

Gebelikte Üriner Sistem Enfeksiyonları ve Aseptomatik Bakteriüri

Urinary Tract Infections and Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy

H. Selçuk ÖZGER,^a
Özlem GÜZEL TUNÇCAN^b

^aEnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Gaziantep

^bEnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 12.10.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 06.11.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Özlem GÜZEL TUNÇCAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
oguzel@gazi.edu.tr

Bu çalışma daha önce
Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics
2017;10(3):169-76'de yayınlanmıştır.

ÖZET Semptomatik ve aseptomatik üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) gebelerin %2-10'unu etkileyen yaygın enfeksiyonlardır. Sosyoekonomik koşullar, daha önce ÜSE öyküsü, üriner anomaliler ve diyabet mellitus varlığı gebelerde aseptomatik bakteriüri (ASB) gelişimi için sıklıkla saptanan risk faktörleridir. Gebelik süresince ASB saptanan kadınlarda piyelonefrit gelişim riski artmıştır. Gebelerde ASB taraması ve tedavisi piyelonefrit gelişimi ve preterm eylem, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan gibi ilişkili komplikasyonların önlenmesi için önerilmektedir. Ancak gebelerde ASB tarama ve tedavi stratejileri düşük kanıt düzeyleri nedeniyle tartışmalıdır. Semptomatik ve aseptomatik bakteriüri tanısında kantitatif kültür yöntemleri halen altın standarttır. Her iki klinik durumda da *Escherichia coli* en sık saptanan etyolojik ajandır. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavi için tercih edilecek antibiyotikler ve tedavi süreleri konusunda görüş birliği yoktur. Antibiyotik tercihleri etkinlik, lokal direnç verileri, hasta uyumu ve anne ve fetus güvenilirlik profilleri değerlendirilerek yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; üriner sistem enfeksiyonu

ABSTRACT Symptomatic and asymptomatic bacteriuria (ASB) is common infectious disease that affect 2% to 10% of pregnancies. Socioeconomic status, history of previous urinary tract infections (UTI), urinary tract abnormalities and diabetes mellitus are common risk factors for ASB. Women with ASB are at increased risk of developing pyelonephritis in pregnancy. Screening and treatment of ASB in pregnancy reduces the risk of subsequent pyelonephritis and related complications such as preterm birth, low birthweight. The screening and treatment strategy of ASB are controversial in the literature because of the low quality previous evidence. *Escherichia coli* is the most common aetiologic agent in both symptomatic and asymptomatic infection and quantitative culture is the gold standard for diagnosis. There is no clear consensus in the literature on antibiotic choice or duration of therapy for UTI in pregnancies. Consideration of efficacy, local resistance rates, patient acceptance and safety profile for mother and fetus are necessary when choosing therapy.

Keywords: Pregnancy; urinary tract infections

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) gebelerde sıklıkla karşılaşılan ve gebe kadınların yaklaşık olarak %10'unu etkileyen enfeksiyonlardır.¹ Üriner sistem enfeksiyonları alt (aseptomatik bakteriüri ve akut sistit) ve üst üriner sistem enfeksiyonları (akut piyelonefrit) olarak sınıflandırılmaktadır.² Aseptomatik bakteriüri (ASB) ve sistit insidansı gebe ve gebe olmayan kadınlarda aynı olmasına karşın, gebe kadınlarda anatomik ve fizyolojik değişikliklere bağlı olarak piyelonefrit gelişim riski

artmaktadır.^{2,3} Bu durumun fetal ve maternal morbidite artışına neden olabileceği belirtilmektedir.²

Bu makalede gebelik sürecinde gelişen semptomatik ve asemptomatik ÜSE enfeksiyonları epidemiyolojik veriler, risk faktörleri, tanı, tedavi, takip ve gebelik sürecine etkileri açısından değerlendirilmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Gebelerde ASB sıklığı %2-13 arasında değişmektedir.^{3,4} Harris ve ark. tarafından 9734 gebe kadında prospektif olarak yürütülen bir çalışmada ÜSE sıklığı %7,4 olarak saptanırken bunların %5,1'inin ASB olduğu belirtilmiştir.⁵ Gebelik süresince gelişen ASB'lerin büyük çoğunluğu erken gebelik döneminde gelişmektedir.³

Gebelerde ASB gelişimi için en önemli risk faktörleri gebelik öncesinde ÜSE öyküsü, tekrarlayan ÜSE varlığı, diyabet ve üriner sistem anomalileridir.^{3,4,6} Seksüel aktivite, ileri yaş, multiparite ve orak hücreli anemi ise bazı çalışmalarda ASB için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.^{3,4,7,8}

Gebelerde akut sistit sıklığı %1-4, akut piyelonefrit sıklığı %0,5-2 arasında değişmektedir.^{3,4} Harris ve ark. tarafından yapılan çalışmada akut sistit sıklığı %1,3 akut piyelonefrit sıklığı ise %1 olarak değerlendirilmiştir.⁵ Gebelik süresince gelişen piyelonefritlerin çoğunluğu ise 2. trimester ve sonrasında gelişmektedir.^{3,9,10} Akut piyelonefrit gelişimi için saptanan en önemli risk faktörü tedavi edilmeyen bakteriüri varlığıdır. Tedavi edilmeyen ASB'lerin yaklaşık %30-40'ı semptomatik ÜSE ile sonuçlanmaktadır.³ Genç (<20 yaş) yaş, nulliparite, düşük eğitim seviyesi, sigara kullanımı, pregestasyonel diyabet ve geç prenatal bakım piyelonefrit gelişimi için tanımlanmış diğer risk faktörleridir.^{3,10,11}

PATOGENEZ

Gebe kadınlarda bakteriüri ve semptomatik ÜSE'ye neden olan mikroorganizmalar ve virülans faktörleri gebe olmayan kadınlarla aynıdır. Bakteriüri genellikle fekal bir kaynak veya vajina/perineal cilt florısından kaynaklanan mikroorganizmanın asen-

TABLO 1: Gebelerde üriner sistemdeki fizyolojik ve anatomik değişiklikler.*

Böbrekler	Böbrek Boyutlarında artış (Uzunluk ve volüm) Glomerüler Filtrasyon Hızında Artış (%40-50) Hidronefroz (%43 -100)
Toplayıcı Sistemler	Peristaltizmde Azalma Hidronefroz (%43-100)
Üreterler	Mekanik Tıkanıklık Peristaltizmde, kas tonusunda ve kontraksiyon basıncında azalma Üreteral Dilatasyon (Üriner staz)
Mesane	Anatomik Pozisyon Değişimi (Öne ve yukarıya) Kas Tonusunda Azalma- Kapasite Artışı (Üriner staz)

* 2, 11 ve 12 nolu kaynaklardan elde edilen verilerle oluşturulmuştur.

dan seyri ile gelişmektedir.¹² Patojenler, enfeksiyon patogenezi ve ASB sıklığı gebe olmayan kadınlarla benzer olmasına rağmen gebelik süreci ile oluşan fizyolojik ve anatomik değişiklikler özellikle üst üriner sistem enfeksiyon sıklığını artırmaktadır (Tablo 1).^{12,13}

MİKROBİYOLOJİ

Gebe ve gebe olmayan kadınlarda bakteriüriye neden olan etyolojik etkenler benzerdir. En sık saptanan etken *Escherichia coli* olup yaklaşık olarak etkenlerin %70-80'ini oluşturmaktadır. Toksin üretimi, adezyon, pili ve fimbriyal mikroorganizmanın çoğalması ve doku invazyonunda önemli rol oynayan virülans faktörleri olup invaziv enfeksiyon ve piyelonefrit gelişiminde önemli rol oynamaktadır.³ Akut piyelonefrit gelişimi saptanan kadınlarda ASB saptanan kadınlarla karşılaştırıldığında *E.coli* suşlarının üroepitelyal invazyon kapasitesinin yaklaşık 3 kat arttığı gösterilmiştir.^{3,14}

Klebsiella ve *Enterobacter* türleri, *Proteus* ve grup B streptokoklar dahil gram pozitif mikroorganizmalar (koagülaz negatif stafilokok, enterokoklar) ve *Gardnerella vaginalis* saptanabilen diğer etkenlerdir.^{2,3,10,12,15} Gebelerde grup B streptokokların (GBS) vajinal kolonizasyonu yaygındır. Gebe kadınların yaklaşık %6-30'unda GBS ile vajinal/rektal kolonizasyon söz konusudur.¹⁶ Buna karşın idrarda $\geq 100\ 000$ CFU/ML GBS saptanma insidansının %0,4-5 arasında değiştiği belirtilmektedir.¹⁶

MATERNAL VE PERİNATAL RİSKLER

Gebelikte saptanan bakteriürinin artmış piyelonefrit riski, erken doğum eylemi ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.^{16,17} Farkash ve ark. tarafından antepartum piyelonefrit olgularını değerlendiren bir çalışma piyelonefrit varlığının preterm eylem ve obstetrik komplikasyonlar (plasental abrupsiyon, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişim geriliği, fetal distress, 1. dakika apgar skor düşüklüğü) ile ilişkili olduğunu göstermiştir.¹¹ Wing ve ark. prenatal piyelonefrit varlığının anemi, septisemi, pulmoner yetmezlik, renal yetmezlik ve spontan preterm eylem ile ilişkili olduğu göstermişlerdir.¹⁰ Easter ve ark. gebelikte, özellikle de 3. trimesterde, ÜSE saptanmasının preeklampsisi riskini artırdığını göstermişlerdir.¹⁸

Buna karşın yapılan bazı çalışma ve derlemeler gebelikteki ÜSE gelişiminin olası maternal ve fatal riskleri ve tedavi yaklaşımlarının bu riskler üzerindeki etkilerine dair farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. 2015 yılı cochrane derlemesinde ASB tedavisinin, piyelonefrit gelişimi ve olası fetal riskler konusunda (düşük doğum ağırlığı, erken preterm eylem) azalma sağladığı ortaya konulmuş ancak çalışmaların düşük kanıt düzeyleri nedeniyle kesin yargılara varılmaması gerektiği vurgulanmıştır.¹⁹ Benzer şekilde Angelescu ve ark. yapılan derlemede de kanıt düzeyi düşük erken dönem yayınlarının aksine son dönem randomize kontrollü çalışmalar da ASB varlığının alt ve üst üriner sistem enfeksiyonu gelişimi açısından bir farklılık oluşturmadığı saptanmış ve ASB'nin olası fetal ve maternal risklerini değerlendirmek için yeterli veri bulunmadığı belirtilmiştir.²⁰ Kazemier ve ark. tarafından yürütülen randomize kontrollü çalışma sonuçları ASB'nin piyelonefrit gelişimi ile ilişkili olduğunu ancak mutlak piyelonefrit gelişme riskinin düşük olduğu göstermiştir. Aynı çalışmada tedavi edilen ve edilmeyen ASB'ler arasında piyelonefrit gelişimi veya preterm eylem açısından farklılık saptanmamıştır.²¹

TANI

ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ

Kadınlarda üriner sistem ilişkili semptom olmaksızın iki ardışık idrar kültüründe $\geq 10^5$ cfu/ml aynı üropa-

tojenin saptanması veya üriner kateterizasyonla alınan tek üriner örnekte $\geq 10^2$ cfu/ml üropatojen saptanması ASB olarak tanımlanmaktadır.¹⁵ Kontaminasyon sıklığının azaltılması için idrar kültürünün üretral meatus ve çevre mukozanın temizlenmesinin ardından orta akım idrarı olarak alınması önerilmektedir. Ancak bu konuda tutarlı ve net bir öneri bulunmamaktadır.³ Schneeberger ve ark. tarafından gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada üretral temizlik ve idrar kültür zamanlamasının (sabah ilk idrar vb.) kontaminasyon gelişimi üzerine azaltıcı etkisi saptanmamış ve orta akım idrarın alınmasının bakteriüri değerlendirmesi için yeterli olduğu vurgulanmıştır.²²

Üriner kültür incelemelerinin maliyet, laboratuvar gereksinimi ve 24-48 saatlik sonuçlanma zamanı gibi dezavantajlarının olması ASB tanısında hızlı üriner tarama testlerinin kullanılmasına yol açmıştır.³ Ancak düşük duyarlılık ve değişken özgüllükleri nedeniyle ASB için alternatif tanısal değerleri tartışmalıdır.^{3,23} Hızlı üriner tarama testlerinin tek başına veya nitrit ve lökosit esteraz negatifliği ile birlikte değerlendirilerek gebelerde ÜSE'lerin dışlanması için kullanılabilmesi belirtilmektedir.^{23,24} Ancak ASB tanı ve taraması için kullanımları ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır.^{23,25} Kültür bazlı dipslide yöntemi ile yapılan çalışmalarda ise daha yüksek duyarlılık ve özgüllük elde edilmiştir. Mignini ve ark. dipslide yönteminin ASB tanısal duyarlılığını %98, özgüllüğü ise %99,6 olarak saptamışlardır.²⁶

Asemptomatik Bakteriüri Taraması

Asemptomatik bakteriüri varlığında gebeliğin geç dönemlerinde piyelonefrit gelişim sıklığının arttığı, erken gebelik döneminde ASB taraması ve tedavi ile piyelonefrit gelişiminin %80 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde ASB taraması standart bir uygulama haline gelmiştir.²⁷ Yayınlanmış bazı kılavuzlar gebeliğin erken döneminde en az bir kez rutin tarama önermektedir.^{15,28,29} Tarama sıklığı konusunda net bir öneri bulunmamakla birlikte 12-16 gestasyon haftasında bir kez ASB taraması önerilmektedir. Kültür pozitif saptanan hastalarda tedavi sonrasında periyodik tarama önerilirken, kültür negatif saptanan gebelerde periyodik tarama tekrarı önerilmemektedir.¹⁵

Kılavuzların oluşturulmasında kullanılan çalışmaların kanıt düzeyinin düşük olması, son dönem yapılan bazı çalışmalarla ASB'nin olası maternal ve fetal komplikasyonlarla ilişkisinin belirsizleşmesi, antibiyotik kullanımının direnç gelişme etkisi ve maliyet artışı nedeniyle ASB taramasının etkinliği ve gerekliliği yeniden sorgulanmaya başlanmıştır.^{20,21,30} Gebelerde ASB taramasının fayda ve zararına ilişkin sonuçlanmış randomize kontrollü çalışma mevcut değildir.²⁰ Özellikle ASB tedavisinin maternal piyelonefrit gelişimi ve fetal preterm eylem üzerine etkisi konusunda farklı sonuçlar elde edilmesi ASB rutin taraması konusunda yeni ve nitelikli çalışma ihtiyacını artırmaktadır.^{11,21,27} Mevcut veriler kılavuzlar tarafından önerilen standart tarama yaklaşımının değiştirilmesi için yeterli değildir.²⁷

Gebelerde ASB taraması için altın standart kültür yöntemleri dışında idrar gram inceleme, mikroskopik analizler, dipslide kültür yöntemleri, dipstick uygulamaları vb. farklı yöntemler denenmiş ve karşılaştırılmıştır.²³ Bu yöntemler içerisinde dipslide kültür yöntemi, yüksek duyarlılık ve özgüllük, hasta başında uygulanabilmesi, laboratuvar transportu nedeniyle oluşabilecek olumsuzlukların (gecikme, mikrobiyal aşırı üreme vb.) önlenmesi, klinisyen tarafından değerlendirilebilmesi ve maliyet (işgücü gereksiniminin azaltılması vb.) etkinliği açısından umut verici görünmektedir. Buna karşın dipstick yöntemi kültür yöntemleri ile karşılaştırıldığında ASB taramasında düşük duyarlılık ve değişken özgüllüklere sahiptir ve ASB taraması için kullanılması önerilmemektedir. Ancak özellikle düşük sosyoekonomik gelir düzeyine sahip, idrar kültür uygulamaları için gerekli malzeme ve personelin sağlanmadığı ülkelerde lökosit esteraz ve nitrit yöntemleri ile birlikte ASB olgularının dışlanması için kullanılabilirliği belirtilmektedir. Ancak pozitif sonuçların mutlaka doğrulanması gereklidir.²³

AKUT SİSTİT

Mesanein semptomatik enfeksiyonu olarak tanımlanan akut sistit; sistemik enfeksiyon bulgusu olmaksızın pollaküri, noktüri, dizüri, piyüri ve hematüri gibi semptom ve bulguların saptanmasıdır.³ Ancak gebelik sürecinde pollaküri, noktüri gibi

semptomların enfeksiyondan bağımsız olarak da saptanabileceği belirtilmektedir.^{3,31} Benzer şekilde dizüri varlığı sistit dışında enfeksiyon ilişkili (üretit, vajinit vb.), non-enfeksiyöz inflamatuvar (dermatolojik hastalıklar) ve non-enfeksiyöz inflamatuvar olmayan (ilaçlar, anatomik anormallikler, lokal travma) pek çok neden ile ilişkili olarak gelişebilmektedir.³² Bu nedenle yeni başlayan dizüri şikayeti olan bir gebede akut sistit tanısı idrar analizi ve idrar kültürü ile doğrulanmalıdır.

Gebelerde gelişen semptomatik ÜSE'lerin büyük çoğunluğunda piyüri mevcuttur ve saptanmaması durumunda alternatif tanıların değerlendirilmesi önerilmektedir. İdrar kültürü alma koşulları ASB ile aynıdır. Alınan idrar kültüründe ÜSE için sıklıkla beklenen üropatojenlerin (*E.coli* vb) 10^2 cfu/ml ve üzerinde, gram pozitif mikroorganizmaların (enterokoklar, B grubu streptokoklar vb) ise 10^5 cfu/ml üzerinde saptanmasının akut sistit tanısı için kullanılabilirliği belirtilmektedir.³³

AKUT PİYELONEFRİT

Akut piyelonefrit gebe kadınlarda hastane yatışına neden olan en önemli obstetrik olmayan klinik durumdur. Hastalarda fetal ve maternal morbidite ve mortalite artışına neden olabilmektedir.¹⁰ Gebelerde akut piyelonefritlerde saptanan semptom ve bulgular gebe olmayanlarla aynıdır. Ateş, yan ağrısı, bulantı, kusma ve kostovertebral açı hassasiyeti sıklıkla saptanan semptomlardır.²⁻⁴ Dizüri, pollaküri vb. sistit semptomları her zaman saptanmamaktadır. Komplike olgularda anemi, septisemi (taşikardi, hipotansiyon, organ yetmezlik bulguları vb.), akut respiratuvar distress sendromu, renal yetmezlik ve spontan preterm eylem gelişimi görülebilmektedir.¹⁰

Akut piyelonefrit tanısı klinik semptom ve bulguları uyumlu olan gebelerde idrar analizi ve idrar kültürü ile konulmalıdır. Akut piyelonefritlerde piyüri sıklıkla saptanmakta ve saptanmaması durumunda alternatif tanıların da değerlendirilmesi önerilmektedir. Akut piyelonefritlerde idrar kültürüne ek olarak kan kültürü alınması önerilmektedir. Ancak 2015 yılı cochrane analizinde rutin kan kültür alınmasının hasta prognozunu üzerine etkisini değerlendirmek için yeterli veri olmadığı saptanmıştır.³⁴

Akut piyelonefritlerde radyolojik değerlendirmelerde böbrek hareketliliğinde azalma, boyutlarında artış, renal parankimde incelme, kortikomedüller bileşkenin silikleşmesi ve hidroüretonefroz saptanabilmektedir.³⁵ Ancak gebelerde akut piyelonefrit tanısı için rutin radyolojik değerlendirme önerilmemektedir. Daha önce nefrolitiazis, ürolojik girişim, rekürren piyelonefrit atağı öyküsü ve altta yatan hastalığı olan (diyabet, immunsupresyon vb) olgular ile sepsis bulgularının saptandığı veya uygun tedavi ile yeterli klinik yanıtın alınmadığı seçilmiş olgularda radyolojik değerlendirme önerilmektedir.²

TEDAVİ VE TAKİP

ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ YÖNETİMİ

ASB tedavi için seçilecek antibiyotik veya optimal tedavi süresi ile ilişkili olarak görüş birliği yoktur.^{3,15} Antibiyotiğin mikroorganizma direnç verileri, ulaşılabilirlik, maliyet ve yan etkiler dikkate alınarak seçilmesi önerilmektedir.³⁶ Beta-laktamlar, nitrofurantoin ve fosfomisin güvenilirlik profilleri nedeniyle ASB tedavisinde sıklıkla tercih edilen antibiyotik gruplarıdır (Tablo 2).^{37,38} Beta-laktam antibiyotiklere karşı artan direnç tedavi seçeneklerini azaltmaktadır. Hindistanda semptomatik ve asemptomatik gebelerde yürütülen bir çalışmada üropatojenlerde ampisilin, amoksisilin-klavulonat ve 3. kuşak sefalosporin direnci sırasıyla %90, %78 ve %35 olarak saptanmıştır.³⁹ Buna karşın nitrofurantoin ve fosfomisin direnci ise daha düşük sıklıkta saptanmaktadır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *E.coli* suşlarında fosfomisin direnci yaklaşık %2 saptanırken, nitrofurantoin direncinin bölgesel olarak değişkenlik (%1,1-20) göstermektedir.⁴⁰

Tedavi süreleri ile ilişkili farklı yaklaşımlar söz konusudur. Tek doz fosfomisin yüksek idrar konsantrasyonu, iyi tolere edilmesi, hasta uyumunun yüksek olması, düşük direnç profili, sınırlı bakteriyel direnç indüksiyonu ve maliyet avantajı nedeniyle sıklıkla tercih edilen bir ajandır.^{37,41,42} Tek doz fosfomisin kullanımının 5 gün sefuroksim aksetil, 7 gün amoksisilin-klavulonat ve 3 gün seftibuten kullanımı ile benzer etkinlikte olduğu gösteren çalış-

TABLO 2: Gebelerde ASB, akut sistit ve akut piyelonefrit tedavisinde sıklıkla önerilen antibiyotikler ve tedavi dozları.[¶]

Asemptomatik Bakteriüri Tedavisi		
Amoksisilin	500 mg	8-12 saatte bir
Amoksisilin-klavulonik asit	500 mg	8-12 saatte bir
Sefaleksim	500 mg	6 saatte bir
Sefuroksim	250 mg	12 saatte bir
Sefpodoksim	100 mg	12 saatte bir
Nitrofurantoin	100 mg	12 saatte bir
Fosfomisin	3 gr	Tek doz
Akut Piyelonefrit Tedavisi		
Seftriakson**	1-2 gr	24 saatte bir
Sefotaksim**	1-2 gr	8-12 saatte bir
Sefepim	1 gr	12 saatte bir
Piperasilin-tazobaktam	3.375 gr veya 4.5 gr	6 saatte bir veya 8 saatte bir
Meropenem	0.5-1 gr	8 saatte bir
Ertapenem	1 gr	24 saatte bir

[¶] (2, 4,47 ve 48 nolu kaynaklardan faydalanılarak oluşturulmuştur)

*Ağır olmayan vakalarda, lokal direnç verileri dikkate alınarak kullanılabilir. Aminoglikozid antibiyotikler ilişkili fetal ototoksite riski nedeniyle diğer ajanlar kullanılmadığında tercih edilmelidir.

** GSBL üreten bakteriler ile enfeksiyon öyküsü veya risk faktörü olan ağır vakalarda empirik tedavide kullanımları uygun değildir.

malar mevcuttur.^{37,43} Sıklıkla tercih edilen diğer bir ajan olan nitrofurantoin tek doz kullanımını ise, 7 günlük tedavi ile karşılaştırıldığında ASB tedavisinde başarısız bulunmuştur.⁴⁴ 2005 IDSA kılavuzu ASB için 3-7 gün tedavi önermektedir.¹⁵ Gebelerde ASB tedavisi ile ilgili olarak yayınlanan cochrane analizinde tek doz tedavinin kısa süreli tedavi yaklaşımlarına (4-7 gün) göre daha az etkili olabileceği ve yeterli kanıt elde edilinceye kadar kısa süreli standart tedavi sürelerinin uygulanması gerektiği belirtilmektedir.⁴⁵

AKUT SİSTİT YÖNETİMİ

Çoğu olguda akut sistit tedavisi ASB tedavisi ile aynı olup lokal direnç verileri ile tedavisinin yönlendirilmelidir (Tablo 2).⁴ Dizüri şikayeti olan bir gebede antibiyotik tedavisi empirik olarak başlamalıdır. Antibiyotik seçimi lokal direnç verileri, hastanın tolerabilitesi, güvenlik profilleri ve ulaşılabilirlik dikkate alınarak yapılmalıdır. Gebelerde semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarına yönelik Cochrane 2011 analizinde karşılaştıran antibiyotik grupları arasında (parenteral ve oral) kür

oranları, rekürren enfeksiyon sıklığı, preterm eylem, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi ve antibiyotik değişim gereksinimi açısından tedavi grupları arasında farklılık saptanmamıştır.⁴⁶

Optimum tedavi süresine ilişkin görüş birliği olmamasına karşın genellikle 5-7 gün tedavi sürelerinin uygulanması önerilmektedir.⁴ Tek doz tedavi yaklaşımı sadece fosfomisin tedavisi için önerilmektedir.³⁷ Tedavi sonrasında idrar kültür kontrolü yapılması, ayrıca rekürren ve persistan bakteriüri riski nedeniyle gebelik süresince aylık idrar kültür takibi yapılması da önerilmektedir.

AKUT PİYELONEFRİT

Gebelerde akut piyelonefrit konvansiyonel tedavi yaklaşımı uygun sıvı replasman ve antibiyotik tedavisini içermelidir.⁴⁷ Başlangıç destek ve antibiyotik tedavisinin hastane yatışı sonrasında parenteral olarak başlanması ve 48 saatlik afebril süre sağlanıncaya kadar devamı önerilmektedir. Bazı yazar görüşleri seçilmiş hasta gruplarında (<24 gestasyonel hafta, genç, komorbid ek hastalığı olmayan, renal ve üriner sistem anomalisi bulunmayan ve sepsis bulgusu olmayan) başlangıç tedavisinin ayaktan parenteral olarak yürütülebileceğini belirtmektedir.⁴⁷ Ancak olası fetal ve maternal komplikasyon riskleri nedeniyle yakın klinik takip yapılması gerekmektedir.⁴

Optimal antibiyotik tercihinin olası üropatojenler üzerine etkili olması, uygun serum ve doku konsantrasyonunu sağlama, direnç gelişiminin saptanmaması, iyi tolere edilmesi, fetal gelişim üzerine etkisinin olmaması ve ucuz olması istenmektedir.⁴⁷ Bu kriterler açısından bakıldığında optimal tedavi konusunda bir görüş birliği yoktur. Vazquez ve ark. tarafından yapılan meta-analiz sonuçlarında farklı antibiyotik grupları arasında etkinlik (kür, rekürrens) ve komplikasyon gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.⁴⁶

Akut piyelonefrit empirik tedavisinde geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler 1. tercih olarak önerilmektedir (Tablo 2). Penisilin türevleri ve sefalosporinler güvenlik profilleri, uygulama sonrasında elde edilen etkin renal parankim ve idrar konsantrasyonlarının nedeniyle tercih edilen ajanlardır. Tercih edilen antibiyotiklerin lokal di-

renç verileri dikkate alınarak belirlenmesi gerekmektedir. Bir dönem gebelerde piyelonefrit tedavisinde gentamisin kombinasyonu ile sıklıkla tercih edilen ampisilin kullanımı artan direnç nedeniyle oldukça sınırlanmıştır.⁴⁷ Benzer nedenle 1 ve 2. kuşak sefalosporinlerin yerine 3. kuşak sefalosporinlerin tercih edilmesi önerilmektedir. Ancak GSBL üreten gram negatiflerin üropatojenler içerisindeki sıklığında anlamlı artış 3. kuşak sefalosporinlerin empirik tedavide kullanımı kısıtlamaktadır.⁴⁸ Özellikle GSBL üreten enterobacteriaceae ile enfeksiyon öyküsü olan, klinik durumu ağır olan (sepsis varlığı) veya immunsupresyon gibi enfeksiyon seyrini olumsuz etkileyecek risk faktör olan hastalarda empirik tedavinin bir karbapenem türü yapılması önerilmektedir.⁴ Gebe olmayan kadınlarda tedavide kullanılabilen florokinolon ve aminoglikozitlerin olası fetal riskler nedeniyle mutlak gerekmedikçe tedavide kullanılmaması önerilmektedir.³⁸

Hastanede parenteral başlanan tedavinin afebril 48 saatlik dönem ve klinik iyileşme sağlandıktan sonra, mikroorganizma duyarlılıklarına göre oral tedaviye geçilmesi ve tedavinin 10-14 güne tamamlanması önerilmektedir.^{2,4,47} Empirik tedavi ile 72. saatte ateş yanıtı alınamayan, klinik durumunda kötüleşme olan hastalarda tedavinin kültür sonuçlarına göre revize edilmesi, olası bir renal abse veya nefrolitiazis açısından ultrasonografi ile değerlendirme yapılması ve olası diğer enfeksiyon odaklarının değerlendirilmesi önerilmektedir.⁴⁷

Gebelerde akut piyelonefrit tedavisi sonrasında idrar kültürü ile idrar sterilizasyonunun değerlendirilmesi ve gebelik süresince aylık idrar kültür takibi yapılması önerilmektedir.⁴⁷

TEKRARLAYAN (REKÜRREN) ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARIN KONTROLÜ VE ÖNLENMESİ

Rekürren ÜSE (RÜSE) gebe olmayan kadınlarda son 1 yıl içerisinde ≥ 3 veya son 6 ay içerisinde ≥ 2 ÜSE atağı geçirilmesi olarak tanımlanmaktadır.^{49,50} Gebelerde ise rekürren ÜSE enfeksiyonların tanımı belirsizdir. Konu ile ilgili olarak yayınlanan cochrane analizinde gebelik süresince ≥ 1 ÜSE atağı re-

kürrens olarak değerlendirilmiştir.⁴⁹ Gebelerde geçirilen akut piyelonefrit atağı sonrasında %6-8 oranında rekürren enfeksiyon geliştiği belirtilmektedir.⁴

Rekürren ÜSE için risk faktörleri <15 yaş altında ÜSE atağı geçirmek, ailede ÜSE öyküsü, cinsel birleşme sıklığı, spermisid kullanımı ve yeni cinsel partner olarak belirtilmektedir. Ek olarak gebelerde yüksek doğum sayısında RÜSE için risk faktörü kabul edilmektedir.⁴⁹

Rekürren ÜSE'de en sık saptanan etken *E.coli* dir. Özellikle üriner sistem anomalisi olanlarda *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* spp., enterokok ve stafilokoklarda etken olarak saptanabilmektedir.⁴⁹

RÜSE'nin önlenmesinde gebelik süresince veya poskoital (tek doz) antibiyotik profilaksisi kullanılabilir. Bu amaçla en sık nitrofurantoin 50-100 mg ve sefalekssin 250-500 mg (günlük doz veya post-koital tek doz) önerilmektedir.⁴ Ancak son dönemde günlük nitrofurantoin profilaksisi ve standart takip (dikkatli bakteriyolojik kontrol ve bakteriüri saptanması durumunda tedavi) yaklaşımının tek başına standart takip yaklaşımına üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir.^{4,49}

GEBELERDE ÜSE TEDAVİSİNDE SIKLIKLA KULLANILAN ANTİBİYOTİKLER VE GÜVENLİK PROFİLLERİ

Gebelerde antibiyotik kullanımı oldukça yaygın olup yaklaşık her dört gebe kadından biri gebelik süresince antibiyotik kullanmaktadır. Gebelik süresince antibiyotik kullanımının yenidoğan üzerinde kısa dönem (konjenital anomaliler) veya uzun dönem (mikrobiyom değişiklikleri, astım, atopik dermatit vb) etkileri olduğu gösterilmiştir. Kullanılmakta olan antibiyotiklerin yaklaşık %10'unun gebelik sürecindeki etkinlik ve güvenlirliğine dair yeterli veri mevcuttur.³⁸

Gebelerde ÜSE tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin büyük çoğunluğu plasentayı geçmektedir. Bunların bir kısmının fetus üzerine olası teratojenik etkileri nedeniyle kullanılmaları önerilmemektedir.⁴ Alies ve ark. tarafından yapılan çalışmada ÜSE nedeniyle antibiyotik (seftriakson, nitrofurantoin ve trimetoprim-sulfametoksazol) kullanımının yenidoğan doğumsal defekt riskini artırdığı ancak tedavi edilmeyen ÜSE ilişkili riskler ile karşılaştırıldığında mutlak riskin düşük olduğu vurgulanmıştır.⁵¹

Gebelerde ASB ve ÜSE tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotikler ve olası fetal etkileri Tablo 3'te belirtilmiştir.

TABLO 3: ÜSE tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve gebelik sürecine olası etkileri.¹¹

Antibiyotik Grubu	FDA gebelik kategorisi	Olası etkiler
Penisilinler (Aminopenisilinler, genişlemiş spektrumlu penisilinler, beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları) ⁹	B	Genellikle güvenilir
Sefalosporinler	B	Genellikle güvenilir Seftriakson; Artmış kern ikterus riski
Karbapenemler		
Ertapenem, meropenem	B	Penisilin ve sefalosporinler kullanılmadığı durumlar da kullanılmalıdır
İmipenem	C	
Florokinolanlar	C	Kullanımından kaçınılmalıdır
Aminoglikozitler		
Gentamisin	C	Ototoksite gelişim riski mevcuttur
Amikasin, Tobramisin, Netilmisin, Streptomisin	D	
Fosfomisin	B	Etkin ve Güvenilir
Nitrofurantoin	B	Etkin ve Güvenilir (2. trimester ve sonrasında kullanım önerilmektedir)
Trimetoprim-sulfametoksazol	C	1. trimesterde konjenital morfolomasyon riski nedeniyle, >32 hafta sonrasında artmış kern ikterus riski nedeniyle kullanılması önerilmemektedir.

¹ (2,3,4,38 ve 48 nolu kaynaklardan faydalanılarak hazırlanmıştır).

KAYNAKLAR

- Szweda H, Jozwik M. Urinary tract infections during pregnancy - an updated overview. *Dev Period Med* 2016;20(4):263-72.
- Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin North Am* 2007;34(1):35-42.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008;38 Suppl 2:50-7.
- Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci* 2015;11(1):67-77.
- Harris RE, Gilstrap LC 3rd. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol* 1981;57(5):578-80.
- Alvarez JR, Fechner AJ, Williams SF, Ganesh VL, Apuzzio JJ. Asymptomatic bacteriuria in pregestational diabetic pregnancies and the role of group B streptococcus. *Am J Perinatol* 2010;27(3):231-4.
- Awoleke JO, Adanikin AI, Ajayi DD, Ayosanmi OS. Predictors of asymptomatic bacteriuria among pregnant women in a low-resource setting. *J Obstet Gynaecol* 2015;35(1):25-9.
- Abdel-Aziz Elzayat M, Barnett-Vanes A, Dabour MF, Cheng F. Prevalence of undiagnosed asymptomatic bacteriuria and associated risk factors during pregnancy: a cross-sectional study at two tertiary centres in Cairo, Egypt. *BMJ Open* 2017;7(3):e013198.
- Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol* 1981;57(4):409-13.
- Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(3):219.
- Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R, Witztzer A, Zlotnik A, Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162(1):24-7.
- Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am* 2015;42(4): 547-60.
- Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(3):209-14.
- Stenqvist K, Sandberg T, Lidin-Janson G, Orskov F, Orskov I, Svanborg-Eden C. Virulence factors of *Escherichia coli* in urinary isolates from pregnant women. *J Infect Dis* 1987;156(6):870-7.
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):643-54.
- Allen VM, Yudin MH; Infectious Diseases Committee. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(5):482-6.
- Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):576-82.
- Easter SR, Cantonwine DE, Zera CA, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(3):387.
- Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(8):CD000490.
- Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16(1):336.
- Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *The Lancet Infect Dis* 2015;15(11):1324-33.
- Schneeberger C, van den Heuvel ER, Erwich JJ, Stolk RP, Visser CE, Geerlings SE. Contamination rates of three urine-sampling methods to assess bacteriuria in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2013;121(2 Pt 1): 299-305.
- Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22(2):95-9.
- Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 2004;4:4.
- Rogozinska E, Formina S, Zamora J, Mignini L, Khan KS. Accuracy of Onsite Tests to Detect Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2016;128(3):495-503.
- Mignini L, Carroli G, Abalos E, Widmer M, Amigot S, Nardin JM, et al. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 1):346-52.
- Nicolle LE. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis* 2015;15(11):1252-4.
- Lin K, Fajardo K, Force USPST. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149(1):W20-4.
- Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. London 2008.
- Ashkenazi-Hoffnung L, Melamed N, Ben-Haroush A, Livni G, Amir J, Bilavsky E. The association of intrapartum antibiotic exposure with the incidence and antibiotic resistance of infantile late-onset serious bacterial infections. *Clin Pediatr* 2011;50(9):827-33.
- Aslan D, Aslan G, Yamazhan M, Ispahi C, Tinar S. Voiding symptoms in pregnancy: an assessment with international prostate symptom score. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55(1): 46-9.
- Michels TC, Sands JE. Dysuria: Evaluation and Differential Diagnosis in Adults. *Am Fam Physician* 2015;92(9):778-86.
- Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *NEJM* 2013;369(20): 1883-91.
- Gomi H, Goto Y, Laopaiboon M, Usui R, Mori R. Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(2):CD009216.
- Enikeev DV, Glybochko P, Alyaev Y, Enikeev M, Rapoport L. Imaging technologies in the diagnosis and treatment of acute pyelonephritis. *Urologia* 2017;84(3):179-84.
- Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *The Cochrane Database Syst Rev* 2010(9): CD007855.
- Keating GM. Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs* 2013;73(17):1951-66.
- Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacother* 2015;35(11):1052-62.

39. Sabharwal ER. Antibiotic susceptibility patterns of uropathogens in obstetric patients. *N Am J Med Sci* 2012;4(7):316-9.
40. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 Suppl 1:198-202.
41. Sultan A, Rizvi M, Khan F, Sami H, Shukla I, Khan HM. Increasing antimicrobial resistance among uropathogens: Is fosfomicin the answer? *Urol Ann* 2015;7(1):26-30.
42. Zhanel GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. Fosfomicin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2016;2016: 2082693.
43. Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibanez M, Perez Barba C. Fosfomicin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(12):1457-64.
44. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, Carroli G, et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 1):339-45.
45. Widmer M, Lopez I, Gulmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(11): CD000491.
46. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(1):CD002256.
47. Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. *Drugs* 2010;70(13):1643-55.
48. TM H. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *UpToDate* Apr 29, 2016.
49. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(7):CD009279.
50. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, Lai J, Setodji CM, Clemens JQ. Incidence and Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections in a National Sample of Women in the United States. *Urology* 2016;90: 50-5.
51. Ailes EC, Gilboa SM, Gill SK, Broussard CS, Crider KS, Berry RJ, et al. Association between antibiotic use among pregnant women with urinary tract infections in the first trimester and birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016;106(11):940-9.