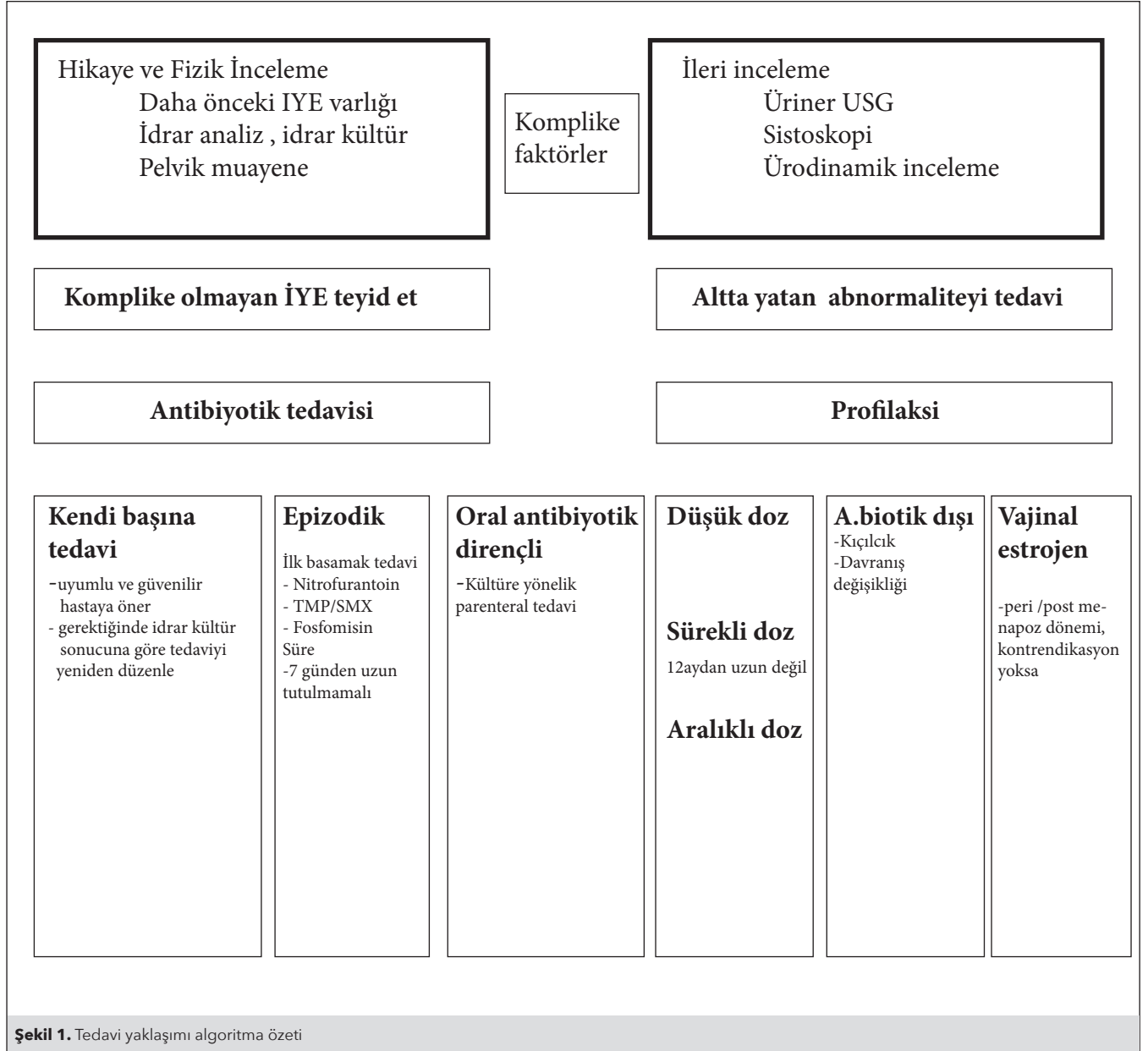
Bütün antibiyotiklerin potansiyel yan etkileri vardır. Kadınların tüm yaş grubu içerisinde en sık kullanılan profilaksi Nitrofrantoin ile yapılmaktadır. Ciddi yan etki olarak pulmoner ve hepatik toksisite açısından potansiyel risk taşımaktadır (16, 17). Bu oran 0.001% ve 0.0003% olarak bildirilmiştir (18). Deri döküntüsü, gastrointestinal semptomlar TMP SMX ve Fosfomisin kullanımında görülebilmektedir (19).

Doz ve Uygulama süresi

Sıklıkla kullanılan ajanlar; TMP, TMP-SMX, nitrofrantoin ve cephalexin günlük olarak kullanılmaktadır. Fosfomisin ise 10 gün arayla tek doz olarak kullanılabilir. Profilaksi süresi literatürde 6-12 ay olarak değişmektedir. Klinik pratikte kullanım süresi değişken olup 3-12 aya kadar uzayabilmektedir. Bazı kadınlar post koital profilakside kalmaktadır. Seksüel ilişki ardına tetiklenen İYE tespit edilen grupta postkoital ya da planlı pre koital kullanım etkili ve güvenli bir yöntemdir. Aralıklı profilaksi uygulaması da yan etkileri azaltma açısından önerilebilmektedir.

Tablo 1. Antibiyotik uygulamaları

Devamlı profilaksi	
TMP 100 mg	Günde 1
TMP-SMX 40 mg/200 mg	Günde 1, haftada 2
Nitrofurantoin 50 mg, 100 mg	Günde 1
Cephalexin 125 mg, 250 mg	Günde 1
Fosfomycin 3 gm	Her 10 günde 1 kez
Aralıklı Profilaksi	
TMP-SMX 40 mg/200 mg, 80 mg/400 mg	
Nitrofurantoin 50e100 mg	
Cephalexin 250 mg	



Antibiyotik dışı profilaksi

13- Klinisyen Kızılçık (cranberry) kullanımını önerebilir.
(Durumsal Öneri- Derece C)

RIYE insidansını azaltmak için rutin olarak kızılçık ürünleri (meyve suyu, tabletler veya kapsüller) popüler bir tedavi alternatifi olmasına rağmen etkinliği tartışmalıdır. İçeriğindeki proanthocyanidins (PACs), bakterinin üretilmesine adezyonunu engellemektedir.

Diğer alternatifler ise; D-mannozmethenamine, intravesikal hyaluronic acid/ chondroitin, biofeedback, and immunoaktif terapi olarak kullanılmıştır. Panel ise bu alternatiflerle ilintili yeterli kanıt olmadığını belirtmiştir.

Takip

15- Antibiyoterapi ardına semptom devamlılığında klinisyen idrar kültürünü tekrar etmelidir. **(Uzman Görüşü)**

Semptomlar düzelmiş ise yeniden idrar kültürü yapılmaması tavsiye edilmektedir. Çok hızlı rekürrens olan (özellikle aynı mikroorganizma ile) hastalarda, klinisyen tedaviyi durdurma ve başlatmayı düşünmeli, daha ileri ürolojik değerlendirme yapmalıdır. İlave olarak, tekrarlayan *Proteus Mirabilis* saptanırsa strüvit taş varlığı araştırılmalıdır.

16- Östrojen

Tekrarlayan İYE için, peri ya da post menopozal kadın hastada eğer kontrendikasyon yoksa, klinisyen topikal östrojen önerebilir (**Orta derecede tavsiye, Derece B**)

Oral östrojen tedavisinde olan hastalarda vajinal östrojen tedaviye eklenmelidir. Sistemik östrojenin RIYE tedavisinde yeri tanımlanmamıştır.

Gelecekte ne var

Antibiyotik direncinin artmasından dolayı süratle tedbir alınması gerekmektedir. Antibiyotik dışı tedavilerle ilgili randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Aşılama ile ilgili halen halen potansiyelliğini konurmaktadır. Enjeksiyonla veya vajinal supozituar ile verilen ısı ile öldürülmüş üropatojenik suşların kombinasyonlarından yapılan tüm hücre aşılardan bugüne kadar sadece kısmi bir başarıya sahip olmuştur ve koruyucu etkinin birkaç hafta içinde azaldığı görülmektedir.

Prevention of Lower Urinary Tract Symptoms (PLUS) Research Consortium deklarasyonuna göre RIYE de antibiyotik dışında diğer faktörleri gözönünde bulundurmak sosyo ekonomik faktörler ve konakçı ile ilgili düzeltilebilecek durumlara odaklanmak gerekmektedir.

RİYE'li kadınlarda idrar tahlili, idrar kültürü tedavi stratejisi için önemlidir. Komplike olduğu düşünülen ya da çok kısa sürede relaps yada rekürrens olan hastalarda; radyolojik teknikler ve olası anatomik veya fonksiyonel idrar yolu anormalliklerini değerlendirmek için ileri tetkikler planlanmalıdır. RİYE tedavisinde antimikrobiyal tedavi ile başlasa da, antibiyotik dışı tedavi alternatif stratejileri mevcuttur. Sürekli antibiyotik profilaksisi, postkoital profilaksi ve kendi kendine tedavi başlama bazı hastalarda RİYE sayısını azaltmak için

uygun maliyetli tedavi stratejileridir. Antibiyotik direnci konusunda klinisyen kar zarar hesabını mutlaka göz önünde bulundurmalıdır.

Kaynaklar

1. Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S, Zingg D, Naber KB. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018; 18: 107-117.
2. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28: 1-13.
3. Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr* 2016; 4. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012.
4. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in nonpregnant women. *BMJ* 2013; 346: f3140.
5. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A: 5S-13S.
6. Sobel JD KD. Urinary tract infection. In: Mandell GL BJ, Dolin R editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 662-90.
7. Mamikoğlu L, İnan D. İdrar yolu enfeksiyonları. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde*. Üçüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 1487-99.
8. Finucane TE. "Urinary tract infection" requiem for a heavyweight. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 1650-1655.
9. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011; 5: 316-322.
10. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infections. *N Engl J Med* 2012; 366: 1028-1037.
11. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002; 287: 2701-2710.
12. Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract* 1988; 38: 363-365.
13. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 813-816.
14. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 871-876.
15. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 103-20.
16. Sherigar JM, Fazio R, Zuang M et al: Autoimmune hepatitis induced by nitrofurantoin. The importance of the autoantibodies for an early diagnosis of immune disease. *Clin Pract* 2012; 2:e83.

17. Linnebur SA, Parnes BL. Pulmonary and hepatic toxicity due to nitrofurantoin and fluconazole treatment. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 612-616.
18. D'Arcy PF. Nitrofurantoin. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19: 540-547.
19. Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse events associated with fosfomycin use: review of the literature and analysis of the FDA adverse event reporting system database. *Infect Dis Ther* 2015; 4: 433-458.