

# Rekürren üriner sistem enfeksiyonları

Ömer Coşkun (\*)

## ÖZET

Üriner sistem enfeksiyonları özellikle kadınlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır ve yaklaşık dörtte birinde tekrarlayıcı karakterdedir. Bu enfeksiyonların büyük çoğunluğu komplikasyon oluşturmaz. Bir çok faktör, üriner sistem enfeksiyonlarının tekrarından sorumlu tutulmuştur. Bunlar arasında; cinsel aktiviteler, kontraseptif kullanımı, antimikrobiyal kullanımı, östrojen, genetik faktörler ve anüs ile üretra arasındaki mesafenin kısalığını sayabiliriz. Bu enfeksiyonlardan en yaygın olarak *Escherichia coli* bakterileri sorumlu tutulur. Tedavide değişik seçenekler uygulanmaktadır. Uzun süreli tedavi veya cinsel temas sonrası profilaksi ve hastanın kendiliğinden başladığı tedavi, profilaktik olarak östrojen ve yabancısını suyu kullanılması gibi seçenekler bu kapsamda sayılabilir. Aşı seçenekleri ve hyaluronik asid kullanımı halen araştırılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Üriner sistem enfeksiyonu, rekürrens

## SUMMARY

### Recurrent urinary tract infections

Urinary tract infections are one of the most common bacterial infections in especially women, and approximately one forth of these show a recurrence. Most of these infections do not have any complications. Several factors are suggested responsible for the recurrence of urinary tract infections. Of these, there are sexual intercourse, use of contraceptives, antimicrobials and oestrogen, genetic factors, and the short distance between the anus and urethra. *Escherichia coli* is the most common microorganism causing urinary tract infections. A variety of choices are present in the treatment. Long-term treatment, prophylaxis after intercourse, treatment initiated by the patient, and prophylactic estrogen and cranberry juice use are examples of treatment modalities. Use of vaccines and hyaluronic acid are currently under investigation.

**Key words:** Urinary tract infection, recurrence

## Tanımlar

Üriner sistem enfeksiyonları üriner sistemi oluşturan dokularda, başta bakteriler olmak üzere mantarlar, protozoonlar ve virüsler gibi mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyon hastalıklarıdır (2,3). Bakteriüri idrarda bakteri bulunması olarak tanımlanır.

İdrarın mililitresinde 100 bin koloniform ünite (CFU/mL) mikroorganizma mevcut ise ve hasta semptomatik ise, "üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE)" olarak tanımlanır (1,3).

Rekürren üriner sistem enfeksiyonu (RÜSE); en az 12 aylık bir dönemde üç veya daha fazla sayıda semptomatik ataklarla seyreden üriner sistem enfeksiyonudur (1,4). Akut sistit sıklığı her yıl kişi başına 0.5-0.7 aralığındadır. Kadınların %40-50'si bütün hayatları boyunca en az bir kez ÜSE'ye yakalanırlar. Her yıl 20-56 yaş arasındaki kadınların %20'si bu hastalıktan etkilenir ve bu kadınların dörtte birinde RÜSE gelişir (1,4). Eğer kateter uygulaması varsa, rekürrensler daha yüksek bir orandadır ve aralarındaki süre genellikle 60 günden daha kısadır. RÜSE'ler relaps veya re-enfeksiyon şeklinde olabilir.

Relaps; bir ÜSE epizodunu takiben tedaviden iki hafta sonraki dönem içerisinde aynı bakteri suşlarınınca ÜSE oluşmasıdır.

Reenfeksiyon yeni bir enfeksiyonu ifade eder. Bir önceki enfeksiyonda idrarda bulunan etken üretilemez (1). Reenfeksiyonlar inatçı enfeksiyonlardan veya relapslardan daha yaygındır, RÜSE'lerin %80'ini oluşturur (1,4).

## Risk faktörleri

Premenopozal ve postmenopozal dönemlerdeki sağlıklı veya sağlıksız kadınlarda saptanan risk faktörleri değişik çalışmalarda ele alınmıştır (5).

Sağlıklı premenopozal dönemdeki kadınlarda anatomik veya fonksiyonel bir bozukluğun sonucu olarak %5 oranında RÜSE görülebilir (1,6). Buna ilave diğer risk faktörleri; cinsel ilişki, kontraseptif kulla-

\*Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Eskişehir Asker Hastanesi  
**Ayrı basım isteği:** Dr. Ömer Coşkun, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Eskişehir Asker Hastanesi, 26040, Eskişehir  
**E-mail:** coskunomer23@hotmail.com

nımı (özellikle spermid, diyafram), antimikrobiyal kullanımı, östrojen preparatlarının kullanımı, genetik yatkınlık ve üretra-anüs arası mesafe kısalığı gibi faktörler sayılabilir.

Cinsel ilişki, hemen bütün çalışmalarda RÜSE ile en çok ve en yakından ilişkili bulunan faktördür (7). Atakların ortaya çıkma sıklığı; cinsel ilişki sıklığı, partner sayısının fazlalığı ve ilişki esnasındaki minör travmalarla orantılı olarak artar (1,8).

Erkeklerde ise prezervatif kullanımı, idrar sondası ve mesane kateterizasyonu, assendan yolla enfeksiyon gelişimi riskini ve rekürrensleri artırmaktadır (3,9,11).

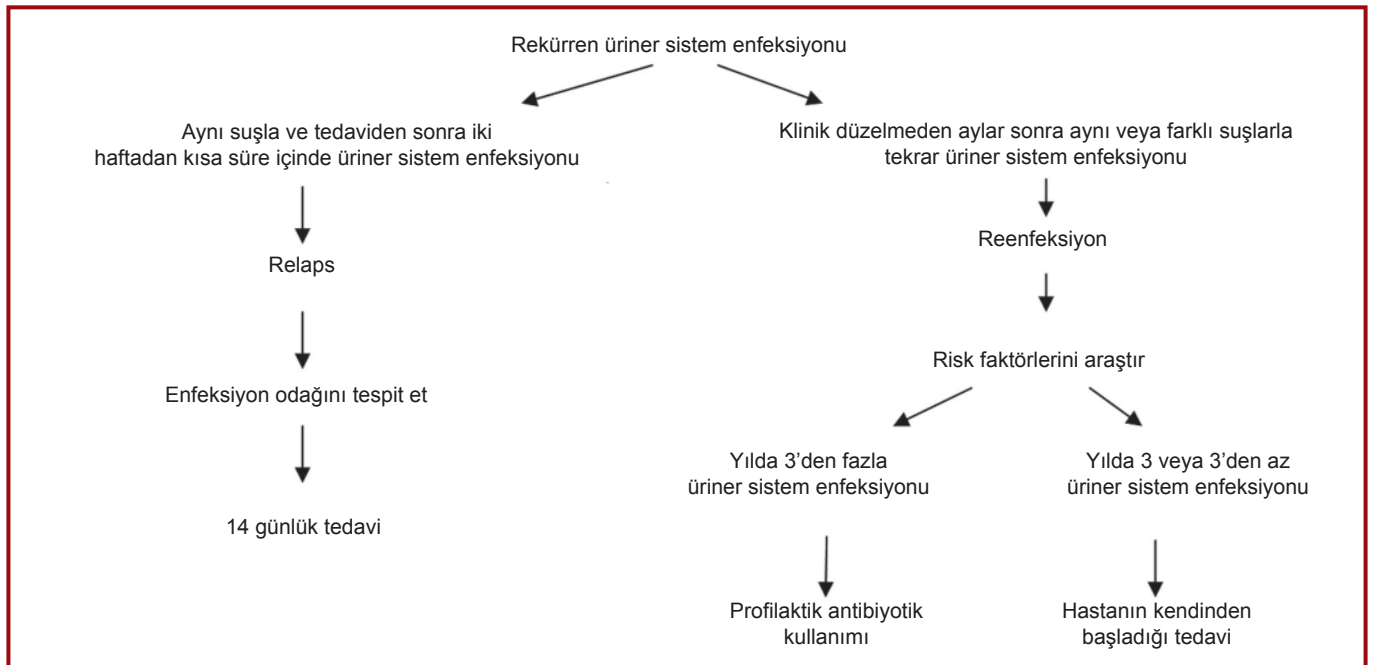
Normal genital flora laktobasil ve stafilokoklardan oluşur ve üretral orifisi sararak üropatojenlere karşı güçlü bir rezistans oluşturur. Bazı antibiyotiklerin kullanımı vajinal florayı etkileyerek *E.coli* kolonizasyonuna zemin hazırlar. Hooton ve Stamm, 1996'da trimetoprim ve nitrofurantoinin periüretral anaerobik flora üzerine amoksisilinden daha az etkili olduğunu, buna karşılık  $\beta$  laktam antibiyotiklerin genital florada belirgin değişikliklere yol açtığı ve genital bölgede üropatojen kolonizasyonunu artırdığını göstermişlerdir (12).

Kadın vajinal ve alt üriner sistemi östrojenin etkilerine karşı çok duyarlıdır. Her iki sistemde de östrojenin azalmasıyla atopik değişiklikler gözlenir (1,4,13-16). Östrojenin RÜSE gelişimindeki rolü net olarak açıklanamamakla birlikte, in vitro çalışmalarda östrojenin üropatojenlerin vajen ve ürogenital hücrelere yerleşimini kolaylaştırdığı gözlenmiştir. Son menstrüel dönem ile akut sistit başlangıcı arasında da

ilişki tespit edilmiştir. Ancak bu ilişkinin hormonal mekanizmanın değişmesi ile mi, yoksa menstrüel dönemdeki cinsel ilişkinin değişmesi ile mi ilgili olduğu net açıklanamamıştır (12,13). Östrojen kullanımının enfeksiyon gelişimini kolaylaştırdığı gösterilse de, yapılan başka çalışmalarda postmenapozal kadınlarda östrojen eksikliğinin ÜSE riskini artırdığı gözlenmiştir (14,15). Genetik yatkınlığın RÜSE'de rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16-18). Nonsekretuar ABO kan grup antijenlerine sahip kişilerin RÜSE gelişme riskinin normalden 3-4 kat fazla olduğu gözlenmiştir. Örneğin nonsekretuar kan grubu taşıyan kadınların üroepitelial hücrelerine "üropatojen *E. coli* (UPEC)" daha iyi yapışır (1,16-18).

Üretra ile anüs arasındaki mesafesi belirgin bir şekilde kısa olan bayanlarda RÜSE görülme sıklığı normalden fazladır (1,16). Hamilelik, postmenopozal dönemde oluşabilen sistosel ve pelvik yapıların prolabe olması gibi anatomik obstrüktif ve fonksiyonel yapı değişiklikleri, RÜSE sıklığını artırır. Üriner taşlar, kateterler ve pelvik tümörler aynı şekilde etki eder. Diyabetik nöropati veya diğer nörolojik hastalıklar gibi mesane boşalmasını olumsuz etkileyen fonksiyonel bozukluklar da RÜSE gelişimini artıran nedenlerdendir (Şekil 1) (16). Yapılan çalışmalarda "diyabetes mellitus"un RÜSE sıklığını 2-3 kat artırdığı gösterilmiştir (1).

Kontraseptif yöntemlerden özellikle spermid, diyafram ve oral kontraseptif kullanımı, RÜSE gelişimiyle yakından ilişkili bulunmuştur. Spermidler vajinal ekosistemi üropatojenlerin lehine değiştirir. Özellikle kontrasepsiyon amacı ile diyafram veya



Şekil 1. Rekürren üriner sistem enfeksiyonlu hastaya yaklaşım (16)

spermisid kullanımı esnasındaki cinsel ilişkilerde, steril olmayan ön üretradan bakterilerin mesaneye girişi kolaylaşır. Hareketli bakterilerin idrar akımı yönünün tersine hareketle mesane ve daha üst üriner dokulara ulaşabildiği bilinmektedir (2,9,10).

Yapılan birçok araştırmada RÜSE ile cinsel ilişki öncesi ve sonrası idrara çıkmanın, idrara çıkma sıklığının, ertelenmiş idrar yapma alışkanlıklarının, tuvalet sonrası temizlenme yöntemlerinin, tazyikli su ile yıkamanın, sıcak su dolu tüplerin kullanımının, köpük banyosu yapmanın, dar iç çamaşırı giymenin, giysinin türünün, bisiklete binme ve tüketilen sıvı miktarının bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (8,19-21).

### Enfeksiyonun mekanizması

ÜSE genellikle bakteriler tarafından oluşturulur. Bunların çoğu da enterik flora kaynaklıdır (16). Olguların %70-95'inde saptanan *E.coli* en yaygın üropatojendir. *Staphylococcus saprophyticus* %5-20 olguda tespit edilmiştir. Bunların dışında *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* türleri ve Enterokoklar da etken olarak bulunmuştur (22,23).

ÜSE'na yol açan mikroorganizmaların çoğu kolon florasından kaynaklanır. Bu durum yeterli tedavi görmüş RÜSE'li kadınların 2/3'ünde aynı *E.coli* suşları ÜSE tespit edilmesiyle doğrulanmıştır (24,25). UPEC suşları asid polisakkarid kapsül yapma yeteneklerinden dolayı polimorfonükleer lökositlerin fagositik etkilerinden korunabilir ve kompleman aktivasyonunu önler (26,27).

Üropatojen *E.coli*'lerin yüzeylerinde organlara yapışmayı kolaylaştıran pilileri ve değişik adheziv organelleri vardır. Bunlardan en çok bilinenleri P pili ve tip I pildir. Her bir pilinin distalinde adezyon molekülleri olan adezinler tanımlanmıştır (28,29).

Üst ve alt ÜSE'ye yol açan bakterilerin, üriner sistem epiteline yapışma yetenekleri arasında bazı farklılıklar görülmüştür. Piyelonefrite yol açan *E.coli* suşlarının sistite yol açanlara göre epitele daha iyi yapıştıkları gözlenmiştir. Bu kökenler fimbria yapısında "mannoz rezistan yüzey adezinlerine (P fimbriası)" sahiptir. Sistite yol açanların büyük çoğunluğunda ise "mannoz sensitif tip I fimbrialar" bulunmaktadır. Bunlar üriner müküsde bol miktarda bulunan mannoza ve bu arada üriner kateterlere bağlanmaktadır (1). Bu bakteriler mesane duvarı yüzeyinde bir biyofilm tabakası oluşturur ve bu sayede konak immünitesine karşı korunur. Ayrıca antibiyotikler bu biyofilme penetre olamaz. UPEC de oluşturduğu bu film tabaka sayesinde aylarca antibiyotik tedavisine dirençli kalabilir (30). Vajinal mikrobiyal flora enfeksiyonun gelişiminde çok önemlidir. Sağlıklı premenopozal kadınların florasının %90'dan fazlasını laktobasiller oluştu-

rur. Bu laktobasiller hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) üretir. Florada bulunan laktobasillerin salgıladıkları  $H_2O_2$  sayesinde *E.coli*'lerin vajinal kolonizasyonu büyük oranda inhibe edilir. Floranın değişmesiyle bu kolonizasyon artar. Laktobasil dominantlığı bulunmayan kadınlarda RÜSE gelişme riski yapılan çalışmalarda 4.5 kat daha fazla bulunmuştur. Diğer bir mekanizmanın da laktobasillerin laktik asid, sürfaktanlar ve bakteriyokinler salgılayarak sterik bariyer oluşturmak yoluyla kolonizasyonu önledikleri tahmin edilmektedir. RÜSE patogeneğinde normal vajinal florada bulunan ve  $H_2O_2$  üreten laktobasillerin çeşitli nedenlerle sayılarının azalmasıyla *E.coli* kolonizasyonunun vajinal florada kolaylaştığı gösterilmiştir. Bunun yanında, kontraseptif olarak kullanılan spermisid içeren ürünlerde bulunan nonoxynol-9 maddesi laktobasillerden  $H_2O_2$  üretimini inhibe ederek kolonizasyonu kolaylaştırır (16).

Postmenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen eksikliğinden dolayı vajinal ekosistemde ortaya çıkan belirgin değişiklikler, laktobasillerde azalma ve vajinal pH yükselmesi de enterobakterilerin kolonizasyonunu artırır (1,16).

### Klinik bulgular

Klasik sistit bulguları olan dizüri, sık idrara çıkma, idrara sıkışma ve suprapubik ağrı görülür. Üst üriner sistem tutulumlarında bel ağrısı, hematüri ve ateş görülür. Yaşlılarda isteksizlik, halsizlik ve konfüzyon görülebilir. Hastanın anamnezinde, önceki üriner sistem enfeksiyonu ataklarını detaylı olarak almak önemlidir. Bu atakların bir yıl içindeki sayısı, tetikleyen faktörler ve bir önceki antibiyotik tedavisi, bu tedavide aldığı ilaç dozu, süresi, etkisi ve yan etkileri kaydedilmelidir. Fiziksel muayenede suprapubik hassasiyet olabilir. Üst üriner sistem tutulmuşsa ateş veya kostovertebral açıda hassasiyet gelişebilir (1).

Hastalarda bazen hafif ateş olabilir. Renal parankim tutulumlarında kostovertebral ağrı ve hassasiyet gelişebilir. Bazı hastalarda bulantı, kusma ve yumuşak kıvamda dışkılama görülebilir.

### Tanı

Tanıda hedefimiz sadece doğru tanı değil, risk faktörlerini ve rekürrensini nedenlerini tespit etmeye yönelik olmalıdır (1).

Usulüne uygun metodlarla elde edildikten sonra idrar mikroskopisi ve kültürü yapılmalıdır. Santrifüj edilmiş idrar mikroskopta incelenmelidir. Kültür tanıda çok önemlidir. (40,41). Kadınlarda idrarın mililitresinde 100 bin koloniform ünite (CFU/mL) mikroorganizma bulunması tanı koydurucudur (31). İdrar tetkiki için test çubukları (strip) ile yapılan testler

bakterilerin nitratları nitritlere dönüştürmesini ve idrar glikozunun tüketilmesini gösterebileceğinden yarar sağlar (32).

Piyelonefrit veya diyabet şüphesi varsa araştırılmadır. Ürodinamiye yönelik araştırmalar; uzamış yavaş akım, tıkanıklık, daralmalar veya azalmış mesane kontraktilesini gösterir. Miksiyon sonrası artmış rezidüel idrar miktarı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur.

Ultrasonografi, persistan veya tekrar eden enfeksiyonlu kadınlarda üst üriner sistemin değerlendirilmesinde yararlıdır. Bu tetkik sayesinde renal hasar, hidronefroz veya apse gibi komplikasyonlar tespit edilebilir. Direkt abdominal radyografiler de taş ve yabancı cisimlerin varlığını tespit etmede yardımcı olur.

Radyoopak olmayan yabancı cisim varlığında ise sistoureterografi yardımcıdır. Bu sayede divertikül oluşumları da tespit edilebilir. Yapılan çalışmalarda klinisyenler arasında radyolojik tetkikler ve sistoskopinin endikasyonu üzerinde görüş birliği sağlanamadığı görülmüştür. Buna karşın bu tetkiklerin endikasyonu da sık değişir (33).

## Tedavi

Tedavide öncelikle enfeksiyona zemin hazırladığını düşündüğümüz tüm risk faktörleri gözden geçirilmeli ve bu faktörlere yönelik önlemler alınmalıdır. Örneğin diyafram kullanımı veya spermid içeren kontrasepsiyon yöntemleriyle korunan bayanlara alternatif kontraseptif yöntemler önerilmelidir. Altta yatan başka bir hastalık varsa, mümkünse tedavi edilmelidir. Yaşlı hastalarda perineal hijyen ve hidrasyon sağlanmalı, varsa mesane inkontinansı tedavi edilmelidir. Postmenopozal kadınlarda östrojen kullanımının RÜSE'yi önlemede çok etkili olduğu bilinmektedir (1,16,39)

Rekürrens önlenmesinde;  
-uzun süreli antibiyotik profilaksisi,  
-cinsel temas sonrası tedavi  
-hastanın kendiliğinden başladığı tedavi yaklaşımları önemlidir.

Uzun süreli profilaksi trimetoprim/sülfametoksazol (TMP-SMX), trimetoprim (TMP), nitrofurantoin veya norfloksasin ile sağlanabilir. Bu süre 6-12 ay kadar sürebilir. Tanısı kesin olarak konmuş olgularda 2-5 yıl kadar uzatılabilir. Bu profilaksi sayesinde rekürrens %95 oranında önlenir (34). Profilaksinin bu rejimlerine ek olarak "methamine hippurate" 1 g önerilebilir. Renal yetmezliği olan hastalarda "sefalexin" 125 g kullanılır (1).

Özellikle birden fazla kişi ile cinsel temasta bulunan kadınların, cinsel temas sonrası profilaktik dozda antibiyotik alması önerilir (34).

Hastanın kendiliğinden başladığı tedavi, uzun süreli günlük profilaktik antibiyotik alımı uygun olmayan hastalar için idealdir. Bu hastalar bir önceki idrar yolu enfeksiyonunun semptomlarını hissettiklerinde tedaviye kendileri başlarlar. Yapılan çalışmalar rekürrensi azalttığını göstermiştir (35,36). Bu tedavi genelde yılda 2-3 kez tekrarlayan enfeksiyon geçiren bayanlara uygulanır. Böylece sürekli ve gereksiz antibiyotik kullanımını önlenmiş olur (16).

Cinsel ilişki sonrası profilaksinin, plasebo ve günlük alınan profilaktik tedaviden daha etkili olduğu gösterilmiştir (35).

Düşük dozda antimikrobiyal alımının RÜSE'yi yüksek oranda önlediği gösterilmiştir. Bu profilaksi yöntemleri Tablo I'de özetlenmiştir. Bu tedavi rejimleri üç haftalık, günlük veya cinsel ilişki sonrası uygulanabilir. Bu tedavi rejiminin seçimi hastanın bir önceki tedaviden yararlanımına, ilaç uyumuna, alerjisi olup olmadığına göre seçilebilir.

Profilaksinin süresi ve ideal dozu konusunda araştırmalarda kesin bir fikir birliği yoktur fakat sürenin 12 ayı geçmemesi gerektiği konusunda genel bir görüş birliği vardır (16).

Azalan östrojen seviyeleri vajen pH'sında ve florasında değişikliklere yol açar ve östrojen tedavisi bu değişiklikleri tersine çevirebilir. Postmenopozal kadınlarda topikal östrojen kullanımının RÜSE'yi azalttığı gösterilmiştir. Lokal kullanımın, sistemik östro-

**Tablo I.** Rekürren üriner sistem enfeksiyonunda antimikrobiyal tedavi ve profilaksi rejimi (16)

| <i>Antimikrobiyal ajan</i>                   | <i>Günlük profilaktik doz</i> | <i>Tedavi dozu*</i>         |
|--|-------------------------------|-----------------------------|
| Trimetoprim-sülfametoksazol                  | 40 mg/200 mg                  | 160 mg/800 mg günde iki kez |
| Trimetoprim                                  | 100 mg                        | 100 mg günde iki kez        |
| Nitrofurantoin monohidrat/makrokristaller    | 50-100 mg                     | 100 mg günde iki kez        |
| Nitrofurantoin/makrokristaller (makrodantin) | 50-100 mg                     | 50-100 mg günde dört kez    |
| Cephalexin                                   | 125/250 mg                    | 250-500 mg günde dört kez   |
| Cefaclor                                     | 250 mg                        | 250-500 mg günde üç kez     |
| Norfloksasin                                 | 200 mg                        | 200 mg günde iki kez        |

\*Relaps yoksa üç günlük tedavi veya nitrofurantoin kullanılmalıdır. Cefixim, cefpodoksim-axetil ve diğer florokinolonlar tedavide kullanılabilir

jen kullanımında oluşan yan etkilere neden olmadığı ileri sürülmektedir (16,37-39).

Avorn ve ark.nın 153 bayan hastada yaptıkları bir çalışmada günlük 300 ml yabanmersini suyunun bakteriyüri ve piyüri sıklığını %42 azalttığı, piyüri ve bakteriyüriye %72 oranında direnç kazandırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmayla idrarın asidliği artırılarak bakteriyel adezyon ve bakteriyüriyi önlemek amaçlanmıştır (40). Patel ve ark.nın çalışmasında ise yabanmersini suyunun iki muhtemel mekanizma ile etki gösterdiği bildirilmiştir. Bunlar *E.coli'nin* fimbrial subünitlerinin üroepitelyal yüzeye yapışmalarının kompetitif inhibisyon yolu ile önlenmesi veya fimbrial subünitlerin işlevlerinin engellenmesi olarak tahmin edilmiştir (41).

Halen tedavi ve önleme metodları üzerinde farklı araştırmalar yürütülmektedir. Bunlar antiadezin bazı aşı çalışmaları ve hyalüronik asid kullanımınıdır. Thankavel ve ark.nın çalışmasında adezinlerle hazırlanan aşılardan vücuda verilmesi halinde gerek kanda ve gerekse mukozal yüzeylerde spesifik antikorların varlığı ortaya konulmuş ve bunların, adezinlerle birleşerek, reseptörlerle interaksyona girmesinin önlenildiği açıklanmıştır (42). Örneğin UPEC'e ait FimH adezinine karşı elde edilen antiadezin antikorların, farelerde çok olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (1,42,43).

Lipovac ve ark.nın çalışmasında RÜSE'li hastalara altı aydan uzun bir süre intravezikal hyalüronik asid uygulaması yapılmış ve rekürrenslerin önemli oranda azaldığı tespit edilmiştir (44).

Hopkins ve ark.nın çift kör çalışmasında multivalan bakteriyel aşı uygulanan RÜSE'li hastalarla, aşı uygulanmayan grup karşılaştırılmış ve aşılı grubun rekürrens oranında büyük azalma tespit edilmiştir. Özellikle seksüel olarak aktif 20-50 yaş arasındaki bayanlarda multivalan aşı kullanılarak vajinal mukoza immünizasyonu elde edilmesiyle *E.coli* ile oluşan idrar yolu enfeksiyonlarının tekrarlama olasılığında büyük düşüş tespit etmişlerdir (45).

## Sonuç

RÜSE kadınları bedensel ve ruhsal sağlık yönünden etkilediği gibi, ekonomik yönden de etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Bu problemin altta yatan nedenlerini, oluş mekanizmalarını, tedavisini ve önlemeye yönelik yapılabilecekleri araştırmak amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalardan amaç hastanın yaşam kalitesini ve tedavi etkinliğini yükseltmek ve tedavi maliyetlerini düşürmektir.

## Kaynaklar

1. Franco AVM. Recurrent urinary tract infections. Best Pract Res Clin Obstetr Gynecol 2005; 19: 861-873.
2. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 662-690.
3. Ünal S, Akalın H. Üriner sistem enfeksiyonları. In: Kanra G, Akalın E. İnfeksiyon Hastalıkları. 2nci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1993: 167-189.
4. Kunin CM. Urinary tract infections in females. Clin Infect Dis 1994; 18: 1-12.
5. Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infection. Clin Infect Dis 1999; 28: 723-725.
6. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 551-581.
7. Foxman B, Marsh J, Gillespie B, Rubin N, Koopman JS, Spear S. Condom use and first-time urinary tract infection. Epidemiology 1997; 8: 637-641.
8. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent UTI in young women. J Infect Dis 2000; 182: 1177-1182.
9. Stamm WE. Approach to the patient with urinary tract infection. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 788-798.
10. Meares EM. Current patterns in nosocomial urinary tract infections. Urology 1991; 37: 9-12.
11. Özüt H, Çalangu S. İdrar yolu enfeksiyonları. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1996: 921-926.
12. Hooton TM, Stamm WE. The vajinal flora and UTIs. In: Mobley HLT, Warren JW (eds). UTIs: Molecular Pathogenesis and Clinical Management. Washington, DC: ASM Press, 1996: 67-94.
13. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Association of acute cystitis with the state of the menstrual cycle in young women. Clin Infect Dis 1996; 23: 635-636.
14. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal pectriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1993; 329: 753-756.
15. Robinson D, Cardozo L. Oestrogen and the lower urinary tract. BJOG 2004; 111: 10-14.
16. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. World J Urol 1999; 17: 415-420.
17. Ishitoya S, Yamamoto S, Mitsumori K, Ogawa O, Terai A. Non-secretor status is associated with female acute uncomplicated pyelonephritis. BJU Int 2002; 89: 851-854.
18. Lomberg H, Cedergren B, Leffler H, Nilsson B, Carlström AS, Svanborg-Edén C. Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic Escherchia coli. Infect Immun 1986; 51: 919-926.
19. Remis RS, Gurwith MJ, Gurwith D, et al. Risk factors for urinary tract infection. Am J Epidemiol 1987; 126: 685-694.

20. Strom BL, Collins M, West SL, et al. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria. *Ann Int Med* 1987; 107: 816-823.
21. Foxman B, Chi JW. Health behaviour and urinary tract infections in college-aged women. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 329-337.
22. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328-1334.
23. Ronald AR, Harding GKM. Complicated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 583-592.
24. Russo TA, Stapleton A, Wendercith S, et al. Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of *Escherichia coli* strains causing recurrent urinary tract infections in young women. *Infect Dis J* 1995; 172: 440-445.
25. Stapleton A, Stam WE. Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 719-733.
26. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 531-549.
27. Johnson JR. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 261-278.
28. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2002; 4: 257-271.
29. Hultgren SJ, Araham S, Caparon M, et al. Pilus and nonpilus bacterial adhesions; assembly and function in cell recognition. *Cell* 1993; 73: 887-901.
30. Dodson KW, Pinkner JS, Rose T, et al. Structural basis of the pyelonephritic *E. coli* adhesion to its human kidney receptor. *Cell* 2001; 105: 733-743.
31. Stamm WE, Counts GW, Running KR, et al. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982; 307: 463-468.
32. Stewens M. Screening urines for bacteriuria. *Med Lab Science* 1989; 46: 194-206.
33. Van Haarst EP, Van Andel G, Heldeweg EA, Schlatmanna TJM, Van der Horstc HJR. Evaluation of the diagnostic work up in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology* 2001; 57: 1068-1072.
34. Nicolle LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002; 113: 35-44.
35. Albert X, Huertas I, Pereiró I, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001209.
36. Schaeffer AJ, Jones JM, Flynn SS. Prophylactic efficacy of cinoxacin in recurrent urinary tract infection: biologic effect on the vaginal and fecal flora. *J Urol* 1982; 127: 1128-1131.
37. Esposito G. Estriol: a weak estrogen or a different hormone? *Gynecol Endocrinol* 1991; 5: 131-153.
38. Leiner S. Recurrent urinary tract infections in otherwise healthy adult women. Rational strategies for work-up and management. *Nurse Pract* 1995; 20: 48-56.
39. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259-268.
40. Avorn J, Monane M, Gurwitz J, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994; 271: 751-754.
41. Patel N, Daniels I. Botanical perspectives on health of cystitis and cranberries. *J R Soc Health* 2000; 120: 52-53.
42. Thankavel K, Madison B, Ikeda T, et al. Localization of a domain in the FimH adhesin of *Escherichia coli* type 1 fimbriae capable of receptor recognition and use of a domain-specific antibody to confer protection against experimental urinary tract infection. *J Clin Invest* 1997; 100: 1123-1136.
43. Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, Stanitsas A, Haritopoulos K, Giannopoulos A. Preventions of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int* 2004; 93: 1262-1266.
44. Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, Verhoeven HC, Huber JC, Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96: 192-195.
45. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol* 2007; 177: 1349-1353.



## Yayın Hakkı Devri Muvafakat Belgesi

Gülhane Tıp Dergisi Yayın Kurulu Başkanlığına,  
Etlik, Ankara

...../...../200...

Aşağıda isim(leri) ve imza(ları) bulunan yazar(lar) olarak, yayına kabul edilirse

“ .....

.....

..... “ başlıklı

yazının bütün yayın haklarını Gülhane Tıp Dergisi'ne verdiğimizi, makaledeki

görüşlere aynen katıldığımızı, çalışmanın/olgu sunumunun orijinal olduğunu, daha

önce kongre sunumları dışında herhangi bir dergide yayınlanmadığını ve eş zamanlı

olarak değerlendirilmek üzere başka bir dergiye gönderilmediğini belirtiriz.

**Yazar (Adı Soyadı)**

**İmzası**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



