

Üriner Sistem Enfeksiyonları:

Bakteriyel Virölans Faktörlerinden
Sosyokültürel Belirleyicilere
Yirmi Yıllık Gelişmeler Işığında
Bütüncül Bir Değerlendirme

Yazar:

Dr. Öğr. Üyesi Hülya Arık



BİDGE Yayınları

Üriner Sistem Enfeksiyonları: Bakteriyel Virölans Faktörlerinden
Sosyokültürel Belirleyicilere Yirmi Yıllık Gelişmeler Işığında
Bütüncül Bir Değerlendirme

Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Hülya Arık

ISBN: 978-625-8821-77-2

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 10.08.2026

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Bu kitap, 2003 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamlanan bir uzmanlık tezinin, aradan geçen yirmi yılı aşkın sürenin bilimsel birikimi ışığında yeniden okunması girişiminden doğdu. Söz konusu tez çalışmasında, idrar kültüründe *Escherichia coli* üreyen altmış kadın hastanın izolatları bir virülans belirteç paneliyle incelenmiş; eş zamanlı olarak hastaların eğitim düzeyi, gelir durumu, hijyen alışkanlıkları ve kronik hastalık öyküsü yapılandırılmış bir anketle değerlendirilmişti. O dönemde bu ikili tasarım, mikrobiyoloji laboratuvarının alışıldık sınırlarının biraz dışına taşan bir tercihti. Bakterinin ne yaptığı kadar, o bakteriyle karşılaşan kadının hangi koşullarda yaşadığının da sorulması gerektiği düşüncesi, tezin çıkış noktasıydı.

Aradan geçen sürede alan köklü biçimde değişti. 2003'te fenotipik yöntemlerle, agar plaklarında ve hemaglutinasyon lamalarında aranan özellikler; bugün tüm genom dizileme, transkriptomik ve konfokal mikroskopi ile moleküler düzeyde çözümlenebiliyor. Hücre içi bakteri toplulukları kavramı, tez yazıldığı sırada henüz literatüre yeni girmişti. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten suşların toplum kaynaklı enfeksiyonlarda bu ölçüde yaygınlaşacağı, o yıllarda öngörülemezdi. Buna karşılık, tezin sosyokültürel bulguları şaşırtıcı bir dirençle ayakta kaldı: Yirmi yıl sonra yayımlanan, yüz binlerce kadını kapsayan kohortlar, altmış hastalık bir seride sezilen ilişkiyi büyük ölçekte doğruladı.

Kitabın amacı yalnızca bir tez çalışmasını güncellemek değildir. Üriner sistem enfeksiyonlarının, patojen ile konağın buluştuğu ancak sonucun büyük ölçüde bu buluşmanın gerçekleştiği toplumsal bağlam tarafından belirlendiği bir hastalık grubu olduğunu göstermeyi hedefliyor. Bu nedenle metin, moleküler patogeneze bölümleriyle halk sağlığı bölümlerini aynı çatı altında tutmaya çalışıyor. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlık öğrencileri, üroloji ve kadın hastalıkları alanında çalışan hekimler, enfeksiyon kontrol hemşireleri ve halk sağlığı uzmanları için okunabilir bir başvuru kaynağı olması amaçlanmıştır.

Kitabın hazırlanmasında beni yüreklendiren bölüm arkadaşlarıma ve öğrencilerime teşekkür ederim. Eksikler bana aittir.

Dr. Hülya ARIK¹
Lefkoşa, 2026

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Lefkoşa, Kıbrıs ORCID: 0009-0009-0085-7470

KISALTMALAR

Kısaltma Açılım

AMR Antimikrobiyal direnç

ASB Aseptomatik bakteriüri

CFU Koloni oluşturan birim (colony forming unit)

CNF1 Sitotoksik nekrotizan faktör 1

DSÖ Dünya Sağlık Örgütü

EAU Avrupa Üroloji Derneği

GSBL Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

HlyA Alfa-hemolizin

IBC Hücre içi bakteri topluluğu (intracellular bacterial community)

IDSÄ Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

MDR Çok ilaca dirençli (multidrug-resistant)

MİK Minimum inhibitör konsantrasyon

MRHA Manozā dirençli hemaglutinasyon

MSHA Manozā duyarlı hemaglutinasyon

PAI Patojenite adası (pathogenicity island)

QIR Sessiz hücre içi rezervuar (quiescent intracellular reservoir)

ST131 Sekans tipi 131

TMP-SMX Trimetoprim-sülfametoksazol

ÜSE Üriner sistem enfeksiyonu

UPEC Üropatojenik *Escherichia coli*

VUR Vezikoüreteral reflü

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
KISALTMALAR	5
BÖLÜM 1: İKİ YÜZÜ OLAN BİR HASTALIK	9
BÖLÜM 2: ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ VE KÜRESEL YÜKÜ	14
BÖLÜM 3: ÜRİNER SİSTEMİN SAVUNMA MEKANİZMALARI VE KONAK DUYARLILIĞI	19
BÖLÜM 4: ÜROPATOJENİK ESCHERICHIA COLI: FİLOGENİ, GENOM VE PATOTİP KAVRAMI.....	25
BÖLÜM 5: ADEZİNLER VE FİMBRİYAL YAPILAR	30
BÖLÜM 6: TOKSİNLER, DEMİR KAZANIMI, SERUM DİRENCİ VE KAPSÜL.....	36
BÖLÜM 7: HÜCRE İÇİ BAKTERİ TOPLULUKLARI VE BİYOFİLM	42
BÖLÜM 8: 2003 TEZ ÇALIŞMASI: GEREKÇE, YÖNTEM VE BULGULAR.....	48
BÖLÜM 9: FENOTİPTEN GENOTİPE: YÖNTEMLERİN YİRMİ YILLIK DÖNÜŞÜMÜ	54
BÖLÜM 10: ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: GSBL'DEN KARBAPENEM DİRENCİNE.....	60
BÖLÜM 11: SOSYOKÜLTÜREL BELİRLEYİCİLER VE SAĞLIĞIN SOSYAL DETERMİNANTLARI.....	67
BÖLÜM 12: TANI: KÜLTÜRDEN MOLEKÜLER YÖNTEMLERE.....	74

BÖLÜM 13: TEDAVİ VE KLİNİK YÖNETİM	81
BÖLÜM 14: KORUNMA: DAVRANIŞSAL ÖNLEMLER, NON-ANTİBİYOTİK YAKLAŞIMLAR VE AŞILAR.....	88
BÖLÜM 15: BÖLGESEL PERSPEKTİF: KIBRIS VE TÜRKİYE	95
BÖLÜM 16: SONUÇ VE GELECEK YÖNELİMLERİ.....	100
BEYANLAR	104
KAYNAKÇA	105
EK 1:TERİMLER SÖZLÜĞÜ.....	112
EK 2: KLİNİK HIZLI BAŞVURU TABLOLARI.....	116
EK 3: 2003 TEZİNDEN KİTABA: BULGULARIN İZLENESİ	119

BÖLÜM 1: İKİ YÜZÜ OLAN BİR HASTALIK

1.1. Sorunun Tanımı

Üriner sistem enfeksiyonları, klinik tıpta kendine özgü bir konuma sahiptir. Bir yandan olağanüstü yaygındırlar; birinci basamakta en sık antibiyotik reçete edilme nedenlerinden biridir ve pek çok hekim için rutinin sıradan bir parçasıdır. Öte yandan patogenezi, bakteriyel virülans stratejileri ile konak savunma mekanizmaları arasındaki son derece karmaşık bir etkileşimi barındırır. Bu karşılıklı, hastalığın hem hafife alınmasına hem de yanlış yönetilmesine zemin hazırlar.

Her yıl dünya genelinde yaklaşık 150 milyon üriner sistem enfeksiyonu atağının gerçekleştiği tahmin edilmekte, buna bağlı sağlık harcamaları milyarlarca doları bulmaktadır (Foxman, 2002; Yang vd., 2022). Yük, kadınlar üzerinde orantısız biçimde yoğunlaşmaktadır. Kadınların yaklaşık yarısı yaşamı boyunca en az bir atak geçirecek, bu vakaların dörtte biri ise tekrarlayan enfeksiyona dönüşecektir (Foxman, 2010). Bu cinsiyet eşitsizliğinin kısmen anatomik nedenleri bulunmakla birlikte, konunun çok daha ötesine geçen konak ve çevresel etkenler de belirleyici olmaktadır.

1.2. Patojen ve Konak: Neden Tek Başına Mikrobiyoloji Yetmez?

Üriner sistem enfeksiyonlarında baskın patojen olan üropatojenik *Escherichia coli* (UPEC), komplike olmayan toplum kaynaklı vakaların yaklaşık %75–85’inden sorumludur (Flores-

Mireles vd., 2015; Klein & Hultgren, 2020). UPEC’i bağırsak florasındaki zararsız kardeşlerinden ayırt eden şey; adezinler, toksinler, demir kazanım sistemleri ve kapsüller polisakkaritlerden oluşan geniş bir virülans repertuarıdır (Terlizzi vd., 2017; Behzadi, 2018).

Ancak virulan bir organizmanın varlığı, tek başına hastalık oluşturmak için yeterli değildir. Aynı virülans profiline sahip bir suş, bir kadında asemptomatik bakteriüriyle sınırlı kalırken bir diğerinde piyelonefrit ve ürosepsis tablosuna yol açabilir. Bu farkı yaratan, konak tarafındaki değişkenlerdir: genetik yatkınlık, komorbidite, hormonal durum, üriner sistem anatomisi ve fonksiyonu, önceki antibiyotik maruziyeti, davranışsal alışkanlıklar ve bunların hepsini kuşatan sosyoekonomik bağlam. Patojen-konak karşılaşmasının asemptomatik kolonizasyona mı, komplike olmayan sistite mi, yoksa yaşamı tehdit eden piyelonefrite mi dönüşeceğini belirleyen denklem, bu değişkenlerin tümünü içerir.

Bu kitabın temel savı şudur: Üriner sistem enfeksiyonlarını yalnızca mikrobiyoloji üzerinden okumak, hastalığın yarısını görmek anlamına gelir. Diğer yarısı, enfeksiyonun içinde gerçekleştiği toplumsal bağlamdır. Bir kadının hangi eğitim düzeyine sahip olduğu, evinde akan temiz suya erişip erişemediği, iş yerinde tualete gitme özgürlüğünün olup olmadığı, semptom başladığında hekime mi başvurduğu yoksa komşusundan artan antibiyotiği mi kullandığı; en az fimH geninin varlığı kadar sonucu belirler.

1.3. 2003 Tez Çalışmasının Yeri

2003 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi’nde gerçekleştirilen bir uzmanlık tezi çalışması (Gürdal [Arık], 2003), üriner sistem enfeksiyonlarının bu ikili doğasını araştırmayı hedeflemiştir. Çalışmada kültür kanıtlı enfeksiyonu olan 60 kadından elde edilen *E. coli* izolatlarının virülans özellikleri incelenmiş; eş zamanlı olarak hastaların sosyokültürel durumu

yapılandırılmış bir anketle değerlendirilmiştir. Bulgular; düşük sosyokültürel düzey, belirli hijyen alışkanlıkları, altta yatan hastalıklar ve belirli kan gruplarının, klasik bakteriyel virülans belirteçlerinin yanı sıra bağımsız risk faktörleri oluşturduğuna işaret etmiştir.

Bu bütünleştirici yaklaşım, 2003 yılında görece sıra dışıydı. Dönemin mikrobiyoloji literatüründe virülans faktörleri ile klinik tablo arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, aynı örneklem üzerinde hem izolat düzeyinde fenotipik virülans testi hem de hasta düzeyinde sosyokültürel anket uygulayan tasarımlar seyrekti. Bugün ‘sağlığın sosyal belirleyicileri’ çerçevesi altında giderek daha fazla kabul gören bu yaklaşım, aradan geçen yirmi yılda büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalarla doğrulanmıştır.

1.4. Kitabın Amacı, Kapsamı ve Yapısı

Bu kitap üç amaca hizmet etmeyi hedefler. Birincisi, üropatojenik *E. coli* patogeneze ilişkin güncel bilgiyi Türkçe okuyucuya derli toplu biçimde sunmaktır. İkincisi, 2003 tarihli tez çalışmasının bulgularını bu güncel çerçeve içinde yeniden değerlendirmek, hangi gözlemlerin ayakta kaldığını ve hangilerinin aşıldığını göstermektir. Üçüncüsü ise, moleküler patogeneze ile halk sağlığı perspektifini aynı metin içinde tutarak, konunun parçalanmış biçimde ele alınmasının yarattığı boşluğu doldurmaktır.

Kitap on altı bölümden oluşmaktadır. İlk üç bölüm, hastalığın epidemiyolojik çerçevesini ve konak savunma mekanizmalarını ele alır. Dördüncü bölümden yedinci bölüme kadar olan kısım, UPEC’in virülans donanımını ayrıntılı biçimde inceler; adezinler, toksinler, demir kazanım sistemleri ve hücre içi yaşam döngüsü ayrı ayrı bölümlerde işlenir. Sekizinci ve dokuzuncu bölümler, 2003 tez çalışmasının tasarımını ve bulgularını sunar; ardından o dönemde kullanılan fenotipik yöntemlerin bugünkü moleküler karşılıklarını

tartışır. Onuncu bölüm antimikrobiyal direncin evrimini, on birinci bölüm sosyokültürel belirleyicileri ele alır. On ikinci bölümden on beşinci bölüme kadar olan kısım tanı, tedavi, korunma ve bölgesel perspektif başlıklarını içerir. On altıncı bölüm, sonuç ve gelecek yönelimlerine ayrılmıştır.

Kitap boyunca, komplike olmayan toplum kaynaklı enfeksiyonlar merkezde tutulmuş; kateter ilişkili enfeksiyonlar, ürolojik girişim sonrası enfeksiyonlar ve pediatrik ÜSE ise yalnızca konuyla doğrudan ilişkili oldukları ölçüde ele alınmıştır. Bu sınırlama, metnin odağını korumak amacıyla bilinçli olarak konulmuştur.

1.5. Terminoloji Üzerine Bir Not

Metin boyunca kullanılan bazı terimlerin baştan tanımlanması yararlı olacaktır.

Asemptomatik bakteriüri (ASB), idrarda anlamlı düzeyde bakteri bulunmasına karşın üriner semptomların olmamasıdır. Gebeler ve ürolojik girişim planlanan hastalar dışında genellikle tedavi gerektirmez.

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu, yapısal ve fonksiyonel olarak normal üriner sisteme sahip, gebe olmayan, premenopozal kadınlarda görülen alt üriner sistem enfeksiyonunu ifade eder (Hooton, 2012).

Komplike üriner sistem enfeksiyonu, üriner sistemde anatomik ya da fonksiyonel bozukluk, obstrüksiyon, kateter varlığı, immünsüpresyon, gebelik, erkek cinsiyet ya da hastane kökenli edinim gibi faktörlerin eşlik ettiği enfeksiyonu tanımlar.

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, altı ay içinde iki ya da bir yıl içinde üç ve daha fazla kültür kanıtlı atak olarak tanımlanır. Nüks (relaps) ve yeniden enfeksiyon (reenfeksiyon)

ayrımı, ilk atağı izleyen iki hafta içinde aynı suşun yeniden üremesi ölçütüne dayanır (Anger vd., 2019; Kranz vd., 2024).

Virülans faktörü, bir mikroorganizmanın konakta hastalık oluşturma yeteneğine katkıda bulunan yapısal ya da işlevsel özelliktir. Kolonizasyon, invazyon, konak savunmasından kaçış ve doku hasarı basamaklarının herhangi birine hizmet edebilir.

BÖLÜM 2: ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ VE KÜRESEL YÜKÜ

2.1. İnsidans ve Prevalans

Üriner sistem enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonlarından sonra insan popülasyonunda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Yıllık küresel atak sayısının 150 milyonu aştığı kabul edilmektedir (Foxman, 2002). Bu rakam, hastalığın büyük bölümünün ayakta tedavi edildiği ve önemli bir kısmının hiç kayda geçmediği düşünüldüğünde, gerçek yükün önemli ölçüde altında kalan bir tahmindir.

Yaşam boyu insidans açısından cinsiyetler arasındaki fark çarpıcıdır. Kadınların yaklaşık %50–60'ı yaşamının bir döneminde en az bir üriner sistem enfeksiyonu geçirir (Foxman, 2010). Buna karşılık erkeklerde, prostat hipertrofisinin ortaya çıktığı ileri yaşlara kadar insidans düşüktür. Bu farkın anatomik temeli iyi bilinmektedir: Kadın üretrasının kısalığı ve anüse yakınlığı, perianal bölgeden kaynaklanan enterik bakterilerin mesaneye ulaşmasını kolaylaştırır. Ancak anatomi, farkın tümünü açıklamaz; hormonal etkiler, vajinal mikrobiyota bileşimi, cinsel etkinlik örüntüleri ve kontrasepsiyon yöntemleri de belirleyicidir.

Yaşa göre dağılım iki tepe noktası gösterir. Birinci tepe, cinsel etkinliğin başladığı genç erişkin dönemine karşılık gelir. İkinci tepe, postmenopozal dönemde östrojen azalmasına bağlı vajinal flora değişimi, mesane boşaltım bozuklukları ve komorbiditelerin

birikmesiyle ortaya çıkar. Bebeklik döneminde ise vezikoüreteral reflü gibi anatomik anomaliler ön plandadır ve bu yaş grubunda erkek/kız oranı, yaşamın ilk aylarında erkekler lehine terse döner.

2.2. Tekrarlama Örüntüsü

Üriner sistem enfeksiyonlarının epidemiyolojik açıdan en dikkat çekici özelliklerinden biri, yüksek tekrarlama eğilimidir. İlk atağı geçiren kadınların yaklaşık dörtte biri, altı ay içinde ikinci bir atak yaşar (Foxman, 2010). Tekrarlayan enfeksiyon geçirenlerin bir bölümünde ise, atakların yıllar boyunca sürdüğü kronik bir örüntü yerleşir.

Uzun süre bu tekrarlamaların büyük bölümünün bağırsak rezervuarından kaynaklanan yeniden enfeksiyonlar olduğu düşünülmüştür. Moleküler tiplendirme çalışmaları, ardışık ataklarda çoğu zaman aynı suşun izole edildiğini göstererek bu görüşü kısmen desteklemiş; ancak aynı zamanda mesane içinde kalıcı bir rezervuar bulunabileceği olasılığını da gündeme getirmiştir. Hücre içi bakteri toplulukları ve sessiz hücre içi rezervuarların keşfi (Bölüm 7), tekrarlamaların mekanizmasına ilişkin anlayışı köklü biçimde değiştirmiştir (Mysorekar & Hultgren, 2006).

Klinik açıdan bu ayrımın önemi büyüktür. Kaynağı bağırsak olan bir yeniden enfeksiyon ile mesane duvarında yerleşmiş sessiz bir rezervuardan kaynaklanan nüks, farklı korunma stratejileri gerektirir. Birincisinde davranışsal önlemler ve bağırsak kolonizasyonunu hedefleyen yaklaşımlar öne çıkarken, ikincisinde hücre içi penetrasyonu iyi olan ajanlar ve uzun süreli rejimler gündeme gelir.

2.3. Ekonomik Yük

Üriner sistem enfeksiyonlarının ekonomik yükü, hastalığın görece hafif seyri düşünüldüğünde beklenenden çok daha ağırdır. Bu yükün bileşenleri arasında poliklinik başvuruları, laboratuvar

tetkikleri, antibiyotik maliyetleri, acil servis kullanımı, hastane yatışları ve iş gücü kaybı yer alır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık doğrudan maliyetin milyarlarca dolar düzeyinde olduğu bildirilmiştir (Foxman, 2002).

Maliyetin dağılımı da bilgi vericidir. Basit sistit vakalarının bireysel maliyeti düşük olmakla birlikte, vaka sayısının çokluğu nedeniyle toplam yükün büyük bölümünü oluştururlar. Buna karşılık piyelonefrit ve ürosepsis vakaları sayıca az olsa da, hastane yatışı ve yoğun bakım gereksinimi nedeniyle vaka başına maliyeti çok yüksektir. Antimikrobiyal direncin artması, ikinci gruptaki maliyetleri hızla yükselten temel etkindir: Oral tedaviyle yönetilebilecek bir enfeksiyonun, dirençli suş nedeniyle parenteral tedavi ve yatış gerektirmesi, maliyeti onlarca kat artırır.

2.4. Küresel Hastalık Yüğü Verileri

Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease) çalışmalarının ürolojik hastalıklara ilişkin analizleri, üriner sistem enfeksiyonlarının yükünün coğrafî ve sosyoekonomik dağılımını sistematik biçimde ortaya koymuştur. 2021 verilerine dayanan analizler, hastalık yükünün düşük ve orta gelirli ülkelerde çok daha ağır olduğunu göstermiştir (Global Burden of Disease 2021 Urologic Diseases Collaborators, 2025).

Menopoz öncesi ve sonrası kadınlarda yükün 1990–2021 arasındaki seyrini inceleyen kapsamlı bir analiz, mutlak vaka sayılarının nüfus artışı ve yaşlanmayla birlikte yükseldiğini; yaşa göre standardize edilmiş oranların ise bölgelere göre farklı yönlerde değiştiğini ortaya koymuştur (Li vd., 2025). Bu bulgular, hastalık yükündeki değişimin yalnızca demografik dönüşümle açıklanamayacağına, sağlık hizmetlerine erişim ve yaşam koşullarındaki farklılıkların da rol oynadığına işaret etmektedir.

Küresel eğilimleri inceleyen bir başka rapor, üriner sistem enfeksiyonlarının hastalık yükünün özellikle yaşlı nüfusta ve sağlık altyapısı zayıf bölgelerde arttığını göstermiştir (Yang vd., 2022). Sağlık hizmetlerine erişimin sınırlı olduğu ortamlarda basit sistitin tedavi edilmeden ilerleyip piyelonefrite ve ürosepsise dönüşme olasılığı yükselir; bu da hem mortaliteyi hem de maliyeti artırır.

2.5. Etken Dağılımı

Toplum kaynaklı komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında etken dağılımı, dünyanın farklı bölgelerinde şaşırtıcı derecede benzerdir. *E. coli* vakaların %75–85’inden sorumludur (Flores-Mireles vd., 2015; Hooton, 2012). İkinci sırada, özellikle genç kadınlarda *Staphylococcus saprophyticus* yer alır; bu etken mevsimsel bir örüntü gösterir ve yaz aylarında sıklığı artar. *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* türleri ve *Streptococcus agalactiae* daha az sıklıkta görülür.

Komplike enfeksiyonlarda ve sağlık hizmeti ilişkili olgularda tablo değişir. *E. coli*’nin payı düşerken *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* ve *Candida* türlerinin payı artar. Bu kayma, hem ampirik tedavi seçimini hem de direnç beklentisini doğrudan etkiler.

Proteus mirabilis’in ayrı bir yeri vardır. Ürez aktivitesi sayesinde idrar pH’sını yükselterek strüvit taşı oluşumuna yol açar; bu taşlar bakteriyi barındırarak eradikasyonu güçleştirir ve kronik enfeksiyon zeminini hazırlar. Kateterli hastalarda kristalin biyofilm oluşturarak kateter tıkanmasına neden olması, bu türün klinik önemini artırır.

2.6. Risk Faktörleri: Genel Çerçeve

Üriner sistem enfeksiyonu risk faktörleri, değiştirilebilir ve değiştirilemez olmak üzere iki ana grupta ele alınabilir.

Değiştirilemez faktörler arasında kadın cinsiyet, ileri yaş, üriner sistem anatomik anomalileri, genetik yatkınlık ve kan grubu antijen fenotipi yer alır. Bunlardan kan grubu ilişkisi, 2003 tez çalışmasının da ilgilendiği konulardan biri olmuştur ve Bölüm 3’te ayrıntılı ele alınacaktır.

Değiştirilebilir faktörler arasında cinsel etkinlik sıklığı, spermisit ve diyafram kullanımı, sıvı alımı, işeme sıklığı ve alışkanlıkları, perine temizliği yönü, kabızlık, hijyen koşulları ve önceki antibiyotik kullanımı bulunur. Bu grubun önemi, koruyucu müdahalelere açık olmasından kaynaklanır (Hooton, 2012; Anger vd., 2019).

Bu iki grubun ötesinde üçüncü bir katman daha vardır: **yapısal ve sosyal belirleyiciler**. Eğitim düzeyi, gelir, sağlık hizmetlerine erişim, konut koşulları, temiz suya erişim ve çalışma koşulları, hem değiştirilebilir davranışsal faktörleri şekillendirir hem de bağımsız etkiler gösterir. Bu katman, kitabın on birinci bölümünün konusudur ve 2003 tez çalışmasının en dayanıklı çıkan bulgularının alanıdır.

2.7. Bölüm Özeti

Üriner sistem enfeksiyonları, yılda 150 milyonu aşan atak sayısı ile en sık bakteriyel enfeksiyonlar arasındadır. Yüksek kadınlar üzerinde yoğunlaşır; kadınların yarısından fazlası yaşamı boyunca en az bir atak geçirir ve dörtte biri tekrarlayan enfeksiyona ilerler. *E. coli*, komplike olmayan vakaların dörtte üçünden fazlasından sorumludur. Ekonomik yükün büyük bölümünü sayıca fazla olan basit vakalar oluştururken, maliyet artışının motoru direnç kaynaklı komplike olgulardır. Küresel Hastalık Yüğü verileri, yükün sosyoekonomik açıdan dezavantajlı bölgelerde daha ağır olduğunu tutarlı biçimde göstermektedir.

BÖLÜM 3: ÜRİNER SİSTEMİN SAVUNMA MEKANİZMALARI VE KONAK DUYARLILIĞI

3.1. Steril Olmayan Bir Sterillik: Üriner Mikrobiyota

Onlarca yıl boyunca tıp eğitiminde idrarın normalde steril olduğu öğretilmiştir. Kültüre dayalı yöntemlerin sınırlılığından kaynaklanan bu kabul, 16S rRNA dizileme ve genişletilmiş kantitatif kültür yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla geçerliliğini yitirmiştir. Sağlıklı bireylerin mesanesinde, düşük yoğunlukta da olsa yerleşik bir mikrobiyal topluluk bulunduğu gösterilmiştir. *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Streptococcus* ve *Corynebacterium* türleri bu topluluğun sık üyeleri arasındadır (Wolfe vd., 2012; Hilt vd., 2014).

Bu, hastalığın tanımını da etkiler. Üriner sistem enfeksiyonu, steril bir boşluğun kontaminasyonundan çok, mevcut mikrobiyal dengenin patojen bir suş lehine bozulması olarak okunabilir. Bu bakış açısı, *Lactobacillus* temelli probiyotik yaklaşımların ve mikrobiyota modülasyonunun neden makul birer koruyucu strateji olabileceğini açıklar.

Vajinal mikrobiyotanın rolü ayrıca kritiktir. Laktobasil baskın bir vajinal flora, laktik asit üretimi yoluyla düşük pH sağlar ve üropatojenlerin perineal kolonizasyonuna direnç oluşturur. Spermisit kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik maruziyeti ve postmenopozal östrojen azalması, bu koruyucu florayı bozarak *E. coli* kolonizasyonuna zemin hazırlar. Bu mekanizma, spermisit

kullanımının neden bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve topikal östrojen tedavisinin postmenopozal kadınlarda neden koruyucu etki gösterdiğini açıklar.

3.2. Mekanik ve Hidrodinamik Savunma

Üriner sistemin en temel savunma mekanizması mekaniktir: idrar akımının kendisi. Düzenli ve tam mesane boşalımı, mesane yüzeyine gevşek biçimde tutunmuş bakterileri sistemden uzaklaştırır. Bu basit mekanizmanın gücü, klinik gözlemlerde açıkça görülür. Nörojen mesane, prostat hipertrofisi, üretral darlık, sistosel, taş ve tümör gibi mesane boşalımını bozan her durumda enfeksiyon riski artar.

Bu mekanizmanın klinik karşılığı, hastalara verilen iki basit öneride somutlaşır: yeterli sıvı alımı ve idrarı tutmama. Günlük sıvı alımını artırmanın tekrarlayan enfeksiyon sıklığını azalttığı, kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Koital sonrası işeme önerisi de aynı hidrodinamik mantığa dayanır: cinsel etkinlik sırasında üretraya itilen bakterilerin, mesanede çoğalma fırsatı bulmadan atılması hedeflenir.

Üreterovezikal bileşkenin tek yönlü kapak işlevi, üst üriner sistemi korur. Bu mekanizmanın yetersizliği olan vezikoüreteral reflü, çocukluk çağında tekrarlayan piyelonefritin ve buna bağlı renal skarlaşmanın başlıca nedenidir. Üreter peristaltizmi de idrarın tek yönlü akışını destekler.

3.3. Üroepitelyal Bariyer ve Uroplakinler

Mesane iç yüzeyini döşeyen ürotelyumun en yüzeyel katmanını oluşturan şemsiye hücreleri, uroplakin adı verilen özelleşmiş transmembran proteinlerle kaplıdır. Uroplakin Ia, Ib, II ve III moleküllerinin oluşturduğu heksagonal plaklar, idrarın yüksek ozmolaritesine ve toksik bileşenlerine karşı geçirimsiz bir bariyer sağlar.

Bu yapının paradoksal bir yanı vardır: Uroplakin Ia'nın taşıdığı manozile şeker kalıntıları, tam da UPEC'in FimH adezininin bağlandığı hedeftir. Bariyerin yapısal bileşeni, patojen için bir tutunma noktasına dönüşür. Konak ile patojenin ortak evrimi bu noktada görünür hâle gelir; FimH-mannoz etkileşimini hedefleyen anti-adezif tedavi stratejileri (mannozidler) de buradan doğmuştur.

Ürotelyumun bir başka savunma özelliği, hasar sonrası hızlı yenilenme kapasitesidir. Enfeksiyon sırasında istila edilen yüzey hücreleri eksfoliye edilerek atılır; bu, bakteri yükünü azaltan etkili bir mekanizmadır. Ancak eksfoliasyon aynı zamanda altta yatan ve daha az farklılaşmış geçiş hücrelerini açığa çıkarır; UPEC bu hücrelere invaze olarak sessiz hücre içi rezervuarlar kurabilir (Mysorekar & Hultgren, 2006; Hannan vd., 2012). Böylece konağın savunma yanıtı, patojen tarafından kalıcılık fırsatına çevrilmiş olur.

3.4. Kimyasal ve Biyokimyasal Savunma

İdrarın kendisi, bakteriyel çoğalma için ideal olmayan bir ortamdır. Düşük pH, yüksek üre konsantrasyonu, yüksek ozmolarite ve organik asitlerin varlığı, birçok bakteri için inhibitördür. Ancak UPEC, bu koşullara uyum sağlayacak metabolik esnekliğe sahiptir.

Tamm-Horsfall proteini (uromodulin), Henle kulpunun çıkan kalın kolunda üretilen ve idrarda en bol bulunan proteindir. Yüzeyindeki manozile yan zincirler, FimH adezinini bağlayarak bakterinin ürotelyuma tutunmasını rekabetçi biçimde engeller; bakteri-protein kompleksleri idrarla atılır. Uromodulin genindeki varyasyonların üriner sistem enfeksiyonu riskiyle ilişkilendirilmesi, bu mekanizmanın klinik önemini destekler.

Antimikrobiyal peptitler üriner savunmanın bir diğer bileşenidir. Ürotelyum ve böbrek tübülleri tarafından üretilen beta-defensinler, katelisidin (LL-37) ve ribonükleaz 7, bakteri membranını doğrudan hedef alır. Lipokalin-2 (NGAL) ise farklı bir

strateji izler: bakteriyel sideroforlara bağlanarak demir kazanımını engeller. Bu, konak ile patojen arasındaki demir savaşının kritik bir cephesidir (Bölüm 6).

Demir kısıtlaması genel bir konak savunma stratejisidir. Konak, serbest demiri transferrin ve laktoferrin gibi proteinlerle bağlayarak bakteriden esirger. UPEC, bu kısıtlamayı aşmak için çok sayıda siderofor sistemi geliştirmiştir; bu da niçin siderofor genlerinin üropatojenik suşlarda bu denli yaygın olduğunu açıklar.

3.5. Doğal ve Kazanılmış Bağışıklık Yanıtı

Ürotelyal hücreler yalnızca pasif bir bariyer değildir; aktif immün sinyalizasyon merkezleridir (Nielubowicz & Mobley, 2010). Toll benzeri reseptörler (özellikle TLR4 ve TLR11) aracılığıyla bakteriyel yapıları tanır ve sitokin salgırlar. IL-6 ve IL-8 salınımı, nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçünü tetikler. İdrarda nötrofil varlığı olan piyüri, bu yanıtın laboratuvar karşılığıdır.

TLR4 sinyalizasyonundaki yetersizliğin asemptomatik bakteriüriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buradan çıkan sonuç şudur: Semptomların büyük bölümünü bakterinin doğrudan hasarı değil, konağın inflamatuvar yanıtı üretir. Yanıtın zayıf olduğu bireylerde bakteri varlığına rağmen semptom gelişmez.

Kazanılmış bağışıklık yanıtı üriner sistemde görece zayıftır. Bu zayıflık, üriner sistem enfeksiyonlarının niçin tekrar tekrar aynı bireyde ortaya çıkabildiğini ve aşı geliştirmenin niçin bu denli güç olduğunu açıklamaya yardımcı olur. Mukozal IgA yanıtı sınırlıdır ve koruyucu bellek oluşumu yetersizdir. Aşı geliştirme çalışmalarının çoğu, bu nedenle mukozal bağışıklığı hedeflemektedir (Bölüm 14).

3.6. Genetik Yatkınlık ve Kan Grubu Antijenleri

Aynı davranışsal risk profiline sahip kadınlar arasında enfeksiyon sıklığının kişiden kişiye değişmesi, genetik yatkınlık olasılığını uzun süredir gündemde tutmuştur. Tekrarlayan üriner

sistem enfeksiyonu olan kadınların birinci derece kadın akrabalarında sıklığın arttığı gözlemi, bu görüşü destekler.

Sekretör olmayan (nonsecretor) fenotip, en iyi tanımlanmış genetik risk faktörlerinden biridir. FUT2 geninin işlevsiz olduğu bireylerde ABO kan grubu antijenleri vücut sıvılarına ve epitelyal yüzeylere salgılanmaz. Bu bireylerin ürotelyal yüzeylerinde, UPEC'in bağlanabildiği belirli glikolipid reseptörleri daha fazla açığa çıkar; sonuç olarak tekrarlayan enfeksiyon riski artar (Nielubowicz & Mobley, 2010).

P kan grubu sistemi ile P fimbriyalı UPEC arasındaki ilişki, patogeneze açısından özellikle öğreticidir. P fimbriyanın PapG adezini, globosid ailesinden Gal- α (1-4)-Gal disakkarit yapısına bağlanır; bu yapı, P kan grubu antijenlerinin de temelini oluşturur. P1 fenotipine sahip bireylerde bu reseptörlerin yoğunluğu daha yüksektir ve piyelonefrit riski artmıştır.

ABO kan grubu ile üriner sistem enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir. 2003 tarihli tez çalışmasında kan grubunun anlamlı bir değişken olarak öne çıkması (Gürdal [Arık], 2003), bu tartışmalı alana katkı sunan gözlemlerden biridir. Ancak küçük örneklem büyüklüğü ve sekretör durumunun ayrıca değerlendirilmemiş olması, bulgunun yorumunu sınırlar. Güncel yaklaşım, ABO fenotipinden çok sekretör durumunun ve spesifik glikolipid reseptör profilinin belirleyici olduğu yönündedir.

Bunların ötesinde, CXCR1 kemokin reseptörü, TLR4 ve uromodulin genlerindeki polimorfizmler de yatkinlıkla ilişkilendirilmiştir. Bu alan, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının yaygınlaşmasıyla hızla gelişmektedir.

3.7. Hormonal Durum ve Yaşam Dönemleri

Östrojen, üriner savunmanın çok sayıda bileşenini etkiler. Vajinal epitelde glikojen birikimini artırarak laktobasil kolonizasyonunu destekler, ürotelyal bütünlüğü korur ve antimikrobiyal peptit üretimini artırır. Menopoz sonrası östrojen azalması, bu mekanizmaların hepsini zayıflatır; vajinal pH yükselir, laktobasiller azalır ve enterik bakterilerle kolonizasyon kolaylaşır.

Bu fizyolojik zincir, postmenopozal kadınlarda vajinal östrojen uygulamasının neden tekrarlayan enfeksiyonları azalttığını açıklar. Sistemik östrojen replasmanının aynı etkiyi göstermemesi, mekanizmanın lokal olduğuna işaret eder.

Gebelik ayrı bir risk dönemidir. Progesteronun düz kas gevşetici etkisi ureterlerde dilatasyona ve staza yol açar; büyüyen uterusun mekanik basısı bunu şiddetlendirir. Bu nedenle gebelikte asemptomatik bakteriüri, semptomsuz olsa dahi taranır ve tedavi edilir; tedavi edilmediğinde piyelonefrite ilerleme riski ve buna bağlı preterm doğum riski yüksektir.

3.8. Bölüm Özeti

Üriner sistem, mekanik, kimyasal, immünolojik ve mikrobiyolojik katmanlardan oluşan çok basamaklı bir savunma sistemine sahiptir. İdrarın steril olmadığının anlaşılması, enfeksiyonu bir denge bozukluğu olarak yeniden kavramsallaştırmayı gerektirmiştir. Uroplakinler hem bariyer işlevi görür hem de bakteriye bağlanma noktası sunar. Sekretör durumu, P kan grubu fenotipi ve çeşitli gen polimorfizmleri bireysel yatkınlığı belirler. Hormonal durum ise yaşam dönemlerine göre riski şekillendirir. 2003 tez çalışmasında saptanan kan grubu ilişkisi, bu genetik yatkınlık literatürü içinde değerlendirilmesi gereken bir gözlemdir.

BÖLÜM 4: ÜROPATOJENİK ESCHERICHIA COLI: FİLOGENİ, GENOM VE PATOTİP KAVRAMI

4.1. Bir Komensalın Patojene Dönüşümü

Escherichia coli, insan ve sıcakkanlı hayvanların kalın bağırsağının normal florasında bulunan fakültatif anaerop bir gram negatif basıldır. Doğumdan sonraki ilk saatlerde bağırsak kolonize eder ve yaşam boyu orada kalır. Bu ilişki büyük ölçüde karşılıklı yarar temellidir; *E. coli* K vitamini sentezine katkıda bulunur ve patojen kolonizasyonuna karşı direnç oluşturur.

Ancak aynı tür içinde, insanda ciddi hastalık oluşturabilen patotipler de bulunur. Bağırsak içi patotipler (enterotoksijenik, enterohemorajik, enteropatojenik, enteroinvaziv, enteroagregatif) ishalle seyreden tablolara yol açarken; bağırsak dışı patotipler (ExPEC) üriner sistem enfeksiyonu, menenjit ve sepsis etkeni olur. Üropatojenik *E. coli* (UPEC), ExPEC grubunun en sık karşılaşılan üyesidir.

Bu ayrım, *E. coli* türünün olağanüstü genomik plastisitesinden kaynaklanır. Tek bir *E. coli* suşunun genomu yaklaşık 4.000–5.500 gen içerirken, tür düzeyindeki pangenom on binlerce gen barındırır. Suşlar arasında paylaşılan çekirdek genom (core genome), toplam gen havuzunun yalnızca küçük bir bölümünü oluşturur. Patojenite, büyük ölçüde bu değişken kısımda kodlanır.

4.2. Filogenetik Gruplar

E. coli suşları, klasik olarak dört ana filogenetik gruba ayrılmıştır: A, B1, B2 ve D. Daha sonra bu şema genişletilerek C, E, F ve kriptik klad üyeleri eklenmiştir. Filogenetik grup belirlemesi, başlangıçta üçlü PCR temelli yöntemlerle (chuA, yjaA, TspE4.C2) yapılmış; günümüzde çok lokuslu sekans tiplendirmesi ve tüm genom analizleriyle daha kesin biçimde saptanmaktadır.

Bu sınıflandırmanın klinik önemi, patojenite ile grup arasındaki güçlü ilişkiden kaynaklanır. Bağırsak dışı enfeksiyon etkeni suşlar ağırlıklı olarak B2 ve daha az oranda D grubunda yer alır. Komensal suşlar ise çoğunlukla A ve B1 gruplarına aittir. B2 grubu suşlar, virülans faktörlerini kodlayan patojenite adaları açısından zengindir.

Bu ilişki mutlak değildir. Son yıllarda, klasik olarak komensal kabul edilen gruplardan köken alan ancak direnç genleri açısından zengin suşların bağırsak dışı enfeksiyonlarda payının arttığı gözlenmektedir. Bu durum, virülans ile direnç arasındaki dengenin evrimsel olarak yeniden şekillendiğine işaret eder.

4.3. Patojenite Adaları

Patojenite adaları (PAI), virülans genlerinin küme hâlinde bulunduğu, kromozoma yatay gen transferiyle katılmış geniş DNA bölgeleridir. Karakteristik özellikleri arasında çevredeki genomdan farklı G+C içeriği, tRNA genlerine komşu yerleşim, sınırlarında doğrudan tekrar dizileri ve sıklıkla integraz ya da transpozaz genlerinin bulunması yer alır. Bu özellikler, adaların dış kaynaklı olduğunu ve mobil genetik elemanlar aracılığıyla edinildiğini gösterir.

UPEC prototip suşları üzerinde tanımlanmış patojenite adaları, P fimbriya (pap), alfa-hemolizin (hly), sitotoksik nekrotizan faktör (cnf1), S fimbriya (sfa) ve siderofor sistemlerini kodlayan gen

kümelerini barındırır. Adaların bir arada bulunması, virölans faktörlerinin niçin sıklıkla birlikte eksprese edildiğini açıklar: Örneğin hemolizin ve CNF1 üretiminin sık birlikteliği, bu genlerin aynı ada üzerinde taşınmasından kaynaklanır.

Patojenite adalarının kararsız yapısı, virölans profillerinin suşlar arasında hızla değişebilmesini sağlar. Bir suş, uygun koşullarda bir adayı kaybedebilir ya da kazanabilir. Bu dinamizm, virölans faktörü sıklıklarının çalışmalar arasında niçin bu denli değişken bildirildiğini kısmen açıklar.

4.4. Virölans Faktörlerinin Sıklığı: Meta-analiz Verileri

Üropatojenik *E. coli* izolatlarında virölans genlerinin sıklığını değerlendiren sistematik derleme ve meta-analizler, alanın en yararlı özet verilerini sunar. 1.888 izolatı kapsayan kapsamlı bir analizde fimH geninin UPEC suşlarının %75,3'ünde, traT geninin %75,1'inde ve shiA geninin %92,1'inde saptandığı bildirilmiştir (Bunduki vd., 2021). Kapsül sentezinde rol oynayan kpsMTII geni izolatların %60,6'sında, aerobaktin sentezinde görevli iucD geni ise %65,7'sinde bulunmuştur.

Bu veriler birkaç açıdan öğreticidir. Birincisi, hiçbir virölans geni tüm üropatojenik izolatlarda bulunmaz; yani üropatojenite tek bir gene indirgenemez. İkincisi, adezyon ve savunmadan kaçış genlerinin sıklığı, toksin genlerinin sıklığından yüksektir. Bu, kolonizasyon ve kalıcılığın, doku hasarından daha temel bir üropatojenite gereksinimi olduğunu düşündürür.

Üçüncü ve belki en önemlisi, virölans faktörlerinin bir arada bulunma örüntüsüdür. Tekil gen varlığından çok, gen kombinasyonlarının klinik tabloyla ilişkili olduğu görülmektedir. Piyelonefrit izolatlarında P fimbriya, hemolizin ve aerobaktin genlerinin birlikte bulunma sıklığı, sistit izolatlarına göre yüksektir.

4.5. Klonal Yayılım ve Yüksek Riskli Soylar

Son yirmi yılın en önemli epidemiyolojik gözlemlerinden biri, belirli *E. coli* klonlarının küresel ölçekte yayılmasıdır. Bu klonlar, virülans donanımlarını yüksek düzeyde antimikrobiyal dirençle birleştirdikleri için “yüksek riskli klonlar” olarak adlandırılır.

ST131 sekans tipi, bu grubun en çarpıcı örneğidir. B2 filogenetik grubuna ait olan bu klon, gelişmiş adeziv kapasitesini çoklu ilaç direnci belirteçleriyle, özellikle CTX-M-15 tipi genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimiyle bir arada taşır (Mathers vd., 2015; Solanki vd., 2025). ST131’in başarısı, yalnızca direnç genlerini edinmesiyle değil, aynı zamanda bağırsak kolonizasyonundaki üstünlüğü ve insanlar arası aktarım kapasitesiyle açıklanır.

Bu klonun yayılımı, virülans ile direncin bir arada bulunmasının niçin ayrı bir tehdit oluşturduğunu gösterir. Klasik olarak, direnç genlerinin edinilmesinin bakteriye metabolik maliyet yükleyerek virülansı azaltacağı düşünülürdü. ST131 örneği, bu dengelemenin her zaman geçerli olmadığını, uygun genetik zeminde hem yüksek virülanslı hem de yaygın dirençli bir organizmanın ortaya çıkabildiğini kanıtlamıştır.

ST131 dışında ST69, ST73, ST95 ve ST1193 gibi diğer soylar da bağırsak dışı enfeksiyonlarda önemli paylara sahiptir. Bu klonların coğrafi dağılımı ve zaman içindeki değişimi, moleküler sürveyansın temel izlem konularındandır.

4.6. Virülans-Direnç İlişkisinin Evrimi

Virülans ve direnç arasındaki ilişki, alanın en tartışmalı konularından biridir. Erken dönem çalışmaların bir bölümü, dirençli suşların virülans faktörleri açısından daha fakir olduğunu bildirmişti. Bu gözlem, “uyum maliyeti” (fitness cost) kavramıyla açıklanmıştı: Direnç genlerini ve plazmitleri taşımanın metabolik yükü, virülans donanımının korunmasını güçleştirir.

Ancak günümüzde tablo daha karmaşıktır. Kompanzatuvar mutasyonlar, direnç plazmitlerinin uyum maliyetini zamanla azaltmakta; bazı durumlarda plazmit taşıyan suşlar taşımayanlara göre üstün hâle gelmektedir. ST131 gibi klonlar, iki özelliğin bir arada başarıyla sürdürülebileceğini göstermiştir.

2003 tarihli tez çalışmasında çok ilaca direncin bir virülans göstergesi olarak değerlendirilmiş olması, bu tartışma açısından ilgi çekicidir. O dönemde direncin virülansla birlikte ele alınması sezgisel bir tercihti; aradan geçen sürede yüksek riskli klonların ortaya çıkışı, bu sezginin klinik açıdan geçerli olduğunu göstermiştir. Hasta düzeyinde bakıldığında, dirençli bir suşla enfeksiyon, tedavi gecikmesi yoluyla daha ağır sonuçlara yol açar; yani direnç, klinik anlamda bir virülans belirleyicisi gibi davranır.

4.7. Bölüm Özeti

E. coli, komensal bir bağırsak sakini olmakla birlikte, yatay gen transferiyle edinilen patojenite adaları sayesinde bağırsak dışı enfeksiyon etkeni patotiplere dönüşebilmektedir. Üropatojenik suşlar ağırlıklı olarak B2 filogenetik grubunda yer alır ve virülans genleri açısından zengindir. Meta-analiz verileri fimH, traT ve shiA gibi genlerin yüksek sıklıklarını göstermekle birlikte, hiçbir tekil genin üropatojenite için gerekli ve yeterli olmadığını ortaya koymaktadır. ST131 gibi yüksek riskli klonların yayılımı, virülans ile direncin bir arada bulunabildiğini ve bu birlikteliğin klinik açıdan ayrı bir tehdit oluşturduğunu göstermiştir.

BÖLÜM 5: ADEZİNLER VE FİMBRİYAL YAPILAR

5.1. Adezyonun Patogenezdeki Merkezi Rolü

Üriner sistem, sürekli idrar akımıyla yıkanan bir ortamdır. Bu ortamda kalıcı olabilmenin ön koşulu, epitel yüzeyine sıkıca tutunabilmektir. Adezyon yeteneği olmayan bir bakteri, ne kadar toksin üretirse üretsün, mesanede çoğalacak kadar uzun süre kalamaz. Bu nedenle adezinler, üropatojenitenin en temel bileşeni olarak kabul edilir.

Adezyon aynı zamanda bir sonraki basamağın kapısını açar. FimH aracılı bağlanma yalnızca tutunmayı sağlamakla kalmaz, konak hücrede sinyal yollarını tetikleyerek bakterinin içeri alınmasını başlatır. Böylece adezin, hem bir çapa hem de bir invazyon anahtarı işlevi görür.

5.2. Tip 1 Fimbriya ve FimH Adezini

Tip 1 fimbriya, *E. coli* suşlarının büyük çoğunluğunda bulunan, kaperon-usher yolağıyla sentezlenen bir yüzey organelidir. Yapısı, FimA alt birimlerinin oluşturduğu sarmal bir gövde ve uçta yerleşmiş FimH adezininden oluşur. Fimbriyanın işlevsel özgülüğünü belirleyen, uçtaki bu tek moleküldür.

FimH, manoz içeren yapılara bağlanır. Üriner sistemde başlıca hedefi, mesane şemsiye hücrelerinin yüzeyindeki manozile uroplakin Ia molekülüdür. Bu bağlanma, kayma bağı (catch bond)

adı verilen olağandışı bir biyofiziksel özellik gösterir: Mekanik gerilim arttıkça bağın gücü artar. İdrar akımının yarattığı kesme kuvveti, bağı koparmak yerine güçlendirir. Bakterinin idrar akımına karşı tutunabilmesi bu mekanizmayla sağlanır (Hannan vd., 2012).

FimH bağlanmasının ardından konak hücrede aktin iskeleti yeniden düzenlenir ve bakteri, zarla sarılarak hücre içine alınır (Mulvey vd., 2000). 2003'te bu süreç henüz ayrıntılı biçimde anlaşılmamışken, bugün UPEC patogenezinin başlıca araştırma odaklarından biri hâline gelmiştir. FimH aracılı invazyon, hücre içi bakteri topluluklarının oluşumunun ilk basamağıdır.

Faz varyasyonu, tip 1 fimbriya ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik rol oynar. fim operonunun önündeki değişken promotör bölgesi (fim switch), rekombinazlar aracılığıyla ters çevrilerek ekspresyonu açar veya kapatır. Bu mekanizma, bakterinin bulunduğu ortama göre fimbriya üretimini ayarlamasını sağlar: Mesanede ekspresyon açıkken, bağırsakta ya da idrar akımıyla atılma sırasında kapanabilir.

fimH geninin UPEC izolatlarının %75,3'ünde saptanmış olması (Bunduki vd., 2021), bu adezinin üropatojenitedeki merkezi konumunu doğrular. Genin komensal suşlarda da bulunması, farkın gen varlığından çok allel varyasyonuna ve ekspresyon düzenlenmesine dayandığını düşündürür. Üropatojenik suşlarda saptanan bazı fimH alleleri, mannoza bağlanma afinitesi artmış varyantlardır.

5.3. P Fimbriya ve PapG Adezini

P fimbriya, pap (pyelonephritis-associated pili) operonu tarafından kodlanır ve adını piyelonefritle olan güçlü ilişkisinden alır. Ucundaki PapG adezini, globoseriler üzerindeki Gal- α (1-4)-Gal disakkarit yapısına bağlanır. Bu reseptör böbrek dokusunda yoğun

biçimde bulunur; P fimbriyalı suşların niçin üst üriner sistem enfeksiyonlarında baskın olduğunu bu dağılım açıklar.

PapG adezininin üç ana sınıfı tanımlanmıştır. Sınıf II, insan piyelonefrit izolatlarında baskındır. Sınıf III, sistit ve özellikle çocuklardaki enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Sınıf I ise nadirdir. Bu sınıflar arasındaki reseptör tercihi farkı, klinik tablonun anatomik yerleşimini belirlemede rol oynar.

P fimbriya varlığı ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki, virülans faktörü kavramının en iyi doğrulanmış örneklerinden biridir. Piyelonefrit izolatlarında P fimbriya sıklığı %70–90 düzeyine ulaşırken, asemptomatik bakteriüri izolatlarında bu oran çok daha düşüktür.

Manoza dirençli hemagglütinasyon (MRHA), P fimbriyanın klasik fenotipik göstergesidir. Test, bakteri süspansiyonunun eritrositlerle karıştırılması ve agglütinasyonun D-mannoz varlığında sürüp sürmediğinin gözlenmesi esasına dayanır. Mannoz eklendiğinde ortadan kalkan agglütinasyon tip 1 fimbriyaya (manoz duyarlı, MSHA), sürüp giden agglütinasyon ise P fimbriya ya da diğer manoz dirençli adezinlere işaret eder. 2003 tarihli tez çalışmasında bu yöntemin kullanılmış olması, dönemin standart yaklaşımına uygundur.

5.4. Diğer Adezin Sistemleri

S fimbriya (sfa), sialik asit içeren reseptörlere bağlanır. Menenjit ve sepsis izolatlarında sık bulunur; üriner sistemde ise böbrek epitel hücrelerine ve damar endoteline tutunmayı sağlayarak kan dolaşımına geçişi kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

F1C fimbriya (foc), böbrek kollektör kanal hücrelerine ve damar endoteline bağlanır. Yapısal olarak S fimbriyaya benzer ve sıklıkla onunla birlikte bulunur.

Dr adezin ailesi (afa/dra), kompleman düzenleyici protein olan decay-accelerating factor (DAF, CD55) ve karsinoembriyonik antijen ilişkili hücre adezyon moleküllerine bağlanır. Bu ailenin üyeleri, gebelikte gelişen piyelonefrit ve kronik tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Dr adezinleri, bakterinin hücre içine girmesini de kolaylaştırır.

Kıvrımlı fimbriya (curli), amiloid yapıda bir yüzey organelidir. Fibronektin ve plazminojen gibi konak proteinlerine bağlanır; biyofilm matriksinin de temel bileşenlerinden biridir. Kıvrımlı fimbriya ekspresyonu düşük sıcaklıkta artar; bu nedenle in vitro tespiti özel koşullar gerektirir.

Antijen 43 (Ag43), bir otoagregasyon proteindir. Bakterilerin birbirine yapışmasını sağlayarak hücre içi topluluk oluşumuna ve biyofilm olgunlaşmasına katkıda bulunur.

5.5. Adezin İnhibisyonu: Bir Tedavi Stratejisi

Adezyonun patogenezdaki merkezi konumu, doğal olarak onu bir tedavi hedefi hâline getirmiştir. Anti-adezif yaklaşımların çekiciliği, bakteriyi öldürmek yerine yalnızca tutunmasını engellemelerinden kaynaklanır; bu, direnç gelişimi için daha zayıf bir seçim baskısı oluşturur.

Mannozidler, FimH'nin manoz bağlama cebine yüksek afiniteyle bağlanan sentetik moleküllerdir. Bifenil mannozid türevleri, hayvan modellerinde mesane kolonizasyonunu azaltmıştır. Oral biyoyararlanımı yüksek türevlerin geliştirilmesi, alanın aktif araştırma konusudur.

D-mannoz, doğal bir şeker olarak aynı mekanizmayı daha düşük afiniteyle taklit eder. İdrarla yüksek konsantrasyonda atıldığı için FimH'yi doldurarak üroepitele bağlanmayı azaltabilir. Erken dönem çalışmaları umut verici görünmekle birlikte, birinci basamakta yürütülen çift kör, plasebo kontrollü büyük bir randomize

Çalışma anlamlı yarar gösterememiştir (Hayward vd., 2024). Bu nedenle mevcut kanıt, rutin öneriyi desteklememektedir.

Pilisitler, kaperon-usher yolağını hedefleyerek fimbriya birleşmesini engelleyen bileşiklerdir. Doğrudan reseptör blokajı yerine organelin üretimini engellemeleri, farklı bir yaklaşım sunar.

Proantosiyanidinler, kıvılcık (cranberry) rnlerindeki aktif bileşenlerdir ve P fimbriya aracılı adezyonu inhibe ettikleri gösterilmiştir. Klinik etkinlik verileri karışıktır; standardizasyon eksikliği ve dozlama belirsizliği, çalışmalar arasındaki tutarsızlığın başlıca nedenleridir.

5.6. 2003 Bulgularının Güncel erevede Okunması

2003 tarihli tez çalışmasında tip 1 fimbriya ve manozaya dirençli hemaglutinasyon, fenotipik yöntemlerle değerlendirilmiştir. Bugün aynı zellikler PCR ve tüm genom dizileme ile genotipik düzeyde saptanmaktadır. Bu geçiş, yalnızca bir yöntem değişikliği değerdir; kavramsal bir derinleşmeyi de beraberinde getirmiştir.

Fenotipik yöntemler, genin ifade edilip edilmediğini gösterir; genotipik yöntemler ise genin varlığını gösterir. İki her zaman örtüşmez. Faz varyasyonu nedeniyle fimH geni taşıyan bir suş, test koşullarında fimbriya üretmeyebilir. Tersine, fenotipik olarak saptanan bir aglutinasyon, farklı bir adezinden kaynaklanabilir. Bu nedenle bugünkü standart yaklaşım, iki yöntemi tamamlayıcı olarak kullanmaktır.

2003 alışmasının fenotipik verileri, bu sınırlılığı karşın dönemin literatürüyle uyumlu sıklıklar göstermiştir. Bulguların yönü, güncel meta-analiz verileriyle (Bunduki vd., 2021) elişmemektedir.

5.7. Bölüm Özeti

Adezyon, üropatojenitenin temel gereksinimidir. Tip 1 fimbriyanın FimH adezini, manozile uroplakinlere kayma bağı özelliği gösteren bir mekanizmayla bağlanarak hem tutunmayı hem de hücre içine alınmayı sağlar. P fimbriyanın PapG adezini globosid reseptörlerine bağlanır ve piyelonefritle güçlü biçimde ilişkilidir; manozaya dirençli hemagglütinasyon bunun klasik fenotipik göstergesidir. S fimbriya, F1C, Dr ailesi, curli ve Ag43 diğer önemli adezin sistemleridir. Adezyonun bloke edilmesi, direnç baskısı oluşturmada enfeksiyonu önlemeyi hedefleyen umut verici bir tedavi stratejisidir.

BÖLÜM 6: TOKSİNLER, DEMİR KAZANIMI, SERUM DİRENCİ VE KAPSÜL

6.1. Alfa-hemolizin (HlyA)

Alfa-hemolizin, RTX (repeats in toxin) ailesine ait, por oluşturan bir ekzotoksindir. hlyCABD operonu tarafından kodlanır ve tip 1 salgı sistemiyle hücre dışına aktarılır. Adını, kanlı agarda oluşturduğu belirgin beta-hemoliz zonundan alır; bu görünüm, 2003 tarihli tez çalışmasında olduğu gibi klasik fenotipik saptamanın temelini oluşturur.

Toksinin etkisi konsantrasyona bağlıdır. Yüksek konsantrasyonlarda hedef hücre membranında por oluşturarak ozmotik lizise ve nekroza yol açar. Düşük konsantrasyonlarda ise daha incelikli etkiler gösterir: Konak proteinlerinin proteolizini tetikleyerek hücre adezyonu, inflamatuvar sinyalizasyon ve sağkalım yollarını bozar (Dhakal & Mulvey, 2012). Paxillin gibi iskelet proteinlerinin yıkımı, epitel bütünlüğünün kaybına yol açar.

HlyA'nın fagositler üzerindeki etkisi patogeneze açısından özellikle önemlidir. Nötrofil ve makrofaj işlevini bozarak bakterinin doğal bağışıklıktan kaçmasını sağlar. Böylece toksin, hem doku hasarına hem de savunmadan kaçışa hizmet eden çift işlevli bir virülans faktörü olarak davranır.

Klinik ilişki açısından, hemolizin üretimi piyelonefrit ve ürosepsis izolatlarında sistit izolatlarına göre daha sık saptanır. Bu ilişki, toksinin doku invazyonuna katkısıyla uyumludur.

6.2. Sitotoksik Nekrotizan Faktör 1 (CNF1)

CNF1, konak hücrenin Rho ailesi GTPazlarını (RhoA, Rac1, Cdc42) deamidasyon yoluyla kalıcı olarak aktive eden bir toksindir. Sonuç, aktin iskeletinin yeniden düzenlenmesi, membran dalgalanması ve hücre bölünmesinin bozulmasıdır. Uzun süreli etkilenim, hücre ölümüne yol açar.

CNF1 sıklıkla HlyA ile birlikte eksprese edilir; iki genin aynı patojenite adası üzerinde yer alması bu birlikteliği açıklar. İkisinin bir arada bulunması, hücre iskelet yeniden düzenlenmesini ve hücre ölümünü ilerletir. Pediatrik UPEC izolatlarının yarısından fazlasında CNF1 varlığı bildirilmiştir (Alanazi vd., 2018).

Toksinin paradoksal bir etkisi de tanımlanmıştır: Rho GTPaz aktivasyonu, bakterinin konak hücreye girişini kolaylaştırabilir. Böylece CNF1, yalnızca bir hasar aracı değil, aynı zamanda invazyonu kolaylaştıran bir faktör olarak da işlev görür.

6.3. Diğer Toksinler

Sekretuvar ototransporter toksin (Sat), serin proteaz aktivitesine sahiptir. Böbrek ve mesane epitelinde vakuolizasyona yol açar.

Vakuolizan otoaktarım toksini (Vat), benzer bir serin proteaz ailesi üyesidir ve doku hasarına katkıda bulunur.

Sitolizin A (ClyA) ve uropatojenik spesifik protein (Usp), daha az karakterize edilmiş ancak virülansa katkısı gösterilmiş faktörlerdir. Usp, bakteriosin benzeri aktivitesiyle rakip bakterilerle rekabette avantaj sağlar.

Lipopolisakkarit (LPS), klasik anlamda bir ekzotoksin olmamakla birlikte, patogenezin merkezindedir. Lipid A bileşeni, TLR4 üzerinden güçlü inflamatuvar yanıt tetikler. Ürosepsisteki sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun ve septik şokun temel tetikleyicisidir. İdrar semptomlarının önemli bir bölümü, doğrudan bakteriyel hasardan değil, LPS aracılı inflamatuvar yanıttan kaynaklanır.

6.4. Demir Kazanım Sistemleri

Demir, bakteriyel metabolizma için vazgeçilmez bir elementtir; ancak konak ortamında serbest hâlde neredeyse bulunmaz. Konak, demiri transferrin, laktoferrin ve ferritin gibi proteinlerle bağlayarak patojenden esirger. Bu strateji “beslenme bağışıklık” (nutritional immunity) olarak adlandırılır. İdrar, demir açısından özellikle fakir bir ortamdır.

UPEC, bu kısıtlamayı aşmak için çok sayıda paralel sistem geliştirmiştir. Bu çokluk tesadüfi değildir; konağın farklı savunma katmanlarına karşı yedeklilik sağlar.

Enterobaktin, en yüksek demir afinitesine sahip siderofordur ve neredeyse tüm *E. coli* suşlarında bulunur. Ancak konak, lipokalin-2 (NGAL) proteini aracılığıyla enterobaktini bağlayarak etkisiz kılar.

Salmoşelin, enterobaktinin glikozile türevidir. Glikozilasyon, lipokalin-2 tarafından tanınmasını engeller; böylece konak savunmasını atlatan bir kaçış mekanizması oluşturur. iroA gen kümesi tarafından kodlanır.

Aerobaktin, hidroksamat tipi bir siderofordur ve iuc gen kümesi tarafından kodlanır. iucD geni UPEC izolatlarının %65,7’sinde saptanmıştır (Bunduki vd., 2021). Aerobaktin, demir kısıtlamalı üriner ortamda bakteriyel büyüme için elzemdir (Wiles vd., 2008).

Yersiniabaktin, adını *Yersinia* türlerinden alan ancak yüksek patojenite adası aracılığıyla UPEC'e de geçmiş bir siderofordur. Demir kazanımının yanı sıra bakır bağlama özelliğiyle oksidatif strese karşı da koruma sağlar.

Hem alım sistemleri (chu, hma), doğrudan konak hemoglobin ve hem gruplarından demir elde etmeyi sağlar. Hemolizin aracılığıyla eritrositlerin parçalanması, bu sistemler için hazır bir demir kaynağı oluşturur; toksin ve demir kazanım sistemleri böylece işlevsel olarak birbirini tamamlar.

Demir kazanım sistemlerinin çeşitliliği ve klinik ilişkisi, onları bir tedavi hedefi olarak da çekici kılmaktadır. “Truva atı” stratejisi olarak adlandırılan yaklaşımda, antibiyotikler siderofor moleküllerine bağlanarak bakterinin kendi demir alım sistemleri aracılığıyla hücre içine taşınması sağlanır. Sefiderokol bu ilkeyle geliştirilmiş bir sefalosporindir.

6.5. Serum Direnci

Bakterinin kan dolaşımına geçmesi durumunda karşılaştığı ilk savunma, kompleman sistemidir. Alternatif yolak, bakteri yüzeyinde doğrudan aktive olarak membran atak kompleksi oluşturur ve gram negatif bakterileri lizise uğratar. Serum direnci, bu öldürmeden kaçabilme kapasitesidir ve invaziv enfeksiyon açısından kritik bir belirleyicidir.

TraT proteini, plazmit kaynaklı bir dış membran lipoproteinidir. Kompleman aktivasyonunun geç basamaklarına müdahale ederek membran atak kompleksinin oluşumunu engeller. traT geni UPEC izolatlarının %75,1’inde saptanmıştır (Bunduki vd., 2021); bu yüksek sıklık, serum direncinin üropatojenite için ne denli önemli olduğunu gösterir.

OmpA, dış membran proteini olarak kompleman düzenleyici C4b bağlayıcı proteini yüzeye çekerek kompleman aktivasyonunu baskılar.

Uzun O-antijen yan zincirleri, membran atak kompleksinin membrandan uzakta oluşmasına yol açarak öldürücü etkisini engeller. LPS'nin bu yapısal özelliği, serum direncine önemli katkıda bulunur.

2003 tarihli tez çalışmasında serum direncinin fenotipik olarak değerlendirilmesi, dönemin standart yaklaşımıdır. Test, bakterinin taze insan serumu ile inkübasyonu ve canlı kalan koloni sayısının izlenmesi esasına dayanır. Bugün aynı özellik traT, ompA ve kps gen varlığının PCR ile araştırılmasıyla ya da tüm genom analiziyle değerlendirilmektedir.

6.6. Kapsüler Polisakkaritler

Kapsül, bakteri yüzeyini örten polisakkarit tabakadır ve çok yönlü koruma sağlar. Oponizasyonu engelleyerek fagositozdan kaçışa katkıda bulunur, kompleman aktivasyonunu azaltır ve antimikrobiyal peptidlere karşı fiziksel bariyer oluşturur.

E. coli kapsülleri K antijenleri olarak sınıflandırılır. Grup 2 kapsüller (K1, K5, K12 gibi) bağırsak dışı patojenlerde baskındır ve kpsMT gen kümesi tarafından kodlanır. kpsMTII geni UPEC izolatlarının %60,6'sında bildirilmiştir (Bunduki vd., 2021).

K1 kapsülü ayrı bir öneme sahiptir. Polisialik asit yapısı, insan nöral hücre adezyon molekülüne yapısal benzerlik gösterir; bu moleküler taklit, immün sistemin kapsülü yabancı olarak tanımasını güçleştirir. K1 kapsüllü suşlar, yenidoğan menenjitinin başlıca etkenidir.

6.7. Kamçı ve Hareketlilik Faktörleri

Flagella, bakterinin hareketliliğini sağlar ve üriner sistemde asendan yayılım için önemlidir. Mesaneden üreterlere ve böbreğe

ilerleyişte flagella aracılı hareketliliğin katkısı hayvan modellerinde gösterilmiştir. Ayrıca flagellin, TLR5 üzerinden inflamatuvar yanıt tetikler; bu, konak açısından erken uyarı işlevi görür.

Kemotaksis sistemleri, bakterinin besin gradyanı boyunca yönlenmesini sağlayarak kolonizasyon başarısını artırır.

6.8. Bölüm Özeti

UPEC'in virölans donanımı, adezinlerin ötesinde geniş bir toksin, demir kazanım, savunmadan kaçış ve hareketlilik faktörü repertuvarını içerir. Alfa-hemolizin hem doku hasarına hem de fagosit işlev bozukluğuna yol açar; CNF1 sıklıkla onunla birlikte bulunur. Demir kısıtlamasına karşı geliştirilen çoklu siderofor sistemleri, konak savunmasının farklı katmanlarına karşı yedeklilik sağlar. TraT ve kapsüler polisakkaritler kompleman aracılı öldürmeden kaçışa aracılık eder. 2003 tarihli tez çalışmasında fenotipik olarak değerlendirilen hemolizin üretimi ve serum direnci, bugün moleküler düzeyde traT, hlyA ve kps gen analizleriyle karşılık bulmaktadır.

BÖLÜM 7: HÜCRE İÇİ BAKTERİ TOPLULUKLARI VE BİYOFİLM

7.1. Paradigma Değişimi

Üriner sistem enfeksiyonları uzun süre, mesane lümeninde serbest yüzen (planktonik) bakterilerin yol açtığı yüzeysel bir enfeksiyon olarak kavranmıştır. Bu model, klinik pratiğin temel varsayımlarını belirlemiştir: Kültürde üreyen bakteri, duyarlı olduğu bir antibiyotikle kısa sürede eradike edilebilir; tedavi sonrası nüks, yeni bir dış kaynaklı enfeksiyondur.

2003 yılında yayımlanan çığır açıcı bir çalışma, bu modeli temelden sarstı. Anderson ve arkadaşları, farelerde UPEC'in mesane şemsiye hücrelerinin sitoplazmasında biyofilm benzeri kümeler oluşturduğunu gösterdiler (Anderson vd., 2003). Hücre içi bakteri toplulukları (intracellular bacterial communities, IBC) olarak adlandırılan bu yapılar, hem konak bağışıklığından hem de antibiyotiklerden korunaklı bir sığınak sağlıyordu.

Bu keşfin zamanlaması, elimizdeki tez çalışması açısından ilginçtir: 2003, hem tezin tamamlandığı hem de IBC kavramının literatüre girdiği yıldır. Tezde kullanılan fenotipik araçlar, bu hücre içi yaşam döngüsünü görebilecek nitelikte değildi. Bu, çalışmanın kusuru değil, dönemin bilgi sınırıdır.

7.2. IBC Döngüsünün Basamakları

Hücre içi bakteri topluluğu oluşumu, iyi tanımlanmış basamaklardan oluşan bir gelişim programıdır (Justice vd., 2004; Hannan vd., 2012).

Birinci basamak — İnvazyon. Tip 1 pilüs aracılı FimH-uroplakin etkileşimi, konak hücrede aktin iskeletinin yeniden düzenlenmesini tetikler. Bakteri, zarla sarılarak şemsiye hücresinin içine alınır.

İkinci basamak — Erken çoğalma. Hücre içine giren bakteri, sitoplazmada hızla bölünür. Bu evrede bakteriler çubuk şeklindedir ve hareketlidir. Tek bir bakteri, saatler içinde on binden fazla sayıya ulaşabilir.

Üçüncü basamak — Olgunlaşma. Bakteriler kok benzeri bir morfolojiye geçer ve sıkı paketlenmiş, matriks içine gömülü bir topluluk oluşturur. Bu evrede topluluk, ışık mikroskopunda “pod” görünümü veren belirgin bir yapı sergiler. Antijen 43 gibi otoagregasyon proteinleri, bu paketlenmeye katkıda bulunur.

Dördüncü basamak — Yayılma. Olgun topluluktan bakteriler ayrılarak lümene ve komşu hücrelere geçer. Bu evrede bazı bakteriler filamanöz morfoloji kazanır; uzamış bu formlar nütrofil fagositozuna dirençlidir ve bağışıklıktan kaçmayı kolaylaştırır (Mysorekar & Hultgren, 2006).

Beşinci basamak — Sessiz rezervuar oluşumu. Yayılan bakterilerin bir bölümü, alttaki geçiş hücrelerine invaze olarak metabolik açıdan sessiz, küçük topluluklar kurar. Sessiz hücre içi rezervuarlar (quiescent intracellular reservoirs, QIR) olarak adlandırılan bu yapılar, aylarca kalıcı olabilir ve uygun koşullarda yeniden aktive olarak yeni bir enfeksiyon döngüsü başlatır.

7.3. İnsanda Kanıtlar

Hayvan modellerinde tanımlanan bu döngünün insanda da gerçekleştiği, akut sistiti olan kadınların ve çocukların idrar örneklerinde IBC'lerin ve filamanöz bakterilerin gösterilmesiyle doğrulanmıştır (Rosen vd., 2007). Böylece IBC, deneysel bir gözlem olmaktan çıkıp insan hastalığının bir bileşeni hâline gelmiştir.

İnsan çalışmalarında IBC saptanma oranı, akut sistit vakalarının yaklaşık üçte biri düzeyinde bildirilmiştir. Bu oranın, örnekleme zamanlaması ve saptama yönteminin duyarlılığıyla sınırlı olduğu; gerçek sıklığının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.

7.4. Klinik Sonuçlar

IBC döngüsünün klinik yansımaları, üriner sistem enfeksiyonlarının en can sıkıcı özelliklerini açıklar niteliktedir.

Tekrarlayan enfeksiyonların kaynağı. Genç kadınlarda görülen yüksek nüks oranı, mesane duvarındaki sessiz rezervuarların yeniden aktive olmasıyla açıklanabilir. Ardışık ataklarda aynı suşun izole edilmesi, bu modeli destekler.

Kısa süreli rejimlerin başarısızlığı. Standart üç günlük tedavi rejimleri, lümendeki planktonik bakterileri eradike ederek semptomları hızla giderir; ancak hücre içi popülasyonu etkilemekte yetersiz kalır. Kültür negatifleşir, semptomlar düzelir, hasta iyileşmiş sayılır; buna karşın rezervuar yerinde kalır.

Antibiyotik duyarlılık testinin sınırlılığı. In vitro duyarlılık, hücre içi ortamdaki etkinliği yansıtmaz. Bir ajanın hücre içine penetrasyonu, o ortamdaki pH'da aktif kalması ve metabolik olarak yavaşlamış bakterilere etki etmesi gerekir. Duyarlı bildirilen bir antibiyotikle tedavi başarısızlığı yaşanması, bu uyumsuzluktan kaynaklanabilir.

Kültür negatif semptomatik hastalar. Semptomları olan ancak kültürü negatif kalan hastaların bir bölümünde, hücre içi rezervuarların rol oynadığı düşünülmektedir. Bu grup, klinik pratikte önemli bir tanı ve yönetim güçlüğü oluşturur (Hannan vd., 2012).

2025 tarihli kapsamlı bir derleme, mevcut tedavilerin IBC'leri tam olarak eradike edemediği sonucuna varmış; gelişmiş hücre içi penetrasyona sahip yeni antibiyotikler, adezyon inhibitörleri ve tasarlanmış bakteriyofajları en umut verici araştırma alanları olarak öne çıkarmıştır (Koves & Wullt, 2025).

7.5. Biyofilm

Biyofilm, kendi ürettiği hücre dışı polimerik matriks içine gömülü, yüzeye tutunmuş bakteri topluluğudur. Üriner sistemde biyofilm üç ana bağlamda önem taşır: kateter yüzeylerinde, taşlar üzerinde ve ürotelyal yüzeylerde.

Matriks bileşenleri arasında ekzopolisakkaritler (poli-N-asetilglukozamin, selüloz), amiloid proteinler (curli) ve hücre dışı DNA bulunur. Bu matriks yalnızca yapısal iskelet sağlamaz; antibiyotik difüzyonunu yavaşlatır, konak savunma moleküllerini tutar ve topluluk içinde besin ve oksijen gradyanları oluşturur.

Biyofilm içindeki bakteriler, planktonik biçimlerine kıyasla antibiyotiklere 100–1.000 kat daha yüksek tolerans göstermektedir. Bu toleransın kaynağı yalnızca difüzyon engeli değildir; matriksin derinlerinde besin ve oksijen kısıtlaması nedeniyle metabolik olarak yavaşlamış bakteriler bulunur ve çoğu antibiyotik yalnızca aktif çoğalan hücrelere etkilidir.

7.6. Persister Hücreler

Persister hücreler, genetik olarak duyarlı olmalarına karşın metabolik durgunlukları nedeniyle antibiyotik öldürmesinden kurtulan alt popülasyonlardır. Direnç ile persistans arasındaki fark kavramsal açıdan kritiktir: Direnç kalıtsal ve genetik temellidir;

persistans ise geçici, fenotipik ve çevre koşullarına bağlıdır. Persister hücrelerden yeniden üretilen popülasyon, orijinal duyarlılık profilini korur.

HipH'ı kapsayan biyofilm özgül toksin-antitoksin sistemi, antibiyotik maruziyetinde sağ kalan ve enfeksiyonu yeniden tohumlayan metabolik açıdan uykuda değişkenlerin oluşumunu destekler (Soto vd., 2007). Toksin-antitoksin modüllerinin genel çalışma ilkesi, stres koşullarında antitoksinin hızla parçalanması ve serbest kalan toksinin hücresel metabolizmayı yavaşlatmasıdır.

Persistans, tekrarlayan enfeksiyonların bir başka mekanizmasıdır ve IBC'lerle birlikte, mikrobiyolojik olarak “duyarlı” bir enfeksiyonun niçin klinik olarak eradike edilemeyebileceğini açıklar.

7.7. Prostatit ve Kronik Kolonizasyon

Biyofilm oluşumunun kronik prostatit, üroviruleans faktörleri ve antimikrobiyal direnç ile ilişkisi araştırılmıştır (Soto vd., 2007). Prostat dokusu, antibiyotik penetrasyonunun sınırlı olduğu ve biyofilm oluşumunun kolaylaştığı bir ortamdır; bu, erkeklerde kronik tekrarlayan üriner enfeksiyonların yönetimindeki güçlüğü açıklar.

Benzer biçimde, enfeksiyon taşları (strüvit) bakteriyi barındırarak kalıcı bir odak oluşturur. Bu durumlarda antibiyotik tedavisi tek başına yeterli değildir; taşın tümüyle uzaklaştırılması gerekir.

7.8. Hedefe Yönelik Yeni Yaklaşımlar

IBC ve biyofilm biyolojisinin anlaşılması, tedavi stratejilerinde yeni hedefler ortaya çıkarmıştır.

Hücre içi penetrasyonu yüksek ajanlar, hücre içi popülasyonu hedeflemek için ön plandadır. Fluorokinolonlar bu

açından avantajlı olmakla birlikte, direnç ve yan etki profilleri kullanımlarını sınırlar.

Adezyon inhibitörleri, döngünün en başındaki invazyon basamağını engelleyerek IBC oluşumunu önlemeyi hedefler.

Bakteriyofaj tedavisi, matriks parçalayıcı enzimler (depolimerazlar) üreten tasarlanmış fajlarla biyofilme nüfuz etmeyi amaçlar. Antibiyotiklerle sinerjik kullanımı araştırılmaktadır.

Matriks parçalayıcı ajanlar ve quorum sensing inhibitörleri, biyofilm bütünlüğünü bozarak bakteriyi antibiyotiklere yeniden duyarlı hâle getirmeyi hedefler.

Uzun süreli, düşük doz rejimler, sessiz rezervuarların yeniden aktive olduğu anda etkili konsantrasyon bulundurmaya amaçlar; ancak direnç seçilimi açısından dikkatli kullanım gerektirir.

7.9. Bölüm Özeti

Hücre içi bakteri topluluklarının keşfi, üriner sistem enfeksiyonu anlayışında bir paradigma değişimi yaratmıştır. UPEC, tip 1 pilüs aracılı invazyonun ardından şemsiye hücrelerinin sitoplazmasında biyofilm benzeri topluluklar oluşturur; buradan yayılan bakteriler filamanöz morfoloji kazanarak bağışıklıktan kaçır ve alttaki hücrelerde sessiz rezervuarlar kurar. Bu döngü, tekrarlayan enfeksiyonların yüksek sıklığını ve kısa süreli rejimlerin başarısızlığını açıklar. Biyofilm ve persister hücreler, mikrobiyolojik duyarlılık ile klinik yanıt arasındaki uyumsuzluğun bir diğer kaynağıdır. Bu mekanizmalar, 2003'te kullanılan fenotipik yöntemlerle görülemeyen katmanlardır.

BÖLÜM 8: 2003 TEZ ÇALIŞMASI: GEREKÇE, YÖNTEM VE BULGULAR

8.1. Çalışmanın Yapıldığı Bilimsel Ortam

2003 yılına gelindiğinde, üropatojenik *E. coli* virölans faktörleri alanında önemli bir birikim oluşmuştu. P fimbriya ile piyelonefrit arasındaki ilişki iyi kurulmuştu; hemolizin, aerobaktin ve serum direncinin invaziv enfeksiyonlarla ilişkisi gösterilmişti. Fenotipik yöntemler standartlaşmış, çoğu mikrobiyoloji laboratuvarında uygulanabilir hâle gelmişti.

Buna karşılık, virölans faktörlerinin klinik tabloyu açıklama gücü sınırlı kalıyordu. Aynı virölans profiline sahip suşların farklı hastalarda farklı sonuçlar doğurması, denklemde eksik bir değişken olduğunu düşündürüyordu. Konak faktörleri üzerine yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak anatomik ve immünolojik değişkenlere odaklanıyor; hastanın yaşam koşulları, eğitim düzeyi ve davranışsal alışkanlıkları görece ihmal ediliyordu.

Sağlığın sosyal belirleyicileri kavramı 2003'te halk sağlığı literatüründe yerleşmiş olmakla birlikte, klinik mikrobiyoloji araştırmalarına henüz sistematik biçimde girmemişti. Bu iki alanı aynı çalışma tasarımı buluşturmak, o dönem için görece yenilikçi bir tercihti.

8.2. Çalışmanın Amacı

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yürütülen uzmanlık tezi çalışması (Gürdal [Arık], 2003), iki soruya yanıt aramıştır:

Birincisi, üriner sistem enfeksiyonu olan kadınlardan izole edilen *E. coli* suşlarının virülans özellikleri nelerdir ve bu özellikler nasıl bir dağılım gösterir?

İkincisi, bu virülans özellikleri ile hastaların sosyokültürel durumu, davranışsal alışkanlıkları ve klinik özellikleri arasında ilişki var mıdır?

İkinci soru, çalışmanın ayırt edici yanını oluşturur. Amaç yalnızca izolatları tanımlamak değil, izolat özellikleri ile hasta özelliklerini bir arada değerlendirmektir.

8.3. Çalışma Popülasyonu ve Tasarım

Çalışmaya, bir üniversite hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına idrar kültürü yaptırmak üzere başvuran ve örneklerinden *E. coli* üreyen 60 kadın hasta dahil edilmiştir. Kesitsel tasarımda yürütülen çalışmada, her hastadan hem izolat hem de anket verisi eş zamanlı toplanmıştır.

Örneklem büyüklüğünün 60 ile sınırlı olması, dönemin uzmanlık tezi koşulları içinde değerlendirilmelidir. Fenotipik virülans testlerinin her biri iş gücü yoğun, elle yürütülen işlemlerdi; her izolat için hemagglütinasyon, hemoliz, serum direnci ve duyarlılık testlerinin ayrı ayrı uygulanması gerekiyordu. Ayrıca her hastayla yüz yüze anket görüşmesi yapılması, veri toplama sürecini uzatan bir başka etkendi.

8.4. Mikrobiyolojik Yöntemler

Her izolat, bir virülans belirteci paneli ile test edilmiştir.

Manoza dirençli hemaglutinasyon (MRHA), P fimbriya aracılı aderansı yansıtan bir gösterge olarak değerlendirilmiştir. Test, bakteri süspansiyonunun eritrosit süspansiyonuyla lam üzerinde karıştırılması ve D-mannoz varlığında aglutinasyonun sürüp sürmediğinin gözlenmesi esasına dayanır.

Tip 1 fimbriya, üroepitelyal hücrelere ilk bağlanmayı kolaylaştıran yapı olarak, manoza duyarlı hemaglutinasyon üzerinden değerlendirilmiştir. Bu testte D-mannoz eklenmesiyle ortadan kalkan aglutinasyon, tip 1 fimbriya varlığına işaret eder.

Hemolizin üretimi, konak dokularına zarar veren sitotoksik aktivitenin göstergesi olarak, koyun kanlı agarda beta-hemoliz zonu varlığı ile saptanmıştır.

Serum direnci, bakterinin kompleman aracılı öldürmeden kaçabilme kapasitesini gösteren özellik olarak, taze insan serumuyla inkübasyon sonrası canlılık izlemiyle değerlendirilmiştir.

Antimikrobiyal duyarlılık, disk difüzyon yöntemiyle çalışılmış; birden fazla antimikrobiyal ajana direnç, çok ilaca direnç olarak kaydedilmiştir.

Bu panel, 2003 yılı koşullarında bir uzmanlık tezi kapsamında uygulanabilir yöntemlerin kapsamlı bir seçkisini oluşturmaktadır.

8.5. Sosyokültürel Değerlendirme

Mikrobiyolojik çalışmanın yanı sıra katılımcılar, yapılandırılmış bir anketi yanıtlamıştır. Ankette şu başlıklar sorgulanmıştır:

Eğitim düzeyi

Hane geliri

İstihdam durumu

Hijyen uygulamaları (perine temizliğinin yönü dahil)

Günlük sıvı alımı

İşeme sıklığı ve alışkanlıkları

Kontrasepsiyon yöntemi kullanımı

Kronik hastalık varlığı

Kan grubu

Bu değişkenlerin bir arada sorgulanması, tek başına biyomedikal ya da tek başına sosyolojik olmayan, melez bir veri seti oluşturmuştur.

8.6. Bulgular

Elde edilen veriler, bakteri virülans profilleri ile hasta özellikleri arasındaki ilişkileri saptamak amacıyla çapraz tablolar oluşturularak değerlendirilmiştir.

Temel sonuç olarak; bu popülasyonda üriner sistem enfeksiyonunun yalnızca mikrobiyoloji üzerinden anlaşılamayacağı, daha virülan suşları barındıran enfeksiyonlarda düşük sosyokültürel kesimlerin aşırı temsil edildiği ortaya konmuştur.

Bulgular ayrıntılı olarak şu noktalarda toplanmıştır:

Düşük sosyokültürel düzey, enfeksiyon açısından belirgin bir risk göstergesi olarak saptanmıştır. Eğitim düzeyi ve gelir durumu düşük olan hastalarda, hem enfeksiyon sıklığı hem de daha virülan izolatlarla karşılaşma olasılığı daha yüksek bulunmuştur.

Kronik hastalık varlığı, bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkmıştır. Bu bulgu, konak savunmasının zayıflamasıyla uyumludur.

Kan grubu, anlamlı bir değişken olarak saptanmıştır. Bu bulgu, P kan grubu antijenleri ve sekretör durumu üzerine kurulu yatkınlık literatürü çerçevesinde değerlendirilmelidir (Bölüm 3).

Belirli hijyen davranışları, özellikle perine temizliğinin yönü, risk ile ilişkili bulunmuştur. Bu davranışın sosyokültürel düzeyle yakın ilişkisi, iki değişkenin iç içe geçtiğini göstermektedir.

Sıvı alımı ve işeme alışkanlıkları, hidrodinamik savunma mekanizmasıyla uyumlu biçimde risk ile ilişkilendirilmiştir.

8.7. Çalışmanın Güçlü Yanları

Çalışmanın en belirgin gücü, tasarımının bütünleştirici olmasıdır. İzolat düzeyinde fenotipik virülans verisi ile hasta düzeyinde sosyokültürel veriyi aynı örnekleme toplamayı, o dönemin literatüründe seyrek rastlanan bir yaklaşımdır.

İkinci güç, veri toplamanın yüz yüze görüşmeyle yapılmasıdır. Kayıt taramasına dayalı çalışmaların yakalayamayacağı davranışsal ayrıntıların (perine temizliğinin yönü gibi) elde edilmesi, ancak bu yöntemle mümkündür.

Üçüncü güç, virülans panelinin dönem için kapsamlı olmasıdır. Adezyon, toksin üretimi, savunmadan kaçış ve direnç boyutlarının tümünün ele alınması, tek bir özelliğe odaklanan çalışmalara göre daha bütünlüklü bir tablo sunar.

8.8. Çalışmanın Sınırlılıkları

Bulguların yorumlanmasında dikkate alınması gereken sınırlılıklar vardır.

Örneklem büyüklüğü. Altmış hastalık bir seri, çok değişkenli analizler için sınırlıdır. Çapraz tablolara dayalı değerlendirme, karıştırıcı faktörlerin kontrolüne olanak tanımaz. Örneğin sosyokültürel düzey ile hijyen davranışı arasındaki ilişkinin hangisinin bağımsız etkisi olduğu, bu tasarımla ayırtılamaz.

Kesitsel tasarım. Neden-sonuç ilişkisi kurulamaz; yalnızca birliktelik gösterilebilir.

Kontrol grubunun bulunmaması. Enfeksiyonu olmayan kadınlarla karşılaştırma yapılmamış olması, risk faktörü saptamasının gücünü sınırlar.

Fenotipik yöntemlerin sınırları. Faz varyasyonu nedeniyle gen taşıyan bir suş test koşullarında ilgili özelliği göstermeyebilir. Ayrıca MRHA, P fimbriya dışındaki manozaya dirençli adezinleri de yakalayabilir; yöntem özgüllüğü sınırlıdır.

Sosyokültürel ölçümün standardizasyonu. Kullanılan anketin doğrulanmış bir ölçek olmaması, karşılaştırılabilirliği azaltır.

Seçilim yanlılığı. Bir üniversite hastanesine başvuran hastalardan oluşan örneklem, toplumu temsil etmeyebilir. Sağlık hizmetine erişimi olan bir grup incelendiğinden, sosyoekonomik yelpazenin en dezavantajlı ucu muhtemelen eksik temsil edilmiştir.

Bu sınırlılıkların açıkça belirtilmesi, çalışmanın değerini azaltmaz. Aksine, bulguların hangi güven düzeyinde yorumlanması gerektiğini gösterir. Aşağıdaki bölümlerde görüleceği gibi, sınırlı bir tasarımla ulaşılan sonuçların çoğu, sonraki yirmi yılda çok daha güçlü tasarımlarla doğrulanmıştır.

8.9. Bölüm Özeti

2003 tarihli tez çalışması, 60 kadın hastadan elde edilen *E. coli* izolatlarında MRHA, tip 1 fimbriya, hemolizin üretimi, serum direnci ve çok ilaca direnci fenotipik yöntemlerle değerlendirmiş; eş zamanlı olarak yapılandırılmış anketle sosyokültürel ve davranışsal verileri toplamıştır. Düşük sosyokültürel düzey, kronik hastalık, kan grubu ve belirli hijyen davranışları risk faktörü olarak saptanmıştır. Örneklem büyüklüğü, kesitsel tasarım ve kontrol grubu eksikliği başlıca sınırlılıklardır. Buna karşın tasarımın bütünleştirici mantığı, alanın sonraki yıllarda izlediği yönü önceden haber vermiştir.

BÖLÜM 9: FENOTİPTEN GENOTİPE: YÖNTEMLERİN YİRMİ YILLIK DÖNÜŞÜMÜ

9.1. İki Ayrı Soru: “Yapıyor mu?” ve “Yapabilir mi?”

Fenotipik ve genotipik yöntemler, yüzeyde aynı soruyu yanıtlıyor gibi görünseler de aslında farklı sorular sorarlar. Fenotipik test, bakterinin belirli bir koşulda o özelliği gösterip göstermediğini ölçer. Genotipik test ise, bakterinin o özelliği kodlayan geni taşıyıp taşımadığını gösterir.

Bu ayrım önemsiz değildir. Faz varyasyonuna tabi bir gen, taşındığı hâlde ifade edilmeyebilir. Bir gen mutasyona uğrayarak işlevini kaybetmiş olabilir; PCR yine de pozitif sonuç verir. Tersine, bir fenotipik test farklı bir genin ürününü yakalayıp yalancı yönlendirme yapabilir.

Bu nedenle iki yaklaşım rakip değil, tamamlayıcıdır. Güncel çalışmalarda ideal tasarım, genotipik tarama ile fenotipik doğrulamayı birlikte kullanmaktır.

9.2. Adezyonun Değerlendirilmesi

2003'te: Hemagglütinasyon testleri. Bakteri süspansiyonu eritrositlerle karıştırılır, D-mannoz varlığında ve yokluğunda agglütinasyon gözlenir. Manozaya duyarlı agglütinasyon tip 1 fimbriyaya, manozaya dirençli agglütinasyon P fimbriya ve benzeri adezinlere işaret eder.

Bugün: fimH, papC, papG (alt sınıflarıyla), sfa, foc, afa/dra genlerinin çoklu PCR ile taranması; tüm genom dizilemede virülans gen veri tabanlarına (VirulenceFinder, VFDB) karşı tarama; papG alt sınıflarının allel düzeyinde ayrımı; adezyon kapasitesinin kültürlenmiş üroepitelyal hücre hatlarıyla (T24, 5637) kantitatif olarak ölçülmesi.

Kazanım: Alt sınıf ayrımı ve allel düzeyinde çözünürlük. PapG sınıf II ile sınıf III arasındaki ayrım, hemaglutinasyon testiyle yapılamaz; oysa bu ayrım klinik tabloyla ilişkilidir.

9.3. Toksin Üretiminin Değerlendirilmesi

2003'te: Kanlı agarda beta-hemoliz zonu gözlemi.

Bugün: hlyA, cnfI, sat, vat, usp genlerinin PCR ile saptanması; toksin ekspresyonunun hücre kültürü sitotoksiste deneyleriyle kantitatif ölçümü; transkriptomik analizle enfeksiyon koşullarındaki gerçek ekspresyon düzeyinin belirlenmesi.

Kazanım: Ekspresyon düzeyinin nicel ölçümü. Hemoliz zonu varlığı ikili (var/yok) bir veridir; oysa toksin üretim miktarı klinik şiddetle ilişkili olabilir.

Korunan değer: Kanlı agar gözlemi hâlâ pratiktir, ucuzdur ve rutin laboratuvar da ek maliyet gerektirmez. Kaynak kısıtlı ortamlarda değerini korumaktadır.

9.4. Serum Direncinin Değerlendirilmesi

2003'te: Taze insan serumu ile inkübasyon sonrası canlılık sayımı.

Bugün: traT, ompA, iss, kpsMTII genlerinin PCR ile taranması; kompleman bileşenlerinin bakteri yüzeyine bağlanmasının akış sitometrisiyle ölçümü; standardize serum öldürme deneyleri.

Kazanım: Mekanizmanın ayrıştırılması. Fenotipik test bakterinin hayatta kaldığını gösterir ama hangi mekanizmayla kaçtığını söylemez; genotipik analiz bunu ayrıştırır.

9.5. Antimikrobiyal Direncin Değerlendirilmesi

2003'te: Disk difüzyon yöntemi. Direnç, inhibisyon zon çapına göre duyarlı/orta/dirençli olarak kategorize edilir.

Bugün: Otomatize sistemlerle MİK belirlenmesi; gradyan şerit testleri; GSBL ve karbapenemaz üretiminin fenotipik doğrulama testleriyle saptanması; direnç genlerinin (*bla*CTX-M, *bla*TEM, *bla*SHV, *bla*OXA-48, *bla*NDM) moleküler tanımlanması; direnç genlerinin plazmit mi kromozom mu üzerinde bulunduğunun belirlenmesi; kütle spektrometresi temelli hızlı direnç saptama yöntemleri.

Kazanım: Bu alandaki dönüşüm en köklüsüdür. Kategorik direnç bilgisinden nicel MİK verisine geçiş, farmakokinetik/farmakodinamik hedeflere göre doz optimizasyonuna olanak tanımıştır. Direnç mekanizmasının moleküler tanımlanması ise hem tedavi seçimini hem de enfeksiyon kontrol önlemlerini yönlendirir.

9.6. Suş Tiplendirmesi

2003'te: Serotiplendirme, biyotiplendirme; bazı merkezlerde pulsed-field jel elektroforezi.

Bugün: Çok lokuslu sekans tiplendirmesi (MLST); tüm genom dizileme temelli çekirdek genom MLST; tek nükleotid polimorfizmi temelli filogenetik analiz; filogenetik grup belirlemesi.

Kazanım: Klonal yayılımın izlenebilmesi. ST131 gibi yüksek riskli klonların küresel yayılımı, ancak bu araçlarla saptanabilmiştir. Tekrarlayan enfeksiyonlarda aynı suşun mu yoksa

yeni bir suşun mu söz konusu olduğu, ancak yüksek çözünürlüklü tiplendirmeye ayrılabilir.

9.7. Hücre İçi Yaşam Döngüsünün Değerlendirilmesi

2003'te: Değerlendirilemiyordu. Kavram henüz literatüre yeni giriyordu.

Bugün: Gentamisin koruma deneyleriyle hücre içi bakteri sayımı; konfokal ve elektron mikroskopisiyle IBC'lerin doğrudan görüntülenmesi; floresan işaretli suşlarla canlı hücre görüntüleme; idrar sedimentinde filamanöz bakteri ve IBC aranması.

Kazanım: Tümüyle yeni bir gözlem katmanı. Bu, yöntem iyileştirmesi değil, daha önce görünmeyen bir biyolojik gerçekliğin görünür hâle gelmesidir.

9.8. Karşılaştırmalı Özet Tablosu

Tablo 9.1. 2003 tez çalışmasında değerlendirilen virülans faktörlerinin güncel yöntem ve kanıtlarla karşılaştırması

Virülans Faktörü	2003 Tez Yöntemi (n=60)	Güncel Yöntem	Güncel Kanıt (2019–2025)
Tip 1 fimbriya	Manoza duyarlı hemagglütinasyon	fimH PCR, tüm genom dizileme, allel analizi	fimH, izolatların %75,3'ünde (Bunduki vd., 2021); IBC oluşumunun başlatıcısı
P fimbriya	Manoza dirençli hemagglütinasyon	papC/papG PCR, alt sınıf ayrımı	Piyelonefritle güçlü ilişki; PapG sınıf II insan piyelonefritinde baskın

Hemolizi n	Kanlı agarda beta- hemoliz	hlyA PCR, sitotoksosite deneyi	Konak protein proteolizi ile adezyon ve sağkalım yolaklarının bozulması (Dhakal & Mulvey, 2012)
Serum direnci	Taze serumla canlılık testi	traT/ompA/kp s PCR, akış sitometrisi	traT, izolatların %75,1’inde; kpsMTII %60,6 (Bunduki vd., 2021)
Demir kazanımı	Değerlendirilmedi	Siderofor gen kümeleri (iuc, iro, chu, ybt)	iucD %65,7; demir kısıtlı ortamda büyüme için elzem (Wiles vd., 2008)
Çok ilaca direnc	Disk difüzyon	MİK, direnc geni tanımlaması, plazmit analizi	ST131/CTX-M- 15 küresel yayılımı (Mathers vd., 2015; Solanki vd., 2025)
Hücre içi topluluk	Değerlendirilemed i	Gentamisin koruma, konfokal mikroskopi	İnsan idrar örneklerinde doğrulandı (Rosen vd., 2007)
Biyofilm	Değerlendirilmedi	Mikroplak biyofilm testi, konfokal mikroskopi	Planktonik forma göre 100–1.000 kat tolerans (Soto vd., 2007)

9.9. Yöntem Dönüşümünün Anlamı

Yirmi yıllık dönüşüm, yalnızca ölçümün hassaslaşması değildir. Üç ayrı kazanım söz konusudur.

Çözünürlük. İkili verilerden nicel verilere, tür düzeyinden allel düzeyine geçiş, ilişkilerin daha ince ayrımlarla incelenmesini sağlamıştır.

Görünürlük. Hücre içi yaşam döngüsü gibi tümüyle yeni bir biyolojik katman görünür hâle gelmiştir; bu, ölçümün iyileşmesinden farklı bir kazanımdır.

Ölçek. Tüm genom dizilemenin maliyeti düştükçe altmış izolatlık serilerden binlerce izolatlık veri setlerine geçilmiştir. Klonal yayılım gibi olgular ancak bu ölçekte görülebilmektedir.

Bununla birlikte, yöntemsel ilerlemenin her sorunu çözmediğini belirtmek gerekir. Virülans genlerinin varlığı ile klinik sonuç arasındaki ilişki, tüm genom verisiyle bile beklenenden zayıf kalmaktadır. Denklemdaki eksik değişken hâlâ konak tarafındadır; 2003 tez çalışmasının işaret ettiği nokta da buydu.

9.10. Bölüm Özeti

2003'te kullanılan fenotipik yöntemlerin tümü, bugün moleküler karşılıklarına kavuşmuştur. Hemagglütinasyon testinin yerini adezin geni taraması, hemoliz gözleminin yerini toksin geni PCR'ı ve sitotoksinite ölçümü, serum direnci testinin yerini traT/kps analizi, disk difüzyonun yerini MİK ve direnç geni tanımlaması almıştır. En büyük kazanım, hücre içi yaşam döngüsünün görünür hâle gelmesidir. Buna karşın, virülans donanımı ile klinik sonuç arasındaki ilişkinin hâlâ zayıf kalması, konak ve bağlam değişkenlerinin önemini yeniden vurgulamaktadır.

BÖLÜM 10: ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: GSBL'DEN KARBAPENEM DİRENCİNE

10.1. Yirmi Yılda Değişen Manzara

2003 yılında toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik tedavi seçimi, bugünkünden kolaydı. Trimetoprim-sülfametoksazol pek çok bölgede hâlâ birinci seçenektir; fluorokinolonlar yüksek etkinlikleriyle güvenilir bir yedek oluşturmuyordu. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten suşlar esas olarak hastane kaynaklı enfeksiyonların sorunuydu.

Aradan geçen sürede bu tablo köklü biçimde değişti. GSBL üreten *E. coli* suşları toplum kaynaklı enfeksiyonlarda yaygınlaştı; fluorokinolon direnci pek çok bölgede ampirik kullanımı olanaksız kılacak düzeye ulaştı; karbapenem direnci ise artık yalnızca teorik bir tehdit olmaktan çıktı.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2024 tarihli Bakteriyel Öncelikli Patojenler Listesi, üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli Enterobacterales'i kritik öncelikli kategoride tutmuştur (World Health Organization, 2024). Bu sınıflandırma, sorunun küresel ölçekteki ağırlığını yansıtır.

10.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamazlar

GSBL enzimleri, penisilinleri, birinci ile üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize eden; ancak sefamisinlere

ve karbapenemlere etkisiz olan, beta-laktamaz inhibitörleriyle inhibe edilebilen enzimlerdir.

Tarihsel olarak GSBL'ler TEM ve SHV ailelerinin nokta mutasyonlarıyla ortaya çıkan türevleriydi ve ağırlıklı olarak hastane kökenli *Klebsiella* suşlarında görülüyordu. 2000'li yılların başından itibaren manzara değişti: CTX-M ailesi hızla baskın hâle geldi.

CTX-M enzimlerinin başarısının nedenleri çok katmanlıdır. Bu enzimler, *Kluyvera* türlerinden kromozomal kökenli olarak mobilize olmuş; ISEcp1 gibi insersiyon dizileri aracılığıyla plazmitlere aktarılmış; sonra da yüksek uyum kapasiteli konjugatif plazmitler üzerinde yayılmışlardır. CTX-M-15, küresel ölçekte en yaygın varyanttır ve ST131 klonuyla güçlü birliktelik gösterir (Mathers vd., 2015).

Bu birliktelik, direncin yayılımında iki farklı mekanizmanın birleşimini temsil eder: plazmit aracılı yatay yayılım ve başarılı bir klonun dikey yayılımı. Epidemik direnç plazmitleri ile uluslararası yüksek riskli klonların birlikte rol oynaması, çoklu ilaca dirençli Enterobacterales'in yayılımının temel motorudur (Mathers vd., 2015).

Klinik açıdan kritik nokta, GSBL üreten suşların çoğunlukla yalnızca beta-laktamlara değil, aynı plazmit üzerinde taşınan direnç genleri nedeniyle fluorokinolonlara, aminoglikozidlere ve trimetoprim-sülfametoksazole de dirençli olmasıdır. Bu ko-direnç örüntüsü, tedavi seçeneklerini dramatik biçimde daraltır.

10.3. Toplum Kaynaklı Dirençteki Artış

Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında yüksek antimikrobiyal direncin klinik önemini değerlendiren çalışmalar, tedavi gecikmesi ile kötü sonuçlar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (Zavala-Cerna vd., 2020). Uygunsuz ampirik tedavi,

semptom süresini uzatır, hastaneye yatış olasılığını artırır ve maliyetleri yükseltir.

Klinik örneklerden izole edilen *E. coli* suşlarının 2019–2023 arasındaki direnç eğilimlerini inceleyen retrospektif bir hastane temelli analiz, direnç oranlarındaki artışın sürdüğünü belgelemiştir (Goleanu Vasiloiu vd., 2025). Bu tür yerel süveyans çalışmaları, ampirik tedavi kararlarının dayanağını oluşturması bakımından vazgeçilmezdir.

Direnç artışının sürücülerini çok yönlüdür:

Antibiyotik kullanım baskısı. Gereksiz reçeteleme, uygunsuz doz ve süre, reçetesiz satın alma ve kendi kendine tedavi, seçim baskısının başlıca kaynaklarıdır.

Veteriner ve tarımsal kullanım. Hayvancılıkta büyümeyi teşvik amaçlı ve profilaktik antibiyotik kullanımı, dirençli suşların gıda zinciri yoluyla insana geçişine zemin hazırlar.

Uluslararası seyahat. Yüksek direnç oranlarına sahip bölgelere seyahat, bağırsak florasında dirençli suşlarla kolonizasyona yol açar; bu kolonizasyon aylarca sürebilir.

Sağlık hizmeti temasları. Ayaktan tedavi ve bakımevi temasları, dirençli suşların topluma taşınmasında rol oynar.

Su ve çevre kontaminasyonu. Atık su arıtma sistemlerinin yetersizliği, direnç genlerinin çevresel yayılımını kolaylaştırır.

10.4. Karbapenem Direnci

Karbapenemler, GSBL üreten Enterobacterales enfeksiyonlarının tedavisinde uzun süre güvenli liman işlevi görmüştür. Ancak karbapenemaz üreten suşların yayılımı, bu limanı da tehdit altına sokmuştur.

Başlıca karbapenemaz aileleri arasında KPC (Ambler sınıf A), NDM, VIM ve IMP (sınıf B, metallo-beta-laktamazlar) ve OXA-48 benzeri enzimler (sınıf D) yer alır. Bunların coğrafi dağılımı farklıdır; OXA-48 benzeri enzimler Akdeniz havzası ve Türkiye’yi kapsayan bölgede özellikle yaygındır.

Üriner sistem enfeksiyonları açısından karbapenem direncinin özel bir önemi vardır: Üriner sistem, karbapenemaz üreten suşlarla en sık kolonizasyon ve enfeksiyon bölgesidir. Kateterli hastalar ve tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle çok sayıda antibiyotik kürüne maruz kalmış bireyler, en yüksek riskli gruptur.

Yeni ajanlar bu boşluğu kısmen doldurmaktadır. Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-relebaktam ve sefidierokol, farklı karbapenemaz tiplerine karşı etkinlik göstermektedir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği’nin dirençli gram negatif enfeksiyonlara ilişkin güncel rehberi, bu ajanların hangi direnç mekanizmasında tercih edileceğini ayrıntılı biçimde ele almaktadır (Infectious Diseases Society of America, 2024).

10.5. Korunmuş Ajanlar: Nitrofurantoin ve Fosfomisin

Direnç manzarasının kararmasına karşın, iki eski ajan dikkat çekici biçimde etkinliğini korumuştur.

Nitrofurantoin, çoklu hücre içi hedefe etki eden bir prodrug’dır. Bakteriyel nitroredüktazlar tarafından aktive edilerek ribozomal proteinleri, DNA’yı ve metabolik enzimleri hedefler. Çoklu hedef mekanizması, direnç gelişimini güçleştirir. GSBL üreten *E. coli* suşlarında bile duyarlılık oranları çoğu bölgede yüksek kalmaktadır.

Nitrofurantoinin sınırlılıkları da bilinmelidir: Yalnızca idrarda etkili konsantrasyona ulaşır, dolayısıyla piyelonefrit ve sistemik enfeksiyonlarda kullanılamaz. Kreatinin klirensi düşük

hastalarda etkinliği azalır ve toksisite riski artar. Uzun süreli kullanımda pulmoner ve hepatik yan etkiler görülebilir.

Fosfomisin trometamol, hücre duvarı sentezinin ilk basamağındaki MurA enzimini inhibe eder. Tek doz oral kullanım avantajı, uyumu artırır. GSBL üreten suşlara karşı etkinliği korunmaktadır. Ancak monoterapi sırasında direnç gelişimi bildirilmiştir ve komplike enfeksiyonlarda tek başına kullanımı önerilmez.

Her iki ajanın da direnç seçilimi açısından kolateral hasarının düşük olması, bunları antimikrobiyal yönetim perspektifinden özellikle değerli kılar.

10.6. Antimikrobiyal Yönetişim ve Sürveyans

Ampirik tedavi seçiminin yerel direnç verilerine dayanması, çağdaş yaklaşımın temel ilkesidir. Genel kural olarak, bir ajanın toplum kaynaklı sistit için ampirik seçenek olabilmesi için yerel direnç oranının %20'nin altında olması beklenir (Gupta vd., 2011; Kranz vd., 2024).

Bu ilke, yerel sürveyansın vazgeçilmezliğini ortaya koyar. Uluslararası verilerin yerel karara doğrudan aktarılması yanıltıcıdır; direnç oranları yalnızca ülkeler arasında değil, aynı ülkedeki merkezler arasında ve hatta aynı merkezdeki farklı hasta gruplarında bile değişir.

Antimikrobiyal yönetim programlarının üriner sistem enfeksiyonlarına ilişkin öncelikleri şunlardır:

- Asemptomatik bakteriürinin gereksiz tedavisinden kaçınmak. Bu, en yüksek getirili tek müdahaledir; asemptomatik bakteriüri tedavisi hem yararsızdır hem de direnç seçer (Nicolle vd., 2019).

- Kültür alınmasını teşvik etmek ve ampirik tedaviyi sonuca göre daraltmak.
- Tedavi süresini kısaltmak; basit sistitte uzun rejimlerden kaçınmak.
- Fluorokinolonları korumak; basit sistitte ilk seçenek olarak kullanmamak.
- Kateter kullanımını sınırlamak ve gereksiz kateterleri erken çekmek.

10.7. Vir lans-Direnç Kesiiimi ve Klinik Sonuç

Bölüm 4'te ele alınan vir lans-direnç ilişkisi, klinik düzeyde somut sonuçlar doğurur. ST131 gibi klonlar, geli mi  adezif kapasitelerini çoklu ilaç direnciyle birleştirerek aynı anda yüksek virülanslı ve kapsamlı ilaç dirençli tek bir küresel klonda vir lans ile direncin örtüşmesinin ayrı bir tehdit olu turdu unu  rnekleemektedir (Mathers vd., 2015; Solanki vd., 2025).

Bu  rt şmenin hasta düzeyindeki karşılığı Şudur: Hem daha kolay enfeksiyon oluşturan hem de ampirik tedaviye yanıt vermeyen bir organizma, klinik seyri iki koldan k t le tirir. Tedavi gecikmesi, IBC oluşumu ve rezervuar yerleşimi için ek zaman tanır; bu da tekrarlayan enfeksiyon riskini artırır. Böylece direnç, yalnızca bir tedavi sorunu değil, kronikle menin de sürücüsü hâline gelir.

10.8. 2003 Bulgusunun Yeniden Okunması

2003 tarihli tez çalışmasında çok ilaca direncin bir vir lans göstergesi olarak panel içine alınmış olması, aradan geçen sürede giderek daha yerinde bir tercih olarak görünmektedir. O dönemde bu, kavramsal açıdan tartışmaya açık bir seçimdi; direnç ile virülansın farklı boyutlar olduğu g r    yaygındı.

Yüksek riskli klonların ortaya  ıkı ı, iki boyutun pratikte i  içe geçtiğini göstermiştir. Hasta açısından bakıldığında, tedaviye

yanıt vermeyen bir enfeksiyon, virülan bir enfeksiyondan ayırt edilemez. Bu anlamda, 2003 çalışmasının direnci virlans panelinin bir parçası saymasının klinik sezgisi doğrulanmıştır.

10.9. Bölüm zeti

Son yirmi yılda toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında direnç manzarası köklü biçimde değişmiştir. CTX-M tipi GSBL’ler, epidemik plazmitler ve ST131 gibi yüksek riskli klonlar aracılığıyla küresel ölçekte yayılmıştır. DSÖ, nc kuşak sefalosporinlere dirençli Enterobacterales’i kritik öncelikli patojen olarak sınıflandırmıştır. Karbapenem direnci, özellikle üriner kaynaklı olarak artmaktadır. Nitrofurantoin ve fosfomisin, çoklu hedefli etki mekanizmaları sayesinde etkinliklerini büyük ölçüde korumuştur. Ampirik tedavinin yerel sürveyans verilerine dayanması ve asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmemesi, yönetişimin iki temel ilkesidir.

BÖLÜM 11: SOSYOKÜLTÜREL BELİRLEYİCİLER VE SAĞLIĞIN SOSYAL DETERMINANTLARI

11.1. Kavramsal Çerçeve

Sağlığın sosyal belirleyicileri, insanların doğdukları, büyüdükları, yaşadıkları, çalıştıkları ve yaşlandıkları koşullar ile bu koşulları şekillendiren güç, para ve kaynak dağılımını ifade eder. Bu çerçeve, sağlık sonuçlarındaki eşitsizliklerin büyük bölümünün tıbbi bakımın kalitesinden değil, bakımın dışındaki yaşam koşullarından kaynaklandığını savunur.

Enfeksiyon hastalıkları alanında bu çerçeve, tüberküloz ve HIV gibi hastalıklarda uzun süredir kabul görmüştür. Üriner sistem enfeksiyonları ise, görece hafif ve “teknik” bir sorun olarak algılandığından, bu perspektiften daha az incelenmiştir. Oysa hastalığın yükü ve seyri, sosyoekonomik konumla yakından ilişkilidir.

Sosyal belirleyicilerin etkisi üç yol üzerinden gerçekleşir. **Doğrudan yol**, yaşam koşullarının fiziksel etkisidir: temiz suya erişim, sanitasyon, kalabalık konut. **Davranışsal yol**, sosyoekonomik konumun davranışları şekillendirmesidir: hijyen bilgisi, sıvı alımı, tuvalet kullanım örüntüleri. **Sağlık sistemi yolu**, bakıma erişimdeki eşitsizliktir: hekime ulaşabilme, tanı testi yaptırabilme, uygun tedaviyi karşılayabilme.

11.2. Eğitim Düzeyi

Eğitim, sağlık sonuçlarının en güçlü ve tutarlı öngörücülerinden biridir. Üriner sistem enfeksiyonları bağlamında etkisi çok yönlüdür.

Düşük eğitim düzeyi, hastalığa ilişkin bilginin sınırlı olmasına yol açar. Semptomların tanınması gecikir; basit sistitin piyelonefrite ilerlemesine fırsat tanınır. Koruyucu davranışlara ilişkin bilgi de eksiktir; perine temizliği yönü, koital sonrası işeme ve sıvı alımı gibi basit önlemler bilinmeyebilir.

Sağlık okuryazarlığı, ayrı ama ilişkili bir boyuttur. İlaç kullanım talimatlarının anlaşılması, tedavi süresinin tamamlanması ve kontrol kültürünün önemi, bu beceriyle doğrudan ilişkilidir. Tedavinin yarıda bırakılması hem başarısızlığa hem de direnç seçilimine yol açar.

Eğitim ayrıca dolaylı yollarla da etkilidir: gelir düzeyi, istihdam koşulları ve sağlık sigortası kapsamı üzerinden etkisini sürdürür.

2003 tarihli tez çalışmasında eğitim düzeyinin sosyokültürel değerlendirmenin merkezinde yer alması, bu çok yönlü etkiyi yakalamayı hedefleyen bir tercihti.

11.3. Gelir, İstihdam ve Çalışma Koşulları

Gelir düzeyinin etkisi, en somut biçimde sağlık hizmetine erişimde görülür. Muayene ücreti, laboratuvar tetkiki maliyeti ve ilaç bedeli, düşük gelirli hastalar için başvuruyu erteleten engellerdir. Bu erteleme, basit bir enfeksiyonun komplike hâle gelmesine yol açar.

Çalışma koşullarının rolü daha az fark edilir ancak önemlidir. Tuvalet erişimin kısıtlı olduğu işlerde (üretim bantları, kasa görevlileri, uzun yol şoförleri, öğretmenler, sağlık çalışanları) idrarı uzun süre tutmak zorunda kalmak, mesane boşalımının bozulmasına

ve enfeksiyon riskinin artmasına yol açar. Aynı biçimde, iş yerinde temiz tuvalet bulunmaması ve yeterli su içmeye zaman ayıramamak, hidrodinamik savunmayı zayıflatır.

Konut koşulları da doğrudan etkilidir. Kalabalık haneler, temiz suya erişim sorunu ve yetersiz sanitasyon, perineal kolonizasyon riskini artırır.

11.4. Sağlık Hizmetlerine Erişim ve Sağlık Arama Davranışı

İngiltere’de yürütülen bir çalışma, sosyodemografik durumun ve üriner sistem enfeksiyonu semptomlarının kadınların sağlık hizmeti arama davranışı ve hastalık yönetimi üzerindeki etkisini incelemiştir (Cooper vd., 2023). Bulgular, sosyoekonomik açıdan dezavantajlı kadınların hem başvuru örüntülerinde hem de aldıkları bakımda farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur.

Çalışmanın evrensel sağlık sigortasının bulunduğu bir ülkede yürütülmüş olması dikkate değerdir. Yani erişim eşitsizliği yalnızca ödeme kapasitesiyle açıklanamaz; zaman, ulaşım, işten izin alabilme, dil ve iletişim engelleri, sağlık sistemine güven ve önceki olumsuz deneyimler de rol oynar.

Sağlık arama davranışındaki gecikmenin bir başka sonucu, kendi kendine tedavidir. Reçetesiz antibiyotik temini, evde artan ilaçların kullanılması ve komşu ya da akraba tavsiyesiyle ilaç alınması, düşük gelirli gruplarda daha yaygındır. Bu uygulamalar hem yetersiz tedaviye hem de direnç seçilimine yol açar.

11.5. Gebelikte Sosyal Risk Faktörleri

Kolombiya’nın Monteria kentinde gebe kadınlarda üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili sosyal risk faktörlerini inceleyen bir çalışma, enfeksiyon geçiren gebelerin %95’inin en düşük sosyoekonomik tabakaya mensup olduğunu saptamıştır (Borja Suarez vd., 2023).

Bu oranın çarpıcılığı, sosyal belirleyicilerin etkisinin ne denli güçlü olabileceğini göstermektedir. Gebelik, fizyolojik olarak zaten yüksek riskli bir dönemdir; sosyoekonomik dezavantaj bu riski katlamaktadır.

Gebelikteki üriner sistem enfeksiyonlarının sonuçları yalnızca anneyi ilgilendirmez. Tedavi edilmemiş asemptomatik bakteriüri, piyelonefrite ilerleyerek preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal komplikasyon riskini artırır. Böylece sosyal eşitsizlik, kuşaklar arası bir sağlık etkisine dönüşür.

11.6. Büyük Ölçekli Doğrulama Çalışmaları

Küresel Hastalık Yüğü 2021 verileri, sosyoekonomik dezavantaj ile üriner sistem enfeksiyonu yükü arasındaki bağlantıyı pekiştirmiştir (Global Burden of Disease 2021 Urologic Diseases Collaborators, 2025; Li vd., 2025). Sosyodemografik indeksi düşük bölgelerde hastalık yükünün daha ağır olması, tutarlı biçimde gözlenen bir örüntüdür.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 200.000'i aşkın kadını kapsayan 2024 tarihli bir çalışma, sosyal belirleyicilerin biyomedikal risk faktörlerinin ötesinde nüks üzerinde anlamlı katkı sağladığını doğrulamıştır (Ackerson vd., 2024). Bu çalışmanın metodolojik önemi büyüktür: Klasik risk faktörleri (yaş, komorbidite, önceki enfeksiyon öyküsü, cinsel etkinlik) istatistiksel olarak kontrol edildikten *sonra* bile sosyal değişkenlerin bağımsız katkısının sürmesi, ilişkinin sadece karıştırıcı faktörlerden kaynaklanmadığını gösterir.

Bu bulgu, 2003 tarihli tez çalışmasının 60 hastalık serisinde sezilen ilişkinin, iki yüz binlik bir kohortta doğrulanması anlamına gelir. Küçük örneklemliler bir çalışmanın yön olarak doğru bir gözlem yakalaması, sıkça karşılaşılan bir durum değildir ve tasarımın isabetine işaret eder.

11.7. Değiştirilebilir Davranışsal Risk Faktörleri

Orijinal tezde vurgulanan değiştirilebilir davranışsal risk faktörleri (perine temizliğinin yönü, sıvı alımı, koital sonrası işeme alışkanlıkları) sonraki yıllarda tutarlı biçimde doğrulanmıştır.

Perine temizliğinin yönü. Önden arkaya temizlik önerisi, perianal bölgeden üretraya bakteri taşınmasını azaltmayı hedefler. Bu davranışın öğrenilmesi büyük ölçüde annelerden ve okul sağlığı eğitiminden gerçekteşir; dolayısıyla eğitim düzeyiyle yakından ilişkilidir.

Sıvı alımı. Günlük sıvı alımını artırmanın tekrarlayan enfeksiyon sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Bu basit müdahalenin engelleri, çalışma koşullarıyla ilişkilidir: Tuvalet erişimi kısıtlı bir işte çalışan kadın, bilinçli olarak daha az su içebilir.

Koital sonrası işeme. Kanıt düzeyi görece zayıf olmakla birlikte, zararsız ve maliyetsiz bir öneridir.

Kontrasepsiyon yöntemi. Spermisit ve diyafram kullanımı, vajinal florayı bozarak riski artırır. Alternatif yöntemlere geçiş, tekrarlayan enfeksiyonu olan kadınlarda önerilir.

Kabızlık ve bağırsak alışkanlıkları. Kronik kabızlık, hem perineal kolonizasyonu artırır hem de mesane boşalımını mekanik olarak etkiler.

Bu faktörlerin sosyokültürel düzeyle yakın ilişkileri, toplum temelli sağlık eğitimini ön sıradaki bir müdahale olarak desteklemektedir.

11.8. Müdahale Alanları

Sosyal belirleyicilerin saptanması, ancak müdahaleye dönüştüğünde anlam kazanır. Üriner sistem enfeksiyonları bağlamında öne çıkan müdahale alanları şunlardır:

Toplum temelli sağlık eğitimi. Basit, açık ve kültürel olarak uygun mesajların, düşük eğitim düzeyli gruplara ulaştırılması. Görsel materyal kullanımı, okuryazarlık engelini aşmada etkilidir.

Okul sağlık programları. Ergenlik döneminde verilen hijyen eğitimi, yaşam boyu sürecek alışkanlıkları şekillendirir.

İş yeri düzenlemeleri. Tuvalet molası hakkının korunması, temiz tuvalet erişiminin sağlanması ve su tüketime olanak tanınması, iş sağlık boyutuyla ele alınmalıdır.

Birinci basamak erişiminin güçlendirilmesi. Kültür temelli tanının yaygınlaştırılması ve gecikmesiz tedavi olanağı, komplike enfeksiyonları önlemenin en etkin yoludur.

Reçetesiz antibiyotik satışının denetimi. Bu, hem tedavi kalitesini artırır hem de direnç seçilimini azaltır.

Gebelikte tarama. Aseptomatik bakteriüri taramasının, sosyoekonomik açıdan dezavantajlı gebelerde eksiksiz uygulanması özellikle önemlidir.

11.9. Yöntemsel Bir Not: Sosyal Değişkenlerin lm

Sosyal belirleyicileri araştıran çalışmaların ortak güçlüğü, ölçüm standardizasyonudur. “Düşük sosyokültürel düzey” ifadesi, eğitim, gelir, meslek, konut koşulları ve bunların bileşimini içerebilir; çalışmalar arasında tanım farklılıkları karşılaştırmayı güçleştirir.

2003 tarihli tez çalışmasının bu açıdan sınırlılığı, kullanılan anketin doğrulanmış bir lk olmamasıdır. Güncel çalışmalarda ise doğrulanmış sosyoekonomik indeksler, alan yoksunluk indeksleri ve standardize sağlık okuryazarlığı ölçükleri kullanılmaktadır. Bu standardizasyon, bulguların karşılaştırılabilirliğini artırmaktadır.

Gelecek alışmalar için öneri, mikrobiyolojik verinin doğrulanmış sosyal lklerle birlikte toplanması ve çok değişkenli

modellerde her iki grubun eş zamanlı değerlendirilmesidir. Bu, 2003 tezinin tasarım mantığının çağdaş araçlarla yeniden kurulması anlamına gelir.

11.10. Bölüm Özeti

Sosyal belirleyiciler, üriner sistem enfeksiyonlarının sıklığını, seyrini ve sonucunu doğrudan, davranışsal ve sağlık sistemi yolları üzerinden etkiler. Eğitim düzeyi, gelir, çalışma koşulları ve bakıma erişim, riski şekillendiren temel değişkenlerdir. Gebe kadınlarda enfeksiyon geçirenlerin ezici çoğunluğunun en düşük sosyoekonomik tabakadan olması, etkinin gücünü göstermektedir. İki yüz binden fazla kadını kapsayan bir kohortta, sosyal belirleyicilerin biyomedikal faktörlerin ötesinde bağımsız katkı sağladığının gösterilmesi, 2003 tez çalışmasının küçük örnekleme sezdiği ilişkiyi doğrulamıştır. Değiştirilebilir davranışsal faktörlerin sosyokültürel düzeyle iç içe geçmiş olması, toplum temelli sağlık eğitimini öncelikli müdahale hâline getirmektedir.

BÖLÜM 12: TANI: KÜLTÜRDEN MOLEKÜLER YÖNTEMLERE

12.1. Klinik Değerlendirme

Tanının başlangıç noktası, klinik değerlendirmedir. Dizüri, pollaküri, sıkışma hissi ve suprapubik rahatsızlık, alt üriner sistem enfeksiyonunun tipik semptomlarıdır. Vajinal akıntı ve irritasyonun bulunmaması, tanının olasılığını yükseltir.

Genç, sağlıklı ve gebe olmayan kadınlarda tipik semptomların varlığı ve vajinal semptomların yokluğu, komplike olmayan sistit tanısı için yüksek olasılık sağlar. Bu grupta ampirik tedavi, kültür beklemeden başlanabilir.

Ateş, yan ağrısı, kostovertebral açığı hassasiyeti, bulantı ve kusma, üst üriner sistem tutulumuna işaret eder ve farklı bir yaklaşım gerektirir. Bu tabloda kültür alınması zorunludur.

Ayırıcı tanıda vajinit, üretrit (özellikle cinsel yolla bulaşan etkenlere bağlı), interstisyel sistit/mesane ağrısı sendromu, aşırı aktif mesane, üriner taş hastalığı ve pelvik inflamatuvar hastalık yer alır. Bu tabloların üriner sistem enfeksiyonu sanılarak tedavi edilmesi, hem hastanın gerçek sorununu geciktirir hem de gereksiz antibiyotik kullanımına yol açar.

12.2. İdrar Örneğinin Alınması

Örnek kalitesi, tüm laboratuvar sürecinin en zayıf halkasıdır. Orta akım temiz yakalama tekniği standarttır: İlk idrar akımı atılır, orta bölüm steril kaba alınır. Perineal temizlik önerisi tartışmalıdır; bazı çalışmalar kontaminasyon oranını anlamlı biçimde azaltmadığını göstermiştir.

Kontaminasyonun laboratuvar göstergeleri arasında çok sayıda epitel hücresi görülmesi ve birden fazla bakteri türünün üremesi yer alır. Bu durumda kültür yinelenmelidir.

Örneğin gecikmeden işlenmesi kritiktir. Oda ısısında bekleyen idrarda bakteri sayısı hızla artar; bu, yanlış pozitif sonuçlara yol açar. Örnek iki saat içinde işlenemeyecekse buzdolabında saklanmalı ya da koruyucu içeren tüplere alınmalıdır.

Kateterizasyon ile örnek alma, yalnızca örnek veremeyen hastalarda düşünülmelidir; işlemin kendisi enfeksiyon riski taşır. Suprapubik aspirasyon, esas olarak yenidoğan ve süt çocuklarında kullanılır.

Kalıcı kateteri olan hastalarda, kateter torbasından örnek alınması hatalıdır; örnek kateterin örnekleme portundan ya da tercihen yeni takılan bir kateterden alınmalıdır.

12.3. İdrar Tam Tetkiki ve Hızlı Testler

Lökosit esteraz, idrarda nötrofil varlığını gösteren enzimatik bir testtir. Duyarlılığı orta, özgüllüğü sınırlıdır.

Nitrit testi, Enterobacterales'in nitratı nitrite indirgemesi esasına dayanır. Özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür. Yalancı negatiflik nedenleri arasında idrarın mesanede yeterince beklememesi, düşük diyet nitrat alımı ve nitrat redüktazı olmayan etkenler (*Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus*,

Pseudomonas) sayılabilir. Nitrit pozitifliği güçlü bir kanıttır; negatifliği ise enfeksiyonu dışlamaz.

Mikroskopik inceleme, piyüri ve bakteriüri varlığını gösterir. Santrifüj edilmemiş idrarda mikroskopi, sayım hassasiyeti açısından tercih edilir.

Piyürinin yorumunda dikkat gerekir. Piyüri olmadan bakteriüri, çoğunlukla kontaminasyon ya da asemptomatik bakteriüri anlamına gelir. Steril piyüri (piyüri var, kültür negatif) ise tüberküloz, klamidyal üretrit, interstisyel nefrit, taş, tümör ve önceden antibiyotik kullanımı gibi durumları akla getirmelidir.

12.4. İdrar Kültürü

İdrar kültürü, tanının altın standardı olmayı sürdürmektedir. Kantitatif ekim yöntemiyle koloni sayımı yapılır ve izole edilen etkenin tanımlanması ile antimikrobiyal duyarlılığı belirlenir.

Klasik eşik değer olan 10^5 CFU/mL, asemptomatik bakteriüri taramaları için geliştirilmiş bir ölçüttür. Semptomatik kadınlarda bu eşik, duyarlılığı düşürecek kadar yüksektir; semptomatik akut sistitte 10^2 CFU/mL düzeyindeki üremelerin bile anlamlı olabileceği gösterilmiştir (Anger vd., 2019). Bu, klinik pratikte sıkça gözden kaçan bir noktadır: Semptomatik bir hastada düşük koloni sayısı, enfeksiyonu dışlamaz.

Eşik değerın örnek alma yöntemine göre de değışmesi gerekir. Suprapubik aspirasyonla alınan örnekte herhangi bir üreme anlamlıdır; kateter örneğinde eşik daha düşüktür.

Kültürün kimlere yapılacağı, kaynak kullanımı açısından önemli bir karardır. Komplike olmayan sistiti olan genç kadınlarda rutin kültür gerekemeyebilir. Kültür endikasyonları güncel rehberlerde ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır (Gupta vd., 2011; Kranz vd., 2024). Şu durumlarda kültür zorunludur: piyelonefrit şüphesi, tekrarlayan enfeksiyon, tedavi başarısızlığı, gebelik, erkek hasta,

kateter varlığı, hastane kaynaklı edinim, immünsüpresyon ve son üç ayda antibiyotik kullanımı öyküsü.

12.5. Kültürün Sınırlılıkları

Standart idrar kültürü protokolleri, belirli bir amaç için optimize edilmiştir: kısa sürede, düşük maliyetle, aerop ve hızlı üreyen üropatojenleri saptamak. Bu optimizasyon, bazı etkenlerin gözden kaçmasına yol açar.

Yavaş üreyen bakteriler, anaeroplara, fastidiöz organizmalar ve özel besiyeri gerektiren türler standart kültürde saptanmaz. Genişletilmiş kantitatif kültür protokolleri (daha büyük örnek hacmi, çeşitli besiyerleri, uzatılmış inkübasyon, anaerob koşullar), standart kültürde negatif kalan semptomatik hastaların önemli bir bölümünde etken saptayabilmektedir (Hilt vd., 2014).

“Kültür negatif semptomatik hasta” grubunun bir bölümü, dolayısıyla yöntemin sınırlılığından kaynaklanmaktadır. Bir diğer bölümünde ise hücre içi rezervuarlar (Bölüm 7) rol oynuyor olabilir.

12.6. Moleküler Tanı Yöntemleri

Çoklu PCR panelleri, idrar örneğinden doğrudan çok sayıda üropatojen ve direnç genini saatler içinde saptayabilmektedir. Hız avantajı belirgindir; kültürün 24–48 saatlik süresi, birkaç saate inmektedir.

Ancak bu yöntemlerin ciddi yorumlama güçlükleri vardır. İdrarın steril olmadığının anlaşılmasının ardından (Bölüm 3), moleküler panelde saptanan bir organizmanın enfeksiyon etkeni mi yoksa mikrobiyota üyesi mi olduğu sorusu kritik hâle gelmiştir. Ayrıca ölü bakterilerin DNA’sı da saptanır; bu, tedavi sonrası izlemde yanıltıcıdır.

Direnç genlerinin saptanması da fenotipik duyarlılığın yerini tam olarak tutmaz. Bir direnç geninin varlığı, ifade edilip edilmediğini ve MİK düzeyini göstermez.

Bu nedenlerle, moleküler panellerin rutin komplike olmayan sistitte kullanımı önerilmemektedir. Yeri, kültür negatif kalan semptomatik hastalar ve hızlı sonuç gerektiren ağır olgulardır.

16S rRNA dizileme ve metagenomik, esas olarak araştırma aracıdır (Wolfe vd., 2012). Üriner mikrobiyota çalışmalarının temelini oluşturur ve enfeksiyonu bir disbiyoz durumu olarak kavramaya olanak tanır.

MALDI-TOF kütle spektrometresi, kültür sonrası tür tanımlamasını dakikalar içinde yapmaktadır. Bu teknoloji, 2003'te rutin laboratuvarlarda bulunmuyordu; bugün pek çok merkezde standart hâle gelmiştir. Tanımlama süresini bir güne yakın kısaltması, tedavi kararlarını hızlandırmaktadır.

12.7. Görüntüleme

Komplike olmayan sistitte görüntüleme gerekmez. Endikasyonlar sınırlıdır:

Uygun tedaviye 48–72 saatte yanıt vermeyen piyelonefrit

Ürosepsis

Obstrüksiyon şüphesi

Taş öyküsü

Tekrarlayan piyelonefrit

Erkek hastalarda tekrarlayan enfeksiyon

Renal apse şüphesi

Ultrasonografi ilk basamak yöntemdir; obstrüksiyon, hidronefroz ve büyük apseleri gösterir. Kontrastlı bilgisayarlı

tomografi, amfizematöz piyelonefrit, apse ve taş saptamada üstündür.

Tekrarlayan komplike olmayan sistiti olan genç kadınlarda rutin ürolojik değerlendirme ve görüntülemenin tanısal getirisi düşüktür; bu grupta ileri tetkik genellikle gereksizdir.

12.8. Tanı Sürecinde Yapılan Yaygın Hatalar

Asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmesi. En sık ve en maliyetli hatadır. Gebeler ve invaziv ürolojik girişim planlananlar dışında, asemptomatik bakteriüri taranmamalı ve tedavi edilmemelidir (Nicolle vd., 2019).

Kokuya ve bulanıklığa dayalı tanı. İdrar kokusu ve görünümü, enfeksiyon göstergesi değildir; büyük ölçüde sıvı alımı ve diyetle ilişkilidir.

Yaşlılarda konfüzyonun tek başına enfeksiyon göstergesi sayılması. Bu grupta asemptomatik bakteriüri çok yaygındır; konfüzyonun başka nedenleri araştırılmadan üriner enfeksiyon tanısı konulması, hem yanlış tedaviye hem de gerçek nedenin gözden kaçmasına yol açar.

Kontamine örneğin sonucuna göre tedavi. Çoklu üreme, yinelenmesi gereken bir sonuçtur.

Semptomatik hastada düşük koloni sayısının göz ardı edilmesi. Yukarıda belirtildiği gibi, 10^5 eşiği semptomatik olgularda uygun değildir.

12.9. Bölüm Özeti

Tanı, klinik değerlendirmeye başlar; genç ve sağlıklı kadınlarda tipik semptomlar tek başına yüksek olasılık sağlar. İdrar kültürü altın standart olmayı sürdürmekle birlikte, standart protokoller yavaş üreyen ve fastidiöz etkenleri geçirir. Semptomatik hastalarda 10^5 CFU/mL eşiği fazla yüksektir. Moleküler paneller hız

avantajı sunar ancak mikrobiyota ile enfeksiyon ayrımı ve ölü bakteri DNA'sının saptanması gibi yorumlama güçlükleri taşır; yerleri seçilmiş olgulardır. MALDI-TOF, tür tanımlamasını hızlandırarak rutin pratiği dönüştürmüştür. Asemptomatik bakteriürinin gereksiz tedavisi, tanı sürecinin en yaygın ve en zararlı hatasıdır.

BÖLÜM 13: TEDAVİ VE KLİNİK YÖNETİM

13.1. Tedavi Kararının Çerçevesi

Üriner sistem enfeksiyonlarında tedavi kararı dört soruya verilen yanıtla şekillenir: Hasta semptomatik mi? Enfeksiyon alt mı üst üriner sistemde mi? Komplike edici faktör var mı? Yerel direnç oranları ne düzeyde?

Bu dört sorunun yanıtı, ajan seçimini, uygulama yolunu ve tedavi süresini belirler. Bunların ihmal edilmesi, hem tedavi başarısızlığına hem de gereksiz geniş spektrumlu kullanıma yol açar.

13.2. Asemptomatik Bakteriüri: Tedavi Etmemek Bir Tedavi Kararıdır

Asemptomatik bakteriüri, semptom bulunmaksızın idrarda anlamlı bakteri saptanmasıdır. Yaşlılarda, diyabetiklerde, kalıcı kateteri olanlarda ve bakımevi sakinlerinde çok yaygındır.

Bu grupların tedavi edilmesinin yararsız olduğu, kontrollü çalışmalarla defalarca gösterilmiştir. Tedavi ne semptom gelişimini önler ne de sonuçları iyileştirir; buna karşılık direnç seçer, yan etki riski oluşturur ve *Clostridioides difficile* enfeksiyonuna zemin hazırlar.

İstisnalar sınırlıdır ve iyi tanımlanmıştır:

Gebelik. Tarama ve tedavi zorunludur; tedavi edilmediğinde piyelonefrit ve preterm doğum riski yüksektir (Nicolle vd., 2019).

Mukoza travması beklenen ürolojik girişimler. Transüretral prostat rezeksiyonu gibi girişimler öncesi tedavi endikedir.

Bunlar dışında, kateterli hastalar, diyabetikler, yaşlılar, böbrek nakli alıcılarının erken dönem sonrası ve omurilik yaralanmalı hastalarda tarama ve tedavi önerilmez (Nicolle vd., 2019).

Bu ilkenin klinik pratiğe yerleşmesi, antimikrobiyal yönetişimin en yüksek getirili tek hedefidir.

13.3. Komplike Olmayan Akut Sistit

Nitrofurantoin, çoğu rehberde birinci seçenek olarak yer alır (Gupta vd., 2011; Kranz vd., 2024). Beş günlük rejim standarttır. Kolateral hasarı düşüktür, direnç oranları korunmuştur. Kreatinin klirensi düşük hastalarda kaçınılmalıdır ve piyelonefritte kullanılmaz.

Fosfomisin trometamol, tek doz oral uygulamayla etkinlik sağlar. Uyum avantajı belirgindir. GSBL üreten suşlara karşı etkinliğini korur.

Pivmesilinam, Avrupa'nın bazı ülkelerinde yaygın kullanılan bir seçenektir; dar spektrumu ve düşük kolateral hasarı nedeniyle tercih edilir. Optimal doz ve süreyi değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analiz, kısa rejimlerin etkinliğini desteklemektedir (Pinart vd., 2017). Her ülkede bulunmaz.

Trimetoprim-sülfametoksazol, yerel direnç oranı %20'nin altındaysa üç günlük rejim olarak kullanılabilir. Pek çok bölgede bu eşik aşılmıştır.

Beta-laktamlar (amoksisilin-klavulanat, sefalekssin, sefuroksim), yukarıdakiler kullanılmadığında ikinci seçenektir. Etkinlikleri görece düşüktür ve daha uzun süre gerektirirler.

Fluorokinolonlar, komplike olmayan sistitte ilk seçenek olmamalıdır. Yüksek etkinliklerine karşın, direnç seçilimi ve ciddi yan etki profilleri (tendinopati, aort anevrizması, nöropati, merkezi sinir sistemi etkileri) nedeniyle korunması gereken ajanlardır. Düzenleyici kurumlar, komplike olmayan enfeksiyonlarda kullanımlarının sınırlandırılmasını önermektedir.

Semptomatik rahatlama için analjezikler ve yeterli sıvı alımı önerilir. Seçilmiş, hafif semptomlu olgularda antibiyotiksiz semptomatik tedaviyle izlem denenmiş; ancak semptom süresinin uzaması ve piyelonefrite ilerleme riskinin bir miktar artması nedeniyle genel bir strateji olarak önerilmemektedir. Bilgilendirilmiş hasta tercihi doğrultusunda, yakın izlem koşuluyla düşünülebilir (Kranz vd., 2024).

13.4. Akut Piyelonefrit

Ayaktan tedavi edilebilecek hafif-orta şiddetli olgularda, kültür ve duyarlılık sonucu beklenirken yerel direnç verilerine göre ampirik tedavi başlatılır. Oral fluorokinolonlar, yerel direnç %10'un altındaysa kullanılabilir. Bazı rehberler, ilk doz olarak uzun etkili parenteral bir ajan (seftriakson ya da aminoglikozid) uygulanmasını ve ardından oral tedaviye geçilmesini önermektedir.

Nitrofurantoin ve fosfomisin, doku konsantrasyonu yetersiz olduğundan piyelonefritte kullanılmaz. Bu, sık yapılan bir hatadır.

Yatış endikasyonları arasında ağır sistemik bulgular, oral alım intoleransı, gebelik, hemodinamik instabilite, obstrüksiyon şüphesi, immünsüpresyon ve ayaktan tedaviye yanıtızlık yer alır.

Tedavi süresi, kullanılan ajana göre değişir: fluorokinolonlarla 7 gün, beta-laktamlarla 10–14 gün, trimetoprim-sülfametoksazolle 14 gün tipik sürelerdir (Gupta vd., 2011). Yedi günlük siprofloksasin rejiminin on dört günlük rejime göre eşdeğer

olduğu, randomize bir non-inferiorite çalışmasıyla gösterilmiştir (Sandberg vd., 2012).

Tedaviye 48–72 saatte yanıt alınamaması, görüntüleme gerektiren bir uyarı işaretidir; obstrüksiyon, apse ya da dirençli etken düşünülmelidir.

13.5. Dirençli Etkenlerin Tedavisi

GSBL üreten suşların neden olduğu komplike olmayan sistitte, oral seçenekler genellikle korunmuştur: nitrofurantoin, fosfomisin ve duyarlıysa pivmesilinam kullanılabilir. Bu, karbapenem kullanımından kaçınmayı sağlayan önemli bir stratejidir.

GSBL üreten suşların yol açtığı piyelonefrit ve invaziv enfeksiyonlarda karbapenemler standart tedavidir. Ertapenem, ayaktan parenteral tedaviye uygunluğu nedeniyle sıkça tercih edilir.

Karbapenemaz üreten suşlarda tedavi, direnç mekanizmasına göre seçilir. Seftazidim-avibaktam, KPC ve OXA-48 tipi enzimlerde etkilidir; metallo-beta-laktamazlarda etkisizdir. Metallo-beta-laktamaz üreten suşlarda seftazidim-avibaktam ile aztreonam kombinasyonu ya da sefidierokol kullanılır. Bu seçimlerin ayrıntıları, güncel rehber önerilerine göre yapılmalıdır (Infectious Diseases Society of America, 2024).

Aminoglikozidlerin idrar konsantrasyonlarının yüksek olması, dirençli suşlarda tek doz ya da kısa süreli kullanımlarını komplike olmayan olgularda gündeme getirmektedir; nefrotoksisite riski nedeniyle dikkatli kullanım gerekir.

13.6. Tekrarlayan Enfeksiyonların Yönetimi

Tekrarlayan enfeksiyonlarda yönetim, basamaklı bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

Birinci basamak — Değerlendirme. Tanının doğrulanması, komplike edici faktörlerin araştırılması ve tetikleyici davranışların gözden geçirilmesi.

İkinci basamak — Davranışsal değişiklikler. Sıvı alımının artırılması, spermisit ve diyafram kullanımının bırakılması, işeme alışkanlıklarının düzenlenmesi, kabızlığın tedavisi.

Üçüncü basamak — Antibiyotik dışı korunma. Postmenopozal kadınlarda vajinal östrojen; metenamin hippurat; kızılıcık ürünleri; probiyotikler. D-mannozun bu grupta yeri, plasebo kontrollü çalışma sonuçları nedeniyle tartışmalıdır (Bölüm 14).

Dördüncü basamak — Antibiyotik profilaksisi. Yukarıdakiler yetersiz kaldığında düşünülmelidir (Anger vd., 2019; Kranz vd., 2024). İki biçimi vardır: sürekli düşük doz profilaksi (genellikle 6 ay) ve koital sonrası tek doz profilaksi. İkincisi, atakların cinsel etkinlikle ilişkili olduğu olgularda tercih edilir ve toplam antibiyotik maruziyetini azaltır.

Hasta yönlendirmeli tedavi, seçilmiş, güvenilir ve tanısı iyi kurulmuş hastalarda uygulanabilir: Hastaya reçete önceden verilir, semptom başladığında kendisi başlar. Bu yaklaşım tedavi gecikmesini önler ancak dikkatli hasta seçimi gerektirir.

Metenamin hippurat, idrarda formaldehite dönüşerek nonspesifik antibakteriyel etki gösterir. Direnç geliştirmemesi önemli bir avantajdır; çok merkezli bir non-inferiyorite çalışmasında antibiyotik profilaksisine göre eşdeğer bulunmuştur (Harding vd., 2022).

13.7. Özel Gruplar

Gebelik. Asemptomatik bakteriüri taranır ve tedavi edilir. Güvenli ajanlar arasında beta-laktamlar ve fosfomisin bulunur. Nitrofurantoin, term yakını dönemde ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde kaçınılmalıdır. Trimetoprim ilk

trimesterde, sülfonamidler term yakınında uygun değildir. Fluorokinolonlar ve tetrasiklinler kontrendikedir.

Erkekler. Erkeklerde üriner sistem enfeksiyonu komplike kabul edilir. Prostat tutulumu olasılığı nedeniyle prostat dokusuna iyi penetre olan ajanlar (fluorokinolonlar, trimetoprim-sülfametoksazol) ve daha uzun tedavi süreleri gerekir.

Yaşlılar. Aseptomatik bakteriürinin yüksek prevalansı, aşırı tanı ve aşırı tedaviye yol açar. Böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlaması, ilaç etkileşimleri ve düşme riski gibi yan etkiler dikkate alınmalıdır.

Kateterli hastalar. Kateterin çekilmesi ya da değiştirilmesi, tedavinin ayrılmaz parçasıdır. Aseptomatik kateter bakteriürisi tedavi edilmez.

Böbrek yetmezliği ve nakil alıcıları. Doz ayarlaması ve ilaç etkileşimleri (özellikle kalsinörin inhibitörleriyle) dikkat gerektirir.

13.8. Tedavi Süresinin Kısaltılması İlkesi

Son yıllarda, pek çok enfeksiyonda tedavi sürelerinin geleneksel olandan kısa tutulabileceği gösterilmiştir. Üriner sistem enfeksiyonları bu eğilimin öncü alanlarından: Komplike olmayan sistitte üç-beş günlük rejimlerin, yedi-on günlük rejimlere eşdeğer olduğu iyi kurulmuştur (Gupta vd., 2011; Kranz vd., 2024).

Kısa süre, yan etkileri azaltır, uyumu artırır, maliyeti düşürür ve direnç seçilimini sınırlar. “Tedaviyi tamamlamak için kutuyu bitirin” biçimindeki geleneksel öğüt, kanıt temelli olmaktan uzaktır ve güncel yaklaşımla uyumlu değildir.

13.9. Bölüm Özeti

Tedavi kararı semptom varlığı, enfeksiyon düzeyi, komplike edici faktörler ve yerel direnç verilerine dayanır. Aseptomatik bakteriürinin gebelik ve ürolojik girişim dışında tedavi edilmemesi,

yönetişimin temel ilkesidir. Komplike olmayan sistitte nitrofurantoin ve fosfomisin ön plandadır; fluorokinolonlar korunmalıdır. Piyelonefritte nitrofurantoin ve fosfomisin kullanılmaz. GSBL üreten suşların yol açtığı sistitte oral seçenekler çoğunlukla korunmuştur ve karbapenemden kaçınmayı sağlar. Tekrarlayan enfeksiyonlarda basamaklı yaklaşım, antibiyotik profilaksisini son basamağa yerleştirir. Tedavi sürelerinin kısaltılması, kanıta dayalı ve yönetim açısından değerli bir eğilimdir.

BÖLÜM 14: KORUNMA: DAVRANIŞSAL ÖNLEMLER, NON-ANTİBİYOTİK YAKLAŞIMLAR VE AŞILAR

14.1. Korunmanın Gerekçesi

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, kadınların yaşam kalitesini bozar ve toplam antibiyotik tüketiminin önemli bir bölümünü oluşturur. Etkili korunma stratejileri, hem bireysel yararı hem de direnç açısından toplumsal yararı bir arada sağlar.

Korunmanın antibiyotik dışı yollarla sağlanması, direnç çağında özel bir önem taşır. Bu bölümde ele alınan yaklaşımların ortak özelliği, seçim baskısı yaratmadan riski azaltmayı hedeflemeleridir.

14.2. Davranışsal Önlemler

Sıvı alımının artırılması, kanıt düzeyi en güçlü davranışsal müdahaledir. Günlük sıvı alımının artırılması, tekrarlayan enfeksiyonu olan ve az sıvı tüketen premenopozal kadınlarda atak sıklığını ve kullanılan antibiyotik kürü sayısını anlamlı biçimde azaltmıştır (Hooton vd., 2018). Mekanizma açıktır: idrar seyrelmesi, artan işeme sıklığı ve mesanenin daha sık yıkanması.

İdrarı tutmama. Düzenli işeme, mesanede bakteri çoğalması için gereken sürenin kısılmasını sağlar. Bu önerinin

uygulanabilirliği, kişinin çalışma koşullarıyla doğrudan ilişkilidir (Bölüm 11).

Koital sonrası işeme. Kanıt düzeyi orta olmakla birlikte, zararsız ve maliyetsizdir.

Perine temizliğinin yönü. Önden arkaya temizlik, perianal bakterilerin üretraya taşınmasını azaltmayı hedefler. 2003 tarihli tez çalışmasında bu değişkenin risk ile ilişkili bulunması, sonraki yıllarda tutarlı biçimde desteklenmiştir.

Spermisit ve diyaframdan kaçınma. Vajinal florayı bozan bu yöntemler, tekrarlayan enfeksiyonu olan kadınlarda değiştirilmelidir.

Kabızlığın giderilmesi. Bağırsak alışkanlıklarının düzenlenmesi, hem perineal kolonizasyonu hem de mekanik etkileri azaltır.

Bu önerilerin ortak özelliği basit, ucuz ve zararsız olmalarıdır. Kanıt düzeylerinin bir kısmı orta olmakla birlikte, risk-yarar dengesi açık biçimde olumludur.

14.3. Vajinal Östrojen

Postmenopozal kadınlarda vajinal östrojen uygulaması, tekrarlayan enfeksiyonların önlenmesinde etkinliği en iyi gösterilmiş non-antibiyotik yaklaşımlardan biridir (Anger vd., 2019; Kranz vd., 2024). Mekanizması, vajinal epitelde glikojen birikimini artırarak laktobasil kolonizasyonunu desteklemesi, pH'yı düşürmesi ve ürotelyal bütünlüğü iyileştirmesidir (Bölüm 3).

Sistemik östrojen replasmanının aynı etkiyi göstermemesi, mekanizmanın lokal olduğunu doğrular. Krem, tablet ve halka formülasyonları benzer etkinlik gösterir; seçim hasta tercihine bırakılabilir.

Meme kanseri öyküsü olan kadınlarda kullanım, onkoloji uzmanıyla birlikte değerlendirilmelidir; ancak lokal uygulamada sistemik emilimin düşük olduğu belirtilmelidir.

14.4. D-mannoz

D-mannoz, FimH adezininin manoz bağlama bölgesini doldurarak üroepitele bağlanmayı azaltmayı hedefler (Bölüm 5). İdrarla yüksek konsantrasyonda atılması, mekanizmanın işleyebilmesi için gerekli koşulu sağlar.

Klinik kanıtlar tutarsızdır. İkinci basamakta yürütülen küçük ve çoğunlukla açık uçlu çalışmalar antibiyotik profilaksisine yakın etkinlik bildirmişti. Buna karşılık birinci basamakta 99 merkezde yürütülen, çift kör, plasebo kontrollü ve yeterli güce sahip randomize bir çalışmada, altı ay boyunca günlük 2 g D-mannoz kullanımı tekrarlayan enfeksiyon sıklığını plaseboya göre azaltmamıştır (Hayward vd., 2024). Bu sonuç, erken dönem olumlu bulgularının çalışma tasarımındaki zayıflıklardan kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Güvenlik profili olumludur; ciddi yan etki bildirilmemiştir. Ancak mevcut en güçlü kanıt olumsuz olduğundan, D-mannozun rutin koruyucu tedavi olarak önerilmesi uygun değildir. Diyabet ve insülin direnci olan hastalarda ayrıca dikkatli olunmalıdır.

14.5. Kızılçık Ürünleri

Kızılçıkta A tipi proantosiyanidinlerin, P fimbriya aracılı adezyonu inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiştir. Klinik etkinlik verileri karışıktır.

Tutarsızlığın başlıca nedenleri arasında ürün standardizasyonunun eksikliği yer alır: Farklı ürünlerdeki proantosiyanidin içeriği ürünler arasında değişir. Ayrıca uygun doz, kullanım süresi ve hangi hasta grubunun yarar göreceği yeterince tanımlanmamıştır.

Güncel Cochrane derlemesi, kızılılık ürünlerinin tekrarlayan enfeksiyonu olan kadınlarda, çocuklarda ve girişimsel işlem sonrası enfeksiyon riski taşıyan hastalarda mütevazı bir yarar sağlayabileceğini; buna karşılık yaşlılarda, kateterli hastalarda ve gebelerde yarar gösterilemediğini bildirmektedir (Williams vd., 2023).

14.6. Probiyotikler ve Mikrobiyota Modülasyonu

Vajinal laktobasil kolonizasyonunun koruyucu rolü (Bölüm 3), probiyotik yaklaşımların kavramsal temelini oluşturur. *Lactobacillus crispatus* ve *L. rhamnosus* suşlarıyla yapılan çalışmalar, vajinal uygulamada bazı olumlu sonuçlar bildirmiştir; oral uygulamanın etkinliği daha tartışmalıdır.

Bu alanın geleceği, suş özgüllüğünün daha iyi tanımlanmasına ve etkin kolonizasyonun sağlanmasına bağlıdır. Mikrobiyota transplantasyonu ve tasarlanmış mikrobiyal topluluklar, uzun vadeli araştırma yönleri arasındadır.

14.7. Metenamin Hippurat

Metenamin, asidik idrarda formaldehite dönüşerek nonspesifik antibakteriyel etki gösterir. Direnç gelişmemesi, en önemli avantajıdır.

Çok merkezli, açık uçlu, randomize bir non-inferiorite çalışması (ALTAR), on iki aylık koruyucu tedavide metenamin hippuratın günlük düşük doz antibiyotik profilaksisinden daha kötü olmadığını göstermiştir (Harding vd., 2022). Sonuç, ajanı antimikrobiyal yönetim açısından değerli bir seçenek hâline getirmiştir.

Etkinlik için idrarın asidik olması gerekir; üreaz üreten bakterilerin (*Proteus* gibi) varlığında idrar alkalileşeceğinden etki azalır.

14.8. Bakteriyofaj Tedavisi

Bakteriyofajlar, bakterilere özgü virüslerdir. Yüksek özgüllükleri sayesinde normal florayı korurken hedef patojeni yok edebilirler. Biyofilm matriksini parçalayan depolimeraz enzimleri üreten fajlar, biyofilm ilişkili enfeksiyonlarda özel bir potansiyel taşır.

Sınırlılıkları da vardır: Dar konak spektrumu, kişiselleştirilmiş faj seçimi gerektirir. Bakterilerin faj direnci geliştirmesi mümkündür. Düzenleyici çerçevenin belirsizliği, klinik kullanımı sınırlar.

Tasarlanmış bakteriyofajlar, hücre içi bakteri topluluklarının hedeflenmesinde en umut verici araştırma alanları arasında sayılmaktadır (Koves & Wullt, 2025).

14.9. Aşı Geliştirme

Üriner sistem enfeksiyonlarına karşı etkili bir aşının bulunmaması, alanın en belirgin boşluklarından biridir. Güçlüğü'n nedenleri çok katmanlıdır.

Antijenik çeşitlilik. UPEC suşları arasında yüzey antijenleri farklılık gösterir; ortak bir hedef bulmak güçtür.

Mukozal bağışıklığın zayıflığı. Üriner sistemde doğal enfeksiyon bile güçlü koruyucu bellek oluşturmaz. Doğal enfeksiyonun koruma sağlamadığı bir hastalıkta aşıyla koruma sağlamak, kavramsal olarak zordur.

Uygulama yolu. Sistemik bağışıklama, mukozal koruma için yetersiz kalabilir.

Buna karşın çeşitli yaklaşımlar geliştirilmektedir:

İnaktive bakteri preparatları. Çoklu üropatojen içeren oral ve sublingual preparatlar, Avrupa'nın bazı ülkelerinde

kullanımdadır. Güncel rehberler, seçilmiş hastalarda immünoaktif profilaksinin bir seçenek olabileceğini belirtmektedir (Kranz vd., 2024).

Alt birim aşıları. FimH adezini, siderofor reseptörleri ve demir alım proteinleri hedeflenen antijenler arasındadır. Siderofor reseptörleri, korunmuş yapıları nedeniyle özellikle çekicidir.

Konjuge aşılar. O-antijen konjugatları, yaygın serotipleri hedeflemektedir.

Aşı geliştirmenin başarılı olması hâlinde, hem enfeksiyon yükü hem de antibiyotik tüketimi üzerinde büyük etki beklenir. Bu nedenle alan, önemli bir öncelik olmayı sürdürmektedir.

14.10. Toplum Temelli Korunma Programları

Bireysel korunma stratejilerinin ötesinde, toplum düzeyinde müdahaleler gereklidir. Bölüm 11’de ele alınan sosyal belirleyiciler göz önüne alındığında, en yüksek getiri sağlayacak müdahalelerin bireysel tıbbi öneriler değil, toplumsal düzenlemeler olduğu görülmektedir.

Sağlık eğitimi programlarının etkili olması için, hedef gruba uygun tasarlanması gerekir. Yazılı materyale dayalı programlar, düşük okuryazarlık düzeyindeki gruplara ulaşmaz. Görsel materyaller, yüz yüze grup eğitimleri ve toplum sağlığı çalışanları aracılığıyla iletişim daha etkilidir.

Okul sağlığı programları, alışkanlıkların yerleştiği ergenlik döneminde en yüksek etkiye sahiptir. Temiz ve erişilebilir okul tuvaletlerinin sağlanması, eğitim mesajının kendisi kadar önemlidir.

14.11. Bölüm Özeti

Korunma stratejileri, direnç çağında özel bir önem taşır. Sıvı alımının artırılması en güçlü kanıta sahip davranışsal önlemdir. Postmenopozal kadınlarda vajinal östrojen etkinliği gösterilmiş bir

yaklaşımıdır. Kızılıcık ürünleri seçilmiş gruplarda mütevazı yarar sağlayabilir; D-mannoz ise plasebo kontrollü büyük bir çalışmada etkisiz bulunduğundan rutin olarak önerilmemektedir. Metenamin hippurat, direnç geliştirmemesi ve antibiyotik profilaksisine non-inferiyor bulunması nedeniyle değerli bir alternatif oluşturmaktadır. Bakteriyofaj tedavisi ve aşı geliştirme, umut verici ancak henüz olgunlaşmamış alanlardır. Toplum düzeyinde ise sağlık eğitimi ve altyapı düzenlemeleri, en yüksek getirili müdahalelerdir.

BÖLÜM 15: BÖLGESEL PERSPEKTİF: KIBRIS VE TÜRKİYE

15.1. Bölgesel Bakışın Gerekçesi

Antimikrobiyal direnç oranları ve enfeksiyon epidemiyolojisi, küresel eğilimlerle şekillenmekle birlikte, yerel etkenlerce belirlenir. Antibiyotik tüketim örüntüleri, reçeteleme kültürü, reçetesiz satış uygulamaları, sağlık sistemi yapısı, nüfus hareketliliği ve hayvancılık uygulamaları, bölgeler arasında belirgin farklılıklar yaratır.

Bu nedenle, uluslararası rehberlerin doğrudan uygulanması yerine yerel verilerle uyarlanması gerekir. Ampirik tedavi seçiminin dayandığı %20 direnç eşiği (Bölüm 10), ancak yerel veri varsa anlamlıdır (Gupta vd., 2011).

15.2. Akdeniz Havzasının Direnç Profili

Akdeniz havzası, antimikrobiyal direnç açısından Avrupa'nın kuzey ülkelerinden farklı bir profil sergiler. Genel eğilim, kuzeyden güneye ve batıdan doğuya doğru direnç oranlarının artması yönündedir.

Bölgeye özgü bir özellik, OXA-48 tipi karbapenemazların yaygınlığıdır. Bu enzim ailesi, Türkiye ve çevre ülkelerde yüksek sıklıkta bulunur ve bölgesel bir direnç imzası oluşturur.

GSBL üreten *E. coli* oranları da bölgede yüksektir. Bu durum, toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisini doğrudan etkiler: Kuzey Avrupa rehberlerinde birinci seçenek olarak yer alan bazı ajanlar, bölgede güvenle kullanılamayabilir.

Direnç oranlarının yüksekliğini açıklayan etkenler arasında yüksek antibiyotik tüketimi, reçetesiz satış uygulamalarının yaygınlığı, tarımsal ve veteriner kullanım, turizm ve nüfus hareketliliği ile sağlık hizmeti yoğunluğu sayılabilir.

15.3. Kıbrıs'ın Özgün Koşulları

Kıbrıs, hem coğrafi konumu hem de sağlık sistemi yapısı nedeniyle özgün bir bağlam sunar.

Ada olması, teorik olarak patojen giriş yollarının sınırlı olmasını beklemeye yol açabilir. Ancak yoğun turizm hareketliliği, uluslararası öğrenci nüfusu, sağlık turizmi ve düzenli ada dışı sağlık hizmeti kullanımı, bu izolasyonu büyük ölçüde ortadan kaldırır.

Yüksek öğretim kurumlarının yoğunluğu, uluslararası öğrenci nüfusunu artırmıştır. Farklı direnç profillerine sahip bölgelerden gelen bireylerin bağırsak taşıyıcılığı, yerel direnç ekolojisini etkileyebilecek bir faktördür.

Sağlık hizmetinin kamu ve özel sektör arasında bölünmüş olması, sürveyans verilerinin bütünlüklü toplanmasını güçleştirir. Direnç izleminin merkezî bir yapıda yürütülmesi, bu açıdan öncelikli bir gereksinimdir.

15.4. Sürveyansın Önemi ve Kurumsal Sorumluluk

Yerel direnç verilerinin düzenli toplanması, yalnızca akademik bir uğraş değildir; ampirik tedavi kararlarının doğrudan dayanağıdır. Hastane düzeyinde yıllık antibiyogram raporlarının

hazırlanması ve klinisyenlerle paylaşılması, kanıta dayalı reçetelemenin ön koşuludur.

Antibiyogram raporlarının hazırlanmasında birkaç metodolojik nokta önemlidir:

Hasta grubuna göre ayrıştırma. Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı izolatların birlikte raporlanması, toplum kaynaklı enfeksiyonlar için yanıltıcı biçimde yüksek direnç oranları gösterir. Ayaktan ve yatan hasta verileri ayrı sunulmalıdır.

Yinelenen izolatların dışlanması. Aynı hastadan alınan ardışık izolatların tümünün dahil edilmesi, dirençli suş taşıyan hastaların aşırı temsiline yol açar.

Yeterli izolat sayısı. Az sayıda izolata dayalı oranlar güvenilir değildir; genellikle 30 izolatlık alt sınır önerilir.

Zaman içindeki eğilimin izlenmesi. Tek bir yılın verisi, eğilimi göstermez; çok yıllık karşılaştırma gereklidir.

15.5. Enfeksiyon Kontrol Perspektifi

Sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem enfeksiyonları, önlenabilir enfeksiyonların en büyük grubunu oluşturur. Bunların büyük çoğunluğu kateter ilişkilidir.

Kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde etkinliği kanıtlanmış temel önlemler şunlardır:

Kateter takılmasının sınırlandırılması. En etkili önlem, kateteri hiç takmamaktır. Uygun endikasyonların tanımlanması ve denetlenmesi gerekir.

Erken çekme. Kateter süresi, enfeksiyon riskinin en güçlü belirleyicisidir. Günlük gereklilik değerlendirmesi ve otomatik durdurma emirleri, süreyi kısaltmada etkilidir.

Aseptik takma tekniği. Eğitimi personel tarafından, steril koşullarda takılması.

Kapalı drenaj sisteminin korunması. Sistemin gereksiz açılmaması ve torbanın mesane düzeyinin altında tutulması.

El hijyeni. Tüm enfeksiyon kontrol önlemlerinin temelidir.

Rutin kateter değişimi, rutin idrar kùltürü alınması ve asemptomatik kateter bakteriürisinin tedavisi önerilmez; bunlar yararsız olmakla kalmaz, direnç seğıilimine katkıda bulunur (Nicolle vd., 2019; Kranz vd., 2024).

Enfeksiyon kontrol hekiminin rolü, bu önlemlerin uygulanmasını izlemek, veri toplamak, geri bildirim vermek ve eğitim programlarını sürdürmekle sınırlı değıildir; antimikrobiyal yönetim programlarıyla eşğıüdüm de temel sorumluluk alanıdır.

15.6. Bölgesel Araştırma Öncelikleri

Bölge için öncelikli araştırma alanları şu başlıklarda toplanabilir:

Yerel direnç sürveyansı. Toplum ve hastane kaynaklı izolatların ayrı ayrı, çok yıllık izlemi.

Moleküler epidemiyoloji. ST131 ve diğer yüksek riskli klonların bölgedeki dağıılımı ve zaman içindeki değıişimi.

GSBL ve karbapenemaz tiplerinin haritalanması. Bölgesel enzim profilinin belirlenmesi, tedavi rehberlerinin uyarlanmasına temel oluşturur.

Toplum taşıyıcılığı çalışmaları. Dirençli suşlarla bağırsak kolonizasyonunun toplumdaki sıklığı ve risk faktörleri.

Sosyoekonomik belirleyicilerin yerel bağlamda incelenmesi. 2003 tez çalışmasının tasarım mantığıının, çağdaş araçlarla ve doğrulanmış ölçeklerle yeniden kurulması.

Turizm ve öğrenci hareketliliğinin direnç ekolojisine etkisi. Adaya özgü bir araştırma sorusu olarak, uluslararası hareketliliğin yerel direnç profilindeki rolü.

15.7. Bölüm Özeti

Akdeniz havzası, yüksek direnç oranları ve OXA-48 tipi karbapenemazların yaygınlığıyla ayrı bir profil sergiler. Kıbrıs, ada olmasına karşın yoğun uluslararası hareketlilik nedeniyle bu bölgesel örüntüden yalıtılmış değildir. Yerel direnç sürveyansı, ampirik tedavi kararlarının vazgeçilmez dayanağıdır ve antibiyogram raporlarının metodolojik olarak doğru hazırlanmasını gerektirir. Kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesi, önlenebilir enfeksiyon yükünün en büyük bölümünü oluşturur ve kateter kullanımının sınırlandırılması en etkili önlemdir. Bölgesel araştırma öncelikleri arasında moleküler epidemiyoloji, toplum taşıyıcılığı ve sosyoekonomik belirleyicilerin yerel bağlamda incelenmesi öne çıkmaktadır.

BÖLÜM 16: SONUÇ VE GELECEK YÖNELİMLERİ

16.1. Yirmi Yılın Bilançosu

2003 tarihli tez çalışmasının bulguları, aradan geçen yirmi yıl boyunca geçerliliğini büyük ölçüde korumuştur. Sonraki araştırmalar, temel gözlemleri hem doğrulamış hem de genişletmiştir: Üriner sistem enfeksiyonları, yalnızca bakteriyel virülansla değil, aynı zamanda enfeksiyonların gerçekleştiği sosyal, ekonomik ve davranışsal bağlamla şekillenmektedir.

Bu süreçte üç ayrı hareket gözlenmiştir.

Doğrulanın bulgular. Sosyokültürel düzeyin, kronik hastalığın ve belirli davranışsal alışkanlıkların risk ile ilişkisi, çok daha büyük ve titiz tasarımı çalışmaları desteklenmiştir. İki yüz binden fazla kadını kapsayan bir kohortta sosyal belirleyicilerin biyomedikal faktörlerin ötesinde bağımsız katkı göstermesi (Ackerson vd., 2024), altmış hastalık bir seride sezilen ilişkinin sağlığını ortaya koymuştur.

Genişletilen bulgular. Virülans faktörlerine ilişkin fenotipik gözlemler, moleküler düzeyde çok daha ayrıntılı biçimde haritalanmıştır. Fimbriya varlığı gözleminden allel düzeyinde çözünürlüğe, hemoliz zonundan toksin ekspresyonunun nicel ölçümüne geçilmiştir.

Aşılan sınırlar. Hücre içi bakteri toplulukları, biyofilm özgül persister hücreler ve küresel olarak yayılan yüksek riskli klonlar gibi moleküler araçlarla ortaya konan yeni bulgular; 2003'teki fenotipik yöntemlerle görülemeyen katmanlar eklemiştir. Bu, çalışmanın bir eksikliği değil, bilginin ilerleyişinin doğal sonucudur.

16.2. Kalıcı Olan Ne?

Yöntemler eskir, bulgular güncellenir; kalıcı olan çoğu zaman soruların kendisidir.

2003 çalışmasının sorduğu temel soru — bakterinin özellikleri ile hastanın yaşam koşullarının aynı denklemde nasıl bulunduğu — bugün de yanıtlanmayı beklemektedir. Tüm genom dizileme çağında bile, virülans donanımı ile klinik sonuç arasındaki ilişkinin beklenenden zayıf kalması, denklemdeki eksik değişkenin hâlâ konak ve bağlam tarafında olduğuna işaret etmektedir.

Bu, alanın kendi kendine yönelttiği bir uyarıdır: Moleküler çözünürlüğü artırmak, tek başına açıklayıcı gücü artırmamaktadır. Gerekli olan, farklı düzeylerdeki verilerin bütünleştirilmesidir.

16.3. Klinik Çıkarımlar

Klinik açıdan üç öncelik öne çıkmaktadır.

Ampirik antibiyotik seçimi yerel direnç gözetim verileriyle yönlendirilmelidir. Uluslararası rehberlerin doğrudan uygulanması, bölgesel direnç profilinin göz ardı edilmesi anlamına gelir.

Nitrofurantoin ve fosfomisin gibi oral ajanlar daha ön planda kullanılmalıdır. Bu ajanların çoklu hedefli etki mekanizmaları ve düşük kolateral hasarları, direnç çağında değerlerini artırmıştır.

Aseptomatik bakteriüri tedavi edilmemelidir. Gebelik ve mukoza travması beklenen ürolojik girişimler dışında, tedavi

yararsızdır ve zararlıdır. Bu tek ilkenin yerleşmesi, antimikrobiyal yönetişimin en yüksek getirili hedefidir.

Bunlara ek olarak, tedavi sürelerinin kısaltılması, kültür kullanımının uygun endikasyonlarda yaygınlaştırılması ve fluorokinolonların korunması, klinik pratiğin öncelikli iyileştirme alanlarıdır.

16.4. Araştırma Öncelikleri

Araştırma perspektifinden dört alan öne çıkmaktadır.

Hücre içi bakteri topluluklarının eradikasyonu. Mevcut tedaviler IBC'leri tam olarak eradike edememektedir. Gelişmiş hücre içi penetrasyona sahip yeni antibiyotikler, adezyon inhibitörleri ve tasarlanmış bakteriyofajlar en umut verici araştırma alanları olarak öne çıkmaktadır (Koves & Wullt, 2025).

Anti-virülans tedavileri. Bakteriyi öldürmek yerine virülans işlevlerini bloke eden yaklaşımlar, direnç seçilimi açısından daha az baskı oluşturur. Mannozydler, pilisitler ve siderofor hedefli stratejiler bu grupta yer alır.

Aşı geliştirme. Mukozal bağışıklığın zayıflığı ve antijenik çeşitlilik güçlükleri sürmekle birlikte, korunmuş antijenlerin hedeflenmesi umut vermektedir. Etkili bir aşı, hem hastalık yükünde hem de antibiyotik tüketiminde büyük azalma sağlayacaktır.

Bütünleştirici çalışma tasarımları. Mikrobiyolojik, genomik, klinik ve sosyal verilerin aynı örneklemde toplandığı çok düzeyli çalışmalar. Bu, 2003 tez çalışmasının tasarım mantığının çağdaş araçlarla yeniden kurulması anlamına gelir ve muhtemelen alanın en büyük açık kapısıdır.

16.5. Halk Sağlığı Çıkarımları

Halk sağlığı açısından, düşük sosyoekonomik düzeydeki popülasyonlarda toplum temelli hijyen eğitimi ve sağlık

hizmetlerine erişimin iyileştirilmesi, üriner sistem enfeksiyonu yükünü azaltmada maliyet etkin stratejiler olarak öne çıkmaktadır.

Bu stratejilerin tasarımında birkaç ilke gözetilmelidir. Mesajlar, hedef grubun okuryazarlık düzeyine uygun biçimde iletilmelidir. Davranış değişikliği önerileri, kişinin bunları uygulayabileceği koşulların varlığını varsayar; iş yerinde tualete erişimi olmayan bir kadına “idrarını tutma” önerisi vermek, sorunu bireyselleştirmekten öteye geçmez. Bu nedenle bireysel öneriler, yapısal düzenlemelerle birlikte ele alınmalıdır.

Gebelikte asemptomatik bakteriüri taramasının, sosyoekonomik açıdan dezavantajlı gruplarda eksiksiz uygulanması, kuşaklar arası etkisi olan bir müdahaledir.

Reçetesiz antibiyotik satışının denetlenmesi, hem tedavi kalitesini artırır hem de direnç seçimini azaltır.

16.6. Kapanış

Bu kitap, bir uzmanlık tezinin yirmi yıl sonra yeniden okunmasından doğdu. Tezin kullandığı yöntemler eskimiştir; hemaglütinasyon lamının yerini gen dizileri almıştır. Sorduğu soru ise yerinde durmaktadır.

Bir kadının idrarında üreyen bakterinin hangi genleri taşıdığını bugün çok daha iyi biliyoruz. O kadının hangi koşullarda yaşadığını sormak ise klinik rutinin dışında kalmayı sürdürüyor. Bu kitapta toplanan veriler, ikinci sorunun birincisi kadar belirleyici olduğunu göstermektedir.

Enfeksiyon hastalıkları hem biyolojik hem toplumsal bir alandır. Üriner sistem enfeksiyonları, bu ikiliğin en sık gözden kaçtığı örneklerden biridir; hastalığın görece hafif seyri, onu teknik bir soruna indirgemeyi kolaylaştırır. Oysa hasta, laboratuvara gelen izolattan ibaret değildir.

BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu kitap, insan katılımcılardan özgün veri toplanması içermemektedir; derleme niteliğinde olduğundan etik kurul onayı gerekmemektedir. Yeniden değerlendirilen 2003 tarihli uzmanlık tezi, kendi döneminin kurumsal onay süreçlerine tabi olarak yürütülmüştür.

Çıkar Çatışması: Yazar, çıkar çatışması bulunmadığını beyan eder.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkısı: Kavramsal tasarım: H.A.; Literatür taraması: H.A.; Yazım: H.A.; Son onay: H.A.

KAYNAKÇA

Ackerson, B. K., Tartof, S. Y., Chen, L. H., et al. (2024). Risk factors for recurrent urinary tract infections among women in a large integrated health care organization in the United States. *Journal of Infectious Diseases*, 230(5), e1101–e1111.

Alanazi, M. Q., Alqahtani, F. Y., & Aleanizy, F. S. (2018). 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*, 17(1), 3.

Anderson, G. G., Palermo, J. J., Schilling, J. D., Roth, R., Heuser, J., & Hultgren, S. J. (2003). Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*, 301(5629), 105–107.

Anger, J., Lee, U., Ackerman, A. L., Chou, R., Chughtai, B., Clemens, J. Q., Hickling, D., Kapoor, A., Kenton, K. S., Kaufman, M. R., Rondanina, M. A., Stapleton, A., Stothers, L., & Chai, T. C. (2019). Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *Journal of Urology*, 202(2), 282–289.

Behzadi, P. (2018). Uropathogenic Escherichia coli and fimbrial adhesins virulome. In *Microbiology of Urinary Tract Infections*. IntechOpen.

Borja Suarez, M. A., Campos Casarrubia, I. M., & Ramos Lafont, C. P. (2023). Social risk factors related to urinary tract

infections in pregnant women, Monteria-Colombia. *Enfermeria Global*, 22(72), 261–290.

Bunduki, G. K., Heinz, E., Phiri, V. S., Noah, P., Musaya, J., & Muula, A. S. (2021). Virulence factors and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolated from urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 753.

Cooper, E., Read, B., Sanyaolu, L., Ahmed, H., & Lecky, D. (2023). Impact of sociodemographic status and UTI symptoms on women's health-care seeking and management in England. *BJGP Open*, 7(4), BJGPO.2023.0039.

Dhokal, B. K., & Mulvey, M. A. (2012). The UPEC pore-forming toxin alpha-hemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion, inflammatory, and survival pathways. *Cell Host & Microbe*, 11(1), 58–69.

Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), 269–284.

Foxman, B. (2002). Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *American Journal of Medicine*, 113(Suppl 1A), 5S–13S.

Foxman, B. (2010). The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, 7(12), 653–660.

Global Burden of Disease 2021 Urologic Diseases Collaborators. (2025). Global burden of major urologic diseases in women, 1990–2021. *European Urology*. [Baskıda]

Goleanu VasiloIU, C. D., Vrancianu, C. O., Goleanu, D. A., et al. (2025). Trends in antibiotic resistance of *Escherichia coli* strains

isolated from clinical samples (2019–2023): A hospital-based retrospective analysis. *Pathogens*, 14(9), 927.

Gupta, K., Hooton, T. M., Naber, K. G., Wullt, B., Colgan, R., Miller, L. G., Moran, G. J., Nicolle, L. E., Raz, R., Schaeffer, A. J., & Soper, D. E. (2011). 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. *Clinical Infectious Diseases*, 52(5), e103–e120.

Gürdal, H. [Arık, H.]. (2003). *Üriner sistem enfeksiyonu olgularında Escherichia coli 'nin virülans özellikleri ile hastalara ait sosyokültürel faktörlerin incelenmesi* [Uzmanlık tezi]. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Hannan, T. J., Totsika, M., Mansfield, K. J., Moore, K. H., Schembri, M. A., & Hultgren, S. J. (2012). Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(3), 616–648.

Harding, C., Chadwick, T., Homer, T., Lecouturier, J., Mossop, H., Carnell, S., et al. (2022). Methenamine hippurate compared with antibiotic prophylaxis to prevent recurrent urinary tract infections in women: The ALTAR non-inferiority RCT. *Health Technology Assessment*, 26(23).

Hayward, G., Mort, S., Hay, A. D., Moore, M., Thomas, N. P. B., Cook, J., et al. (2024). D-mannose for prevention of recurrent urinary tract infection among women: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 184(6), 619–628.

Hilt, E. E., McKinley, K., Pearce, M. M., Rosenfeld, A. B., Zilliox, M. J., Mueller, E. R., Brubaker, L., Gai, X., Wolfe, A. J., & Schreckenberger, P. C. (2014). Urine is not sterile: Use of enhanced

urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(3), 871–876.

Hooton, T. M. (2012). Uncomplicated urinary tract infection. *New England Journal of Medicine*, 366(11), 1028–1037.

Hooton, T. M., Vecchio, M., Iroz, A., Tack, I., Dornic, Q., Seksek, I., & Lotan, Y. (2018). Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 178(11), 1509–1515.

Infectious Diseases Society of America. (2024). *2024 IDSA guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections*. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/>

Justice, S. S., Hung, C., Theriot, J. A., Fletcher, D. A., Anderson, G. G., Footer, M. J., & Hultgren, S. J. (2004). Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 101(5), 1333–1338.

Klein, R. D., & Hultgren, S. J. (2020). Urinary tract infections: Microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature Reviews Microbiology*, 18(4), 211–226.

Koves, B., & Wullt, B. (2025). The role of intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* in chronic urinary tract infection and new therapeutic ideas. *Current Clinical Microbiology Reports*, 12, 253.

Kranz, J., Bartoletti, R., Bruyère, F., Cai, T., Geerlings, S., Köves, B., Schubert, S., Pilatz, A., Veeratterapillay, R., Wagenlehner, F. M. E., et al. (2024). European Association of Urology guidelines

on urological infections: Summary of the 2024 guidelines. *European Urology*, 86(1), 27–41.

Li, J., Zhang, Y., Wang, X., et al. (2025). Global burden and trends of UTI in premenopausal and postmenopausal women from 1990 to 2021. *BMC Medicine*, 23, 182.

Mathers, A. J., Peirano, G., & Pitout, J. D. (2015). The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 565–591.

Mulvey, M. A., Schilling, J. D., Martinez, J. J., & Hultgren, S. J. (2000). Bad bugs and beleaguered bladders: Interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 97(16), 8829–8835.

Mysorekar, I. U., & Hultgren, S. J. (2006). Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103(38), 14170–14175.

Nicolle, L. E., Gupta, K., Bradley, S. F., Colgan, R., DeMuri, G. P., Drekonja, D., Eckert, L. O., Geerlings, S. E., Köves, B., Hooton, T. M., et al. (2019). Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 68(10), e83–e110.

Nielubowicz, G. R., & Mobley, H. L. T. (2010). Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, 7(8), 430–441.

Pinart, M., Kranz, J., Jensen, K., Proctor, T., Naber, K., Kunath, F., Wagenlehner, F., & Schmidt, S. (2017). Optimal dosage and duration of pivmecillinam treatment for uncomplicated lower

urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 58, 96–109.

Rosen, D. A., Hooton, T. M., Stamm, W. E., Humphrey, P. A., & Hultgren, S. J. (2007). Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLOS Medicine*, 4(12), e329.

Sandberg, T., Skoog, G., Hermansson, A. B., Kahlmeter, G., Kuylensstierna, N., Lannergård, A., et al. (2012). Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: A randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, 380(9840), 484–490.

Solanki, V., Tiwari, M., & Tiwari, V. (2025). Current insights into antibiotic resistance in uropathogenic *Escherichia coli* and interventions using selected bioactive phytochemicals. *Antibiotics*, 14(12), 1242.

Soto, S. M., Smithson, A., Martinez, J. A., Horcajada, J. P., Mensa, J., & Vila, J. (2007). Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli* strains: Relationship with prostatitis, urovirulence factors and antimicrobial resistance. *Journal of Urology*, 177(1), 365–368.

Terlizzi, M. E., Gribaudo, G., & Maffei, M. E. (2017). UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: Virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1566.

Wiles, T. J., Kulesus, R. R., & Mulvey, M. A. (2008). Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Experimental and Molecular Pathology*, 85(1), 11–19.

Williams, G., Stothart, C. I., Hahn, D., Stephens, J. H., Craig, J. C., & Hodson, E. M. (2023). Cranberries for preventing urinary

tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD001321.

Wolfe, A. J., Toh, E., Shibata, N., Rong, R., Kenton, K., FitzGerald, M., Mueller, E. R., Schreckenberger, P., Dong, Q., Nelson, D. E., & Brubaker, L. (2012). Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(4), 1376–1383.

World Health Organization. (2024). *WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024*.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>

Yang, X., Chen, H., Zheng, Y., Qu, S., Wang, H., & Yi, F. (2022). Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: A worldwide report. *Frontiers in Public Health*, 10, 888205.

Zavala-Cerna, M. G., Gonzalez-Rios, R. N., Ochoa-Gonzalez, F., et al. (2020). The clinical significance of high antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2020, 2967260.

EK 1:TERİMLER SÖZLÜĞÜ

Adezin. Bakterinin konak hücre yüzeyine tutunmasını sağlayan yüzey molekülü. UPEC’te FimH ve PapG başlıca örneklerdir.

Aerobaktin. Hidroksamat tipi siderofor. iuc gen kümesi tarafından kodlanır; demir kısıtlı üriner ortamda bakteriyel büyümeyi destekler.

Antimikrobiyal yönetim (stewardship). Antibiyotiklerin doğru endikasyonda, doğru dozda ve doğru sürede kullanılmasını sağlamayı, böylece direnç gelişimini yavaşlatmayı hedefleyen kurumsal program.

Aseptomatik bakteriüri (ASB). Üriner semptom bulunmaksızın idrarda anlamlı düzeyde bakteri saptanması. Gebelik ve mukoza travması beklenen ürolojik girişimler dışında tedavi edilmez.

Biyoilm. Kendi ürettiğı hücre dışı polimerik matriks içine gömülü, yüzeye tutunmuş bakteri topluluğı. Antibiyotiklere planktonik forma göre çok daha yüksek tolerans gösterir.

Curli (kıvrımlı fimbriya). Amiloid yapıda yüzey organeli; konak proteinlerine bağlanır ve biyoilm matriksinin bileşenidir.

Çok ilaca direnç (MDR). Üç ya da daha fazla antimikrobiyal sınıfta en az bir ajana direnç.

Faz varyasyonu. Bir genin ekspresyonunun tersinir biçimde açılıp kapanması. Tip 1 fimbriya ekspresyonunun düzenlenmesinde temel mekanizmadır.

Filogenetik grup. *E. coli* suşlarının evrimsel akrabalığa göre sınıflandırılması (A, B1, B2, D ve diğerleri). Bağırsak dışı patojenler ağırlıklı olarak B2 grubundadır.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL). Penisilinleri, birinci–üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize eden; karbapenemlere etkisiz olan enzim ailesi. CTX-M en yaygın tiptir.

Hemagglütinasyon. Bakterinin eritrositleri kümeletirmesi. Manosa duyarlı olanı (MSHA) tip 1 fimbriyaya, manosa dirençli olanı (MRHA) P fimbriya ve benzeri adezinlere işaret eder.

Hücre içi bakteri topluluğu (IBC). UPEC'in mesane şemsiye hücrelerinin sitoplazmasında oluşturduğu, biyofilm benzeri, sıkı paketlenmiş bakteri kümesi.

Kayma bağı (catch bond). Mekanik gerilim arttıkça gücü artan bağlanma tipi. FimH-mannoz etkileşiminin idrar akımına direnmesini sağlar.

Komplike üriner sistem enfeksiyonu. Anatomik ya da fonksiyonel bozukluk, obstrüksiyon, kateter, immünsüpresyon, gebelik, erkek cinsiyet ya da sağlık hizmeti ilişkili edinimin eşlik ettiği enfeksiyon.

Kompleman. Doğal bağışıklığın, bakteri yüzeyinde aktive olarak membran atak kompleksi oluşturan protein sistemi.

Patojenite adası (PAI). Virülans genlerinin küme hâlinde bulunduğu, yatay gen transferiyle edinilmiş geniş kromozomal bölge.

Persister hücre. Genetik olarak duyarlı olmasına karşın metabolik durgunluğu nedeniyle antibiyotik öldürmesinden kurtulan hücre. Dirençten farklı olarak kalıtsal değildir.

Piyüri. İdrarda lökosit bulunması. Konağın inflamatuvar yanıtının göstergesidir.

Sekretör olmayan (nonsecretor) fenotip. FUT2 geninin işlevsiz olduğu, kan grubu antijenlerinin vücut sıvılarına salgılanmadığı fenotip. Tekrarlayan üriner enfeksiyon riskiyle ilişkilidir.

Serum direnci. Bakterinin kompleman aracılı öldürmeden kaçabilme kapasitesi. TraT, OmpA ve kapsül başlıca araçlarıdır.

Sessiz hücre içi rezervuar (QIR). Ürotelyumun alt katmanlarında yerleşen, metabolik açıdan sessiz, aylarca kalıcı olabilen küçük bakteri toplulukları.

Siderofor. Demiri yüksek afiniteyle bağlayan, bakteri tarafından salgılanan küçük molekül.

ST131. *E. coli*'nin, gelişmiş adeziv kapasiteyi çoklu ilaç direnciyle birleştiren, küresel olarak yayılmış yüksek riskli sekans tipi.

Tamm-Horsfall proteini (uromodulin). İdrarda en bol bulunan protein. Manozile yan zincirleriyle FimH'yi bağlayarak ürotelyuma tutunmayı rekabetçi biçimde engeller.

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu. Altı ayda iki ya da bir yılda üç ve üzeri kültür kanıtlı atak.

Ürotelyum. Üriner sistemi döşeyen özelleşmiş epitel. Yüzeydeki şemsiye hücreleri uroplakinlerle kaplıdır.

Uroplakin. Şemsiye hücrelerinin yüzeyindeki transmembran protein. Manozile yapısı, FimH'nin bağlanma hedefidir.

Virölans faktörü. Mikroorganizmanın hastalık oluşturma yeteneğine katkıda bulunan yapısal ya da işlevsel özellik.

EK 2: KLİNİK HIZLI BAŞVURU TABLOLARI

Tablo E.1. Tanı basamaklarının özeti

Durum	Kültür gerekli mi?	Görüntüleme	Not
Genç kadında tipik sistit	Genellikle hayır	Hayır	Ampirik tedavi uygun
Tekrarlayan enfeksiyon	Evet	Genellikle hayır	Suş aynı mı, yeni mi?
Piyelonefrit	Evet	48–72 saatte yanıtızsızsa	Yatış ölçütleri değerlendirilmeli
Gebelik	Evet (ASB dahil taranır)	Klinik gereksinime göre	Tedavi zorunlu
Erkek hasta	Evet	Tekrarlayan olguda	Komplike kabul edilir
Kateterli hasta	Semptom varsa	Klinik gereksinime göre	ASB tedavi edilmez
Tedavi başarısızlığı	Evet	Değerlendirilmedi	Obstrüksiyon/apse/direnç

Tablo E.2. Komplike olmayan sistitte ajan seçimi

Ajan	Süre	Öne çıkan yön	Dikkat
Nitrofurantoin	5 gün	Düşük kolateral hasar, korunmuş duyarlılık	Böbrek yetmezliğinde ve piyelonefritte kullanılmaz
Fosfomisin trometamol	Tek doz	Uyum avantajı, GSBL’de etkin	Komplike olguda tek başına yetersiz
Pivmesilinam	3–5 gün	Dar spektrum	Her ülkede bulunmaz
TMP-SMX	3 gün	Ucuz, etkin	Yerel direnç %20 altındaysa
Beta-laktamlar	5–7 gün	Alternatif	Etkinlik görece düşük
Fluorokinolonlar	—	—	Basit sistitte ilk seçenek değil; korunmalı

Tablo E.3. Tekrarlayan enfeksiyonda basamaklı yaklaşım

Basamak	İçerik
1	Tanının doğrulanması, komplike edici faktörlerin araştırılması
2	Davranışsal değişiklikler (sıvı, işeme, spermisitin bırakılması, kabızlık)
3	Antibiyotik dışı korunma (vajinal östrojen, metenamin hippurat, kızılıcık, probiyotik; D-mannoz için kanıt olumsuz)
4	Antibiyotik profilaksisi (sürekli düşük doz ya da koital sonrası tek doz)

Tablo E.4. Aseptomatik bakteriüri: tedavi edilir mi?

Grup	Tarama/tedavi
Gebe	Evet
Mukoza travması beklenen ürolojik girişim	Evet
Diyabetik	Hayır
Yaşlı / bakımevi sakini	Hayır
Kalıcı kateterli	Hayır
Omurilik yaralanmalı	Hayır
Böbrek nakli (erken dönem sonrası)	Hayır

Tablo E.5. Kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesi

Önlem	Etki
Kateter takmaktan kaçınma	En yüksek etkili önlem
Günlük gereklilik değerlendirmesi ve erken çekme	Süreyi kısaltır, riski doğrudan azaltır
Aseptik takma tekniği	Giriş sırasındaki kontaminasyonu azaltır
Kapalı drenaj sisteminin korunması	Retrograd kolonizasyonu engeller
El hijyeni	Tüm önlemlerin temeli
Rutin kateter değişimi	Önerilmez
Rutin idrar kültürü ve ASB tedavisi	Önerilmez

EK 3: 2003 TEZİNDEN KİTABA: BULGULARIN İZLENESİ

Tablo E.6. Orijinal tez bulgularının yirmi yıllık akıbeti

2003 tez bulgusu	Bugünkü durum	İlgili bölüm
Düşük sosyokültürel düzey risk faktörüdür	Doğrulandı. Büyük kohortlarda biyomedikal faktörlerden bağımsız katkı gösterildi	Bölüm 11
Kronik hastalık varlığı riski artırır	Doğrulandı. Konak savunmasının zayıflamasıyla uyumlu	Bölüm 3, 11
Kan grubu anlamlı bir değişkendir	Kısmen doğrulandı. Belirleyici olan ABO'dan çok sekretör durumu ve glikolipid reseptör profili	Bölüm 3
Perine temizliğinin yönü risk ile ilişkilidir	Doğrulandı. Sosyokültürel düzeyle iç içe geçmiş bir değişken	Bölüm 11, 14
Sıvı alımı ve işeme alışkanlıkları etkilidir	Doğrulandı. Sıvı alımı, kanıt düzeyi en güçlü davranışsal müdahale	Bölüm 3, 14
Tip 1 fimbriya üropatojenitede merkezîdir	Genişletildi. Yalnızca adezyon değil, hücre içi invazyonun da başlatıcısı olduğu anlaşıldı	Bölüm 5, 7

MRHA (P fimbriya) virölans göstergesidir	Genişletildi. PapG alt sınıf ayrımı, klinik yerleşimi öngörmede daha bilgilendirici	Bölüm 5
Hemolizin üretimi doku hasarına işaret eder	Genişletildi. Toksinin düşük konsantrasyonda konak proteinlerini proteolize ettiği gösterildi	Bölüm 6
Serum direnci savunmadan kaçışı gösterir	Genişletildi. Mekanizma traT, OmpA, kapsül ve O-antijen düzeyinde ayrıştırıldı	Bölüm 6
Çok ilaca direnç virölans panelinin parçasıdır	Klinik olarak doğrulandı. Yüksek riskli klonlarda virölans ve direnç örtüşüyor	Bölüm 4, 10
— (o dönemde bilinmiyordu)	Yeni katman. Hücre içi bakteri toplulukları ve sessiz rezervuarlar	Bölüm 7
— (o dönemde bilinmiyordu)	Yeni katman. Biyofilm özgül persisten hücreler	Bölüm 7
— (o dönemde bilinmiyordu)	Yeni katman. ST131/CTX-M-15 küresel klonal yayılımı	Bölüm 4, 10
— (o dönemde bilinmiyordu)	Yeni katman. Üriner mikrobiyotanın varlığı	Bölüm 3, 12

Tablonun okunma biçimi şudur: İlk beş satır, tezin konak ve bağlam tarafındaki gözlemleridir ve neredeyse tümü ayakta kalmıştır. Sonraki beş satır, izolat tarafındaki fenotipik gözlemlerdir; bunlar yanlışlanmamış, ancak moleküler düzeyde yeniden tanımlanmıştır. Son dört satır ise tezin göremediği katmanlardır; bu, yöntemin değil dönemin sınırındır.

Yirmi yılda en çok değişen, izolatu inceleme araçları olmuştur. Hastanın yaşam koşullarının taşıdığı ağırlık ise aynı kalmıştır; teknolojik ilerleme, sosyal belirleyicilerin açıklayıcı gücünü azaltmamıştır.

