

Ülkemizde Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Akılcı Antibiyotik Kullanımı



Dr. Hande Arslan
Başkent ÜTF
28 Ocak 2009

Olgu-1

- 29 yaşında kadın hasta, evli çocuksuz
- İki gündür devam eden idrar yaparken yanma ve sık idrara çıkma şikayetleri var
- Son bir yıl içinde bir kez benzer şikayetleri olmuş.
- Tam idrar analizinde pozitif bulgular
 - 67 lökosit/ml
 - Nitrit pozitif



Hasta adı:
Ajda Jöle

Tedavi yaklaşımınız nasıl olacaktır?

- a. Kültür alır ve ampirik tedavi başlarım
- b. Kültür almaya gerek görmüyorum, ampirik tedavi başlarım

Tedavi seçiminiz ne olacaktır?

- a. Trimethoprim-sulfametaksazol (3 gün)
- b. Siprofloksasin (3 gün)
- c. Ampisilin-Sulbaktam (7-10 gün)
- d. Fosfomisin (tek doz)
- e. Nitrofrantoin (7 gün)
- f. Emin değilim (son birkaç yıldır)

Olgu 2

- Gece acile başvuran 48 yaşında kadın hasta
- İki gündür devam eden yüksek ateş şikayeti mevcut
- Son bir ay içinde hastane ya da bakımevi öyküsü yok
- FM:
 - Ateş:39°C
 - Nabız:120/dk
 - Tansiyon:90/50 mmHg



Hasta Adı:
Hülya Kılınç

Patolojik Lab bulguları;

- Tam kan
 - Lökosit;16.000/mm
 - Periferik yaymada parçalı hakimiyeti
- Tam idrar
 - 100 lökosit/ ml
 - Nitrit (+)
 - Steril idrar yaymasında her alanda 1-2 gram negatif basil

- **Hastaya yaklaşımınız nasıl olacaktır?**

- Hasta için ön tanımlı ürosepsistir
acilen tedavi başlamak gerekir,
idrar ve kan kültürlerini alır ve ampirik tedavi başlarım
- Hasta için ön tanımlı ürosepsistir
acilen tedavi başlamak gerekmez,
idrar ve kan kültürlerini alır sonuçlarına göre
tedavi başlarım

- **Tedavi seçiminiz ne olacaktır?**

- | | |
|------------------------------------|---------------------|
| a. TMP-SMZ | 10-14 gün |
| b. 3.Kuşak sefalosporin IV-IM | 10-14 gün |
| c. Florokinolon / IV-IM | 10-14 gün |
| d. Florokinolon/po | 10-14 gün |
| e. Karbapenem/IV-IM | 7-10 gün |
| f. Emin değilim ve panik içindeyim | (son birkaç yıldır) |

Üriner sistem infeksiyonları

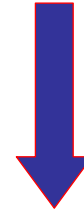
Oluşumlarına göre

Yerleşimlerine göre

Komplike Komplike olmayan

Alt üriner S

Üst üriner S



Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonları

Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonları

Anatomik ve fonksiyonel olarak normal ürogenital sistemi olan (gebe veya yaşlı olmayan) kadınlarda görülen **sistit** ve **piyelonefritlerdir**.

Erkeklerde görülmesi zor;

Homoseksüel erkekler

Vajinal E.coli kolonizasyonu olan partneri olanlar

Sünnetsizler ?

- **Dünya'da;**
 - 150 milyon atak / yıl
 - 6 milyar dolar / yıl
- **Amerika'da nonkomplike sistit**
 - 7 milyon kadın / yıl
 - % 0,5-7 atak / yıl
 - >%60 Kadında en az bir atak
 - En sık 18-24 yaş
- **Yüksek morbidite;**
 - 5-6 gün/atak semptomatik
 - 1.2 iş günü kaybı / atak

Nickel J Can J Urol 2005
Stamm WE, J Infect Dis, 2001
Hooton TM, N Engl J Med 1996

- **Türkiye'de**

- Genel;

- Resmi veri ?
 - Tahmini 1.5 milyon komplike olmayan ÜSİ atak / yıl

- Bölgesel;

- Birinci basamağa başvuran hastaların
 - %17.8'i ÜSİ tanısı ,
 - ÜSİ tanısı alanların % 60'ı sistit tanısı almış

Etiyoloji

- Nonkomplike ÜSİ etkenleri öngörülebilir
 - %80-85 *E.coli*
 - %10-15 *S.saphrophyticus*,
P.mirabilis,
K.pneumoniae, vb.

Tanı:

Ani başlangıç +
Sık ve acil işeme hissi +
Dizüri

+

Vajinal akıntı ve ağrı
olmaması

PPV >%90

Hastanın kendine tanı
koyma sıklığı >%90

Bent S. JAMA 2002

Kesin Tanı; İdrar kültürü → 24-48 saat

Sistit Tedavisi;

- Spontan iyileşme
 - 1. haftada %28-52 klinik iyileşme
 - 6. haftada %45 mikrobiyolojik iyileşme

Christiaens TC. Br J Gen Pract 2002
Ferry SA. Scand J Infect Dis 2004

- Tedavi semptom süresini kısaltır.
 - 6.saatte %54
 - 24. saatte %87
 - 48. saatte %91

Klimberg I. Curr Med Res Opin 2005

Sistit:

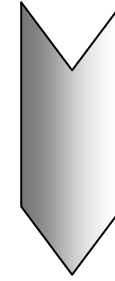
Kolay tanı

Öngörülebilir etiyoloji

Benign ama tedavisi gerekli bir
tablo

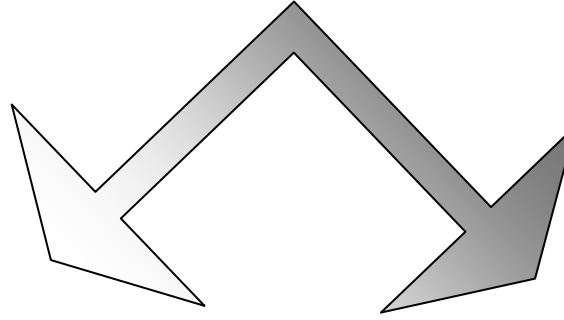
Kültür sonucunun gecikmesi

Ampirik tedavi



REHBERLER

TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI STANDART TANI-TEDAVİ REHBERLERİ

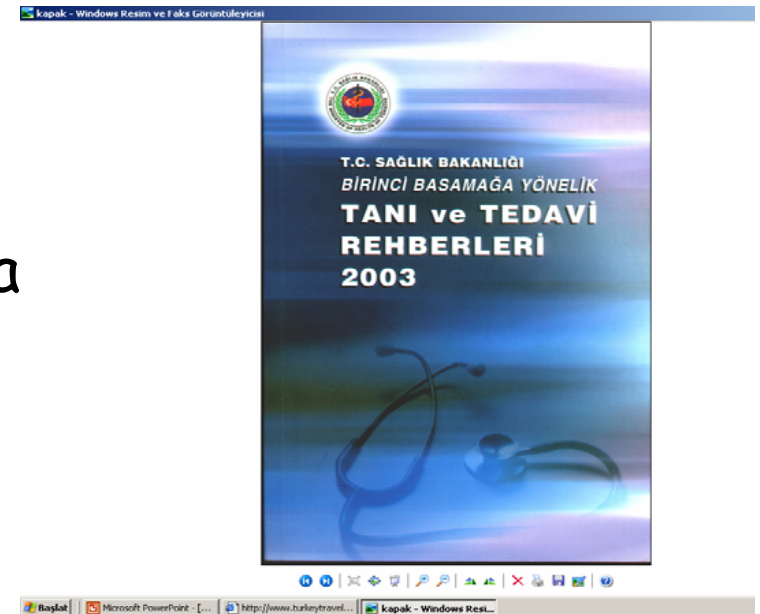


Tanı ve tedavi maliyetini
azaltmak

Tedavi uyumunu
arttırmak

Rehberler

- IDSA
Warren JW, CID 1999;745-758
- UTI Guideline Team
1999;www.cme.med.umich.edu
- Institute for Clinical System improvement health care guideline
2003;www.icsi.org
- T.C Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri (2003/2.Baskı)



TANI :

Sistit;

Semptom ve bulgular ile

VEYA

Semptom, bulgu ve püri varlığı ile konulması
öneriliyor

Akut komplike olmayan sistit tanısında
kültür önerilmemekte

- **Getirileri**

- 😊 Hızlı tanı
- 😊 Uyum
- 😊 Ucuz maliyet

- **Götürüleri**

- ☹ Yanlış tanı (piyelonefrit, cinsel yolla bulaşan hst)
- ☹ Tedavi başarısızlıkları
- ☹ Antibiyotiklerin rasyonel kullanılmaması
- ☹ Maliyet?

IDSA Rehberi-1

İlk seçenek antibiyotikler

TMP-SMZ

Florokinolonlar

Klinik etkin
Maliyet etkin
İyi tolere edilen

- Tedavi süresi 3 gün
- İlk seçenek TMP-SMZ
- TMP-SMZ direncinin %10-20 olduğu bölgelerde kinolonlar alternatif

IDSA rehberi -2

Diğer tedavi önerileri

- 7 gün süre ile **nitrofrantoin** tedavisi
- Tek doz **fosfomisin** tedavisi

Bu seçenekler, etkinlik, maliyet, yan etki açısından ilk seçenek tedavi olarak önerilmemekte

Lokal direnç oranları bilinmeli ve takip edilmelidir

**Komplike olmayan ÜSİ etkeni E.coli'lerde
direnç oranları (%)**

	TMP- SMX	Siprofloksasin
ABD (<i>Karlowsky, 2002</i>)	16.1	2.5



Sistit Tedavisi

Üç gün süre ile

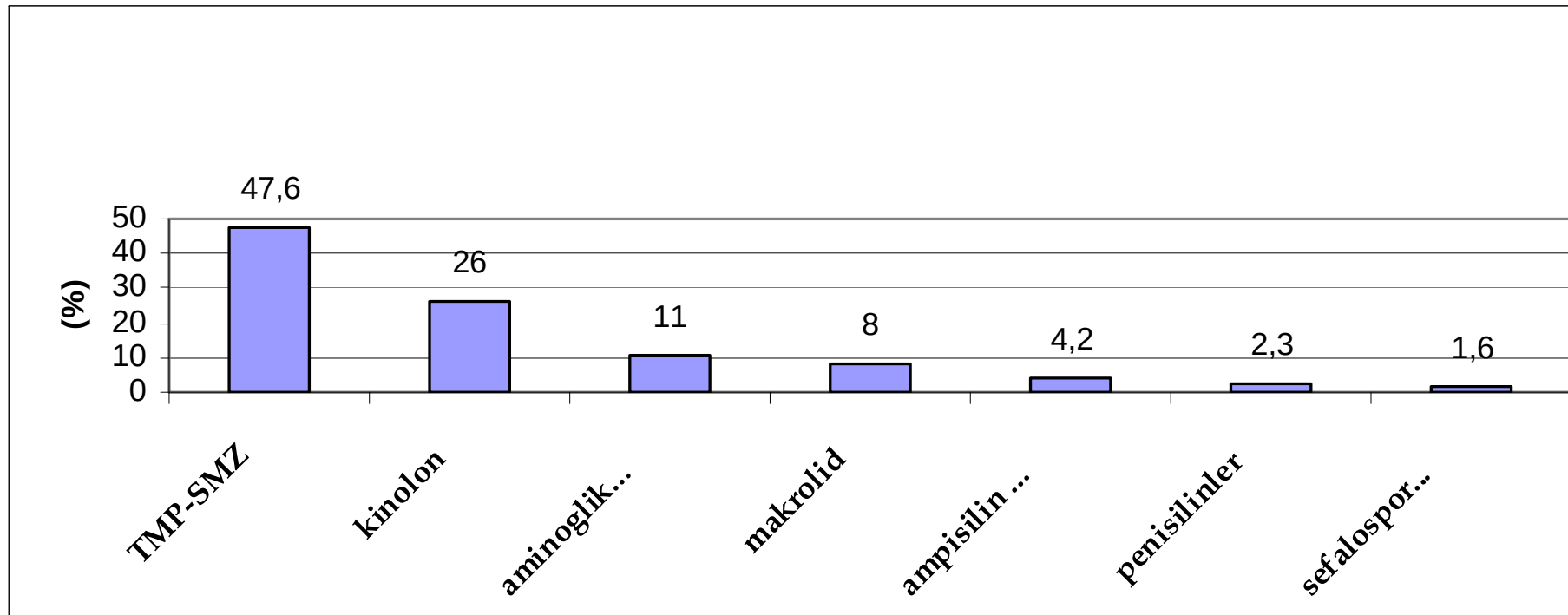
TMP-SMZ (ilk seçenek)

Kaynaklar

1. Chambers ST. Cystitis and Urethral Syndromes. Armstrong D, Cohen J, ed. Infectious Diseases. London: Mosby, Ch 57, 1999.
2. Infectious Disease Society of America. Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women. Clin Infect Dis 1999;29:745-58.
3. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Principles & Practice of Infectious Diseases, 5th Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:773-805.
4. Stam WE, Hooton TM. Management of Urinary Tract Infections in Adults. N Engl J Med 1995;329:1328-34.
5. www.aafp.org/afp/990301ap/1225.html
6. Urinary Tract Infections in Pregnancy. Curr Opin Urol 2001;11:55-9.

- Yanıtsızlık halinde kinolon ;
 - siprofloksasin,
 - ofloksasin
 - norfloksasin

Komplike olmayan ÜSİ'nde reçetelenen antibiyotikler



Canbaz S. ve ark, IJAA 20; 407-411,2002

Ülkemizde üropatojenlerde direnç durumu



2003-2008 yıllarında Türkiye verileri

Uluslararası-ulusal yayınlar

- Pub-Med
- KLİMİK
- Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Bülteni
- Enfeksiyon Dergisi
- ANKEM Dergisi
- FLORA dergisi

Ulusal Kongre poster özetleri

- ANKEM 2003-2005
- KLİMİK 2003, 2005
- Türk Mikrobiyoloji Kongresi 2004

2003-2008 yıllarında Türkiye verileri

- Tekin O, *IJAA* 2004;23: 416-17
- Arslan H, *J Antimicrob Chemother* 2005;56:914-918
- Kurutepe S, *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 159-61
- Karaca Y, *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 75-7
- Sümer Z, *Adv Ther* 2005;22:419-23
- Özden M, *ANKEM Derg* 2003;17(1):51-55
- Taşbakan Mİ, *ANKEM Derg* 2004 ; 18 : 216-9
- Bayraktar B, *ANKEM Derg* 2004 ; 18 : 137-9
- Ertuğrul MB, *ANKEM Derg* 2004 ; 18 : 161-4
- Ertuğrul MB, *KLİMİK Derg* 2004 ; 17 : 132-6
- Sucu N, *KLİMİK Derg* 2004 ; 17 : 128-31
- İnan NU, *ANKEM Derg* 2004;18(2):89-96
- Delialioğlu N, *ANKEM Derg* 2005;19(2):84-87
- Aygün G, S:344 XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 2003 İstanbul, P:13-08,
- İris N, S:344 XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 2003, İstanbul, P13-10,
- İnan NU, ANKEM Kongresi Antalya, 2003 P:19 S:103
- Taşbakan M, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 2004 P:447 S:404
- Demirtürk N, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 2004 P:418 S:394
- Gedik Habib, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 2004 P:403 S:389
- Aydoslu B, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 2004 P:287 S:352
- Pullukçu H, ANKEM Kongresi, Antalya, 2005 P:60 S:47
- Yuluğkural Z, S:225 XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 2005 Antalya P01-05,
- Koçoğlu E, S:263 XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 2005 Antalya P 05-07,
- Özyurt M Mikrobiyoloji Bült 2008; 42:231-43

Çalışmaların özellikleri

- Örnek aralığı 44-1664 izolat

Eksiklikler

- Çoğunlukla retrospektif, laboratuvar kayıt taraması şeklindeki çalışmalar
- Toplum kökenli tanımları yok ya da kayıta dayalı
- Komplike/komplike olmayan tanımı yapılmamış
- Farklı antibiyotikler çalışılmış

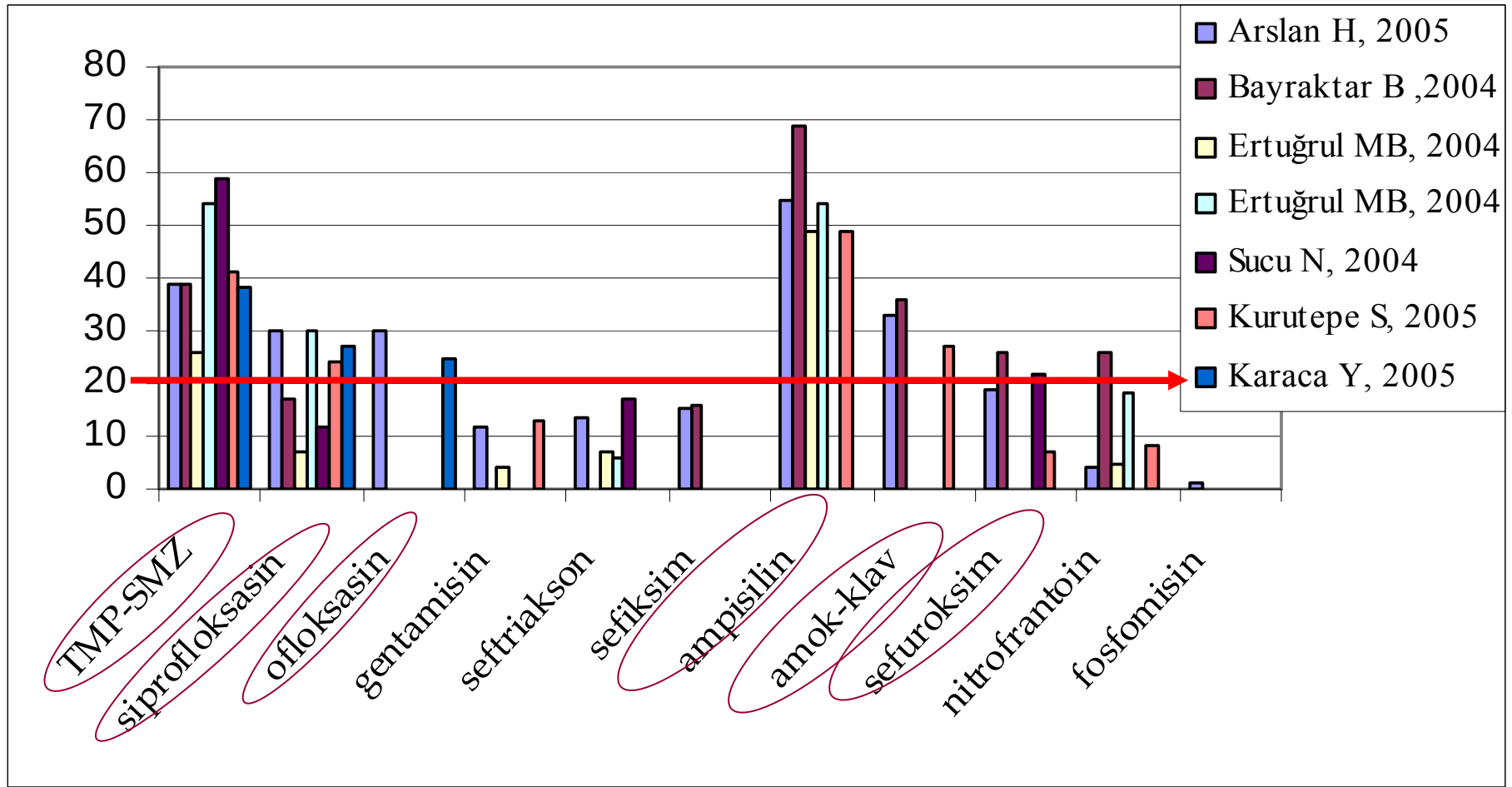
Toplum kökenli ÜSİ Etken Dağılımı

Etken bakteri	Saptanma oranı (%)
<i>E.coli</i>	32-90
Klebsiella spp.	3-17
Enterobacter spp.	1-8
Proteus spp.	1-7
Pseudomonas spp.	1-4
Acinetobacter spp.	1-2

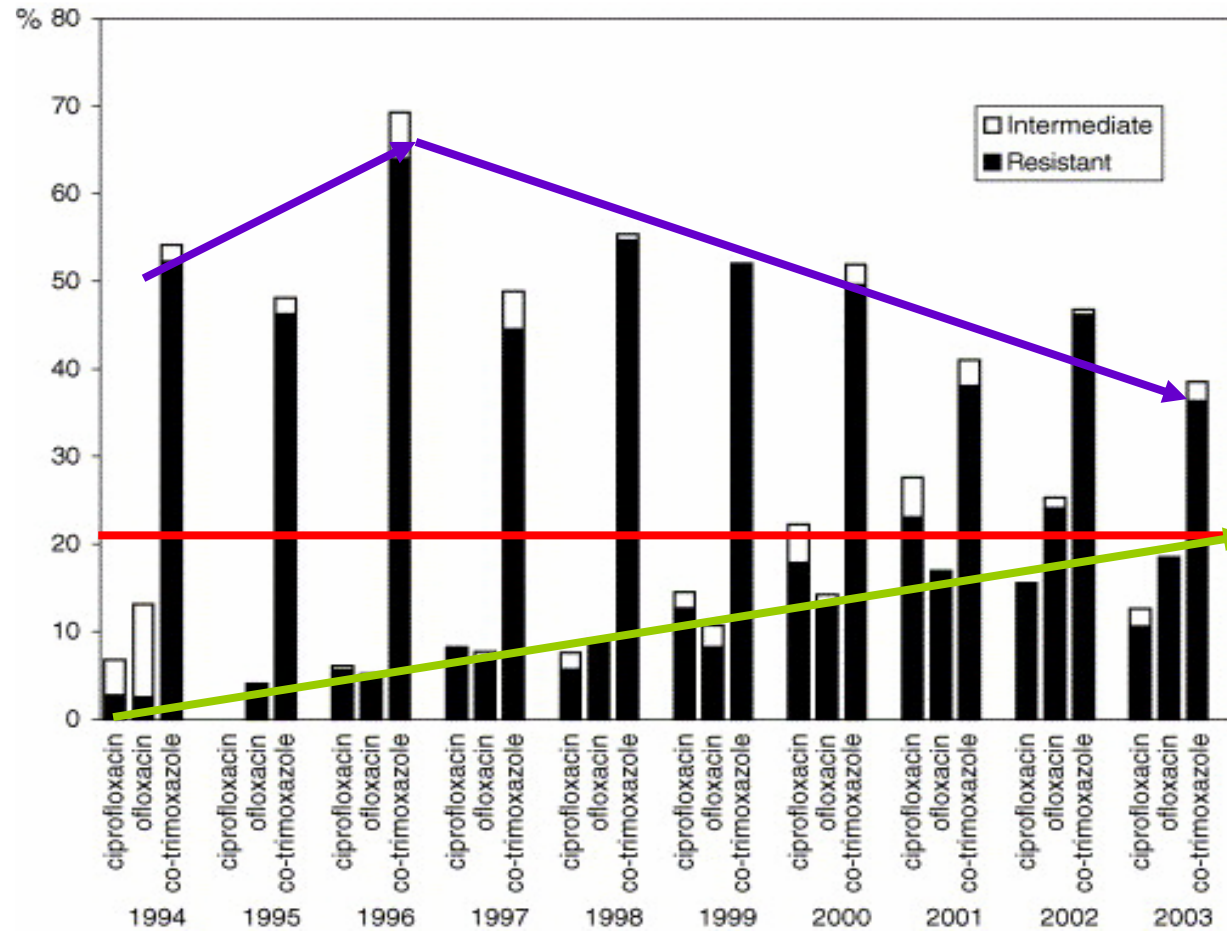
Üropatojen E.coli suşlarında direnç oranları

	(%)	Çalışma sayısı
• Ampisilin	41-82	14
• Amoksisilin-klavulonat	26-58	9
• Sefuroksim	8-37	11
• Seftriakson	1-23	12
• Sefiksim	9-11	2
• Gentamisin	2-23	16
• Siprofloksasin	6-40	18
• Ofloksasin	9-38	9
• TMP-SMZ	26-67	21
• Nitrofrantoin	4-23	6
• Fosfomisin	0-0.3	2

Toplum Kökenli Üropatojen E.coli'lerde direnç (%)



Son 10 yılda Üropatojen E.coli'lerde saptanan TMP-SMZ ve kinolon direnci



Karaca Y, IJAA, 2005



Outpatient prescription of oral antibiotics in a training hospital in Turkey: Trends in the last decade

Ismail Yasar Avci^{a,*}, Selim Kilic^b, Cengiz Han Acikel^b, Muharrem Ucar^c, Metin Hasde^b, Can Polat Eyigun^a, Alaadin Pahsa^a, Sadettin Cetiner^d

^aDepartment of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Gulhane Military Medical Academy, CATA Tarihî Selam Gaddesi, İktisadî Kilitli, 06040 Ankara, Turkey

Outpatient prescription of oral antibiotics

11

Table 2 The rank of order and the proportions of the first 10 antibiotics in 1993 and 2004 (GMMA, Ankara)

Antibiotic	1993		2004		P value
	Rank	(%)	Rank	(%)	
Co-amoxilav	1	(17.3)	1	(26.4)	<0.001
Amoxicillin	2	(16.3)	6	(4.8)	<0.001
Ampicillin + sulbactam	3	(12.3)	5	(5.9)	<0.001
TMP-SMX	4	(8.0)	9	(3.2)	<0.001
Cephalosporins	5	(7.1)	3	(16.5)	<0.001
Ampicillin	6	(6.7)	10	(1.4)	<0.001
Macrolides	7	(4.0)	4	(11.4)	<0.001
Doxycycline	8	(3.2)	7	(4.3)	0.07
Tetracycline	9	(1.9)	8	(3.6)	0.002
Quinolones	10	(1.3)	2	(17.7)	<0.001

14 Ülke

1997-2000 yıllarında hastane dışı reçetelenen antibiyotik

X

1990-2000 yıllarında komplike olmayan toplum kökenli üropatojen E.coli direnci

Kahlmeter JAC 2003;52:1005-1010

Sonuç:

- Çok farklı antibiyotikler tüketilmekte
- En yüksek direnç en çok antibiyotik tüketilen Akdeniz ülkelerinde
- Geniş spektrumlu antibiyotik ve kinolon tüketimi ile nalidiksik asit ve siprofloksasin direnci arasında anlamlı ilişki var
- Amoksisilin-klavulonat, sefadroksil, fosfomisin, trimethoprim direnci ile tüketim arasında ilişki yok

Kahlmeter JAC 2003;52:1005-1010

Kısaca

274 nonkomplike ÜSİ

-%54 E.coli

-En çok reçete edilen antibiyotik kinolonlar %85
kinolon direnci %16.4

Güneysel O, J Emerged Med.2008

Türkiye'deki çalışmalarda

Direnç oranları gerçeğin üzerinde veya farklı olabilir çünkü;

- Bölgesel veriler içermekte,
- Hastaların özellikleri bilinmiyor
 - Demografik özellikler değerlendirilmemiş
 - Komplike-komplike olmayan ayırımı yapılmamış
 - Hastanede yatış ilişkisi sorgulanmamış
 - Tekrarlayan ÜSİ varlığı araştırılmamış

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) **56**, 914–918

doi:10.1093/jac/dki344

Advance Access publication 20 September 2005

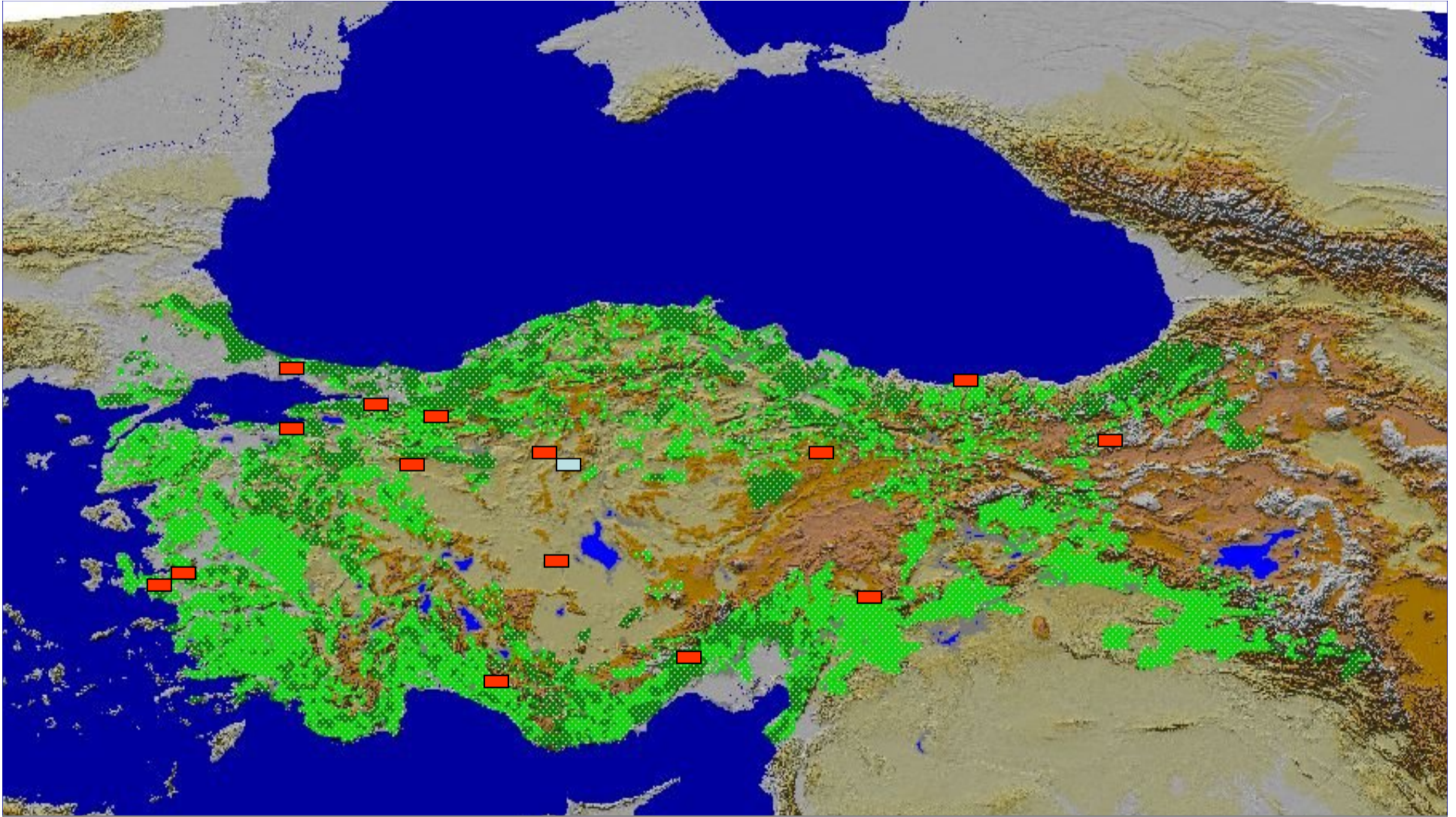
JAC

Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey

Hande Arslan¹, Özlem Kurt Azap^{1*}, Önder Ergönül² and Funda Timurkaynak¹ on behalf of the Urinary Tract Infection Study Group†

¹*Department of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Baskent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey;* ²*Infectious Disease Clinics, Ankara Numune Education and Research Hospital, Ankara, Turkey*

Received 21 April 2005; returned 11 June 2005; revised 1 August 2005; accepted 30 August 2005



15 Farklı yerleşim yerini temsil eden , çok merkezli,
komplike / komplike olmayan ÜSİ tanımlarının
belirlendiği prospektif çalışma.
(Ocak-Mayıs 2004)

İzole edilen bakterilerin türlere göre dağılımı (%)

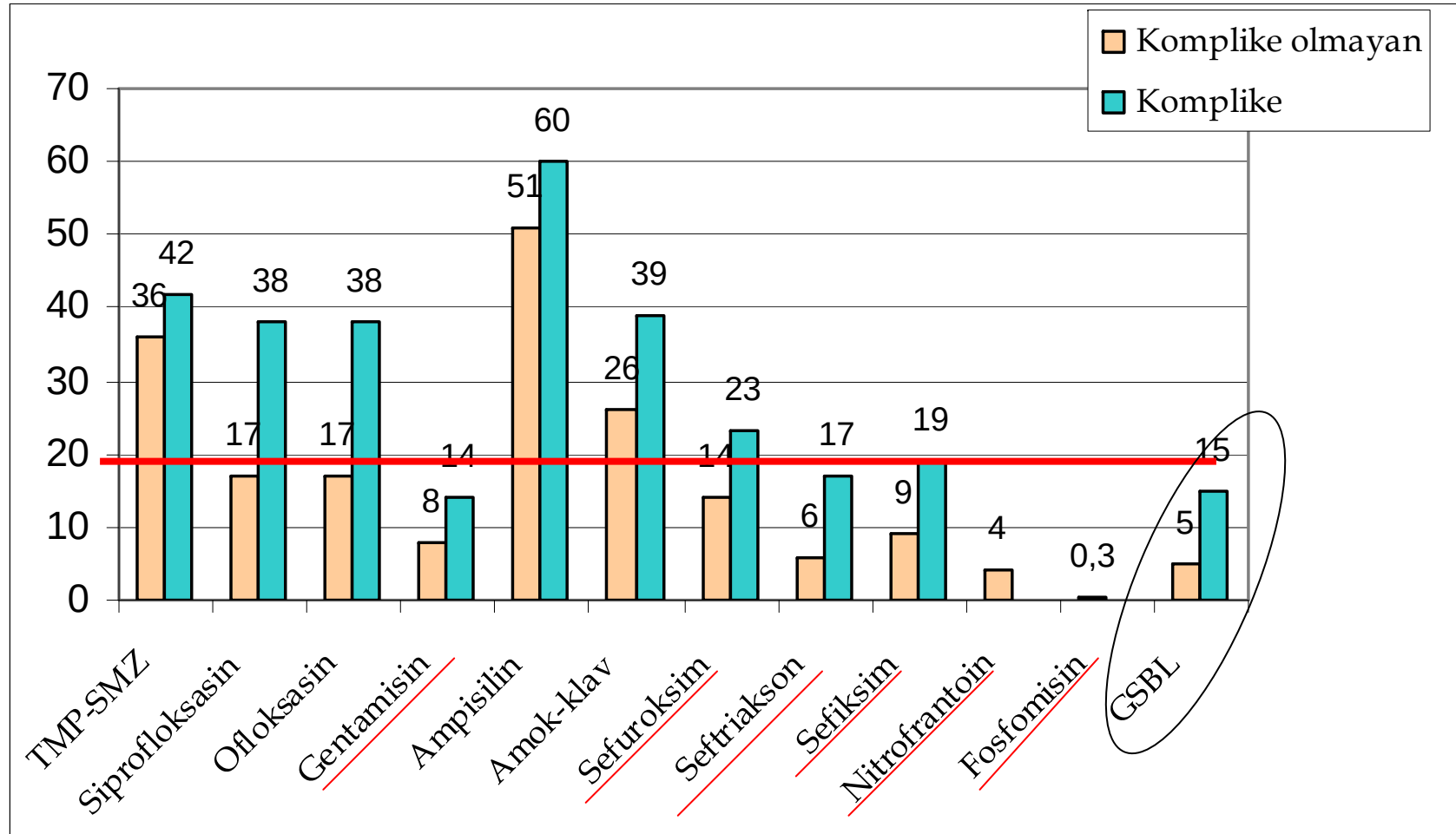
<u>(n=611)</u>	<u>Komplike olmayan</u>	<u>Komplike</u>
<i>E.coli</i>	90	78
Klebsiella spp.	8	12
Enterobacter spp.	1	2
Pseudomonas spp.		2
Diğer	0.5	9

E.coli suşlarının dağılımı

	Komplike olmayan	Komplike
<i>E.coli</i> (n=537)	299 (55%)	238 (45%)

Arslan H JAC 2005;56:914-18

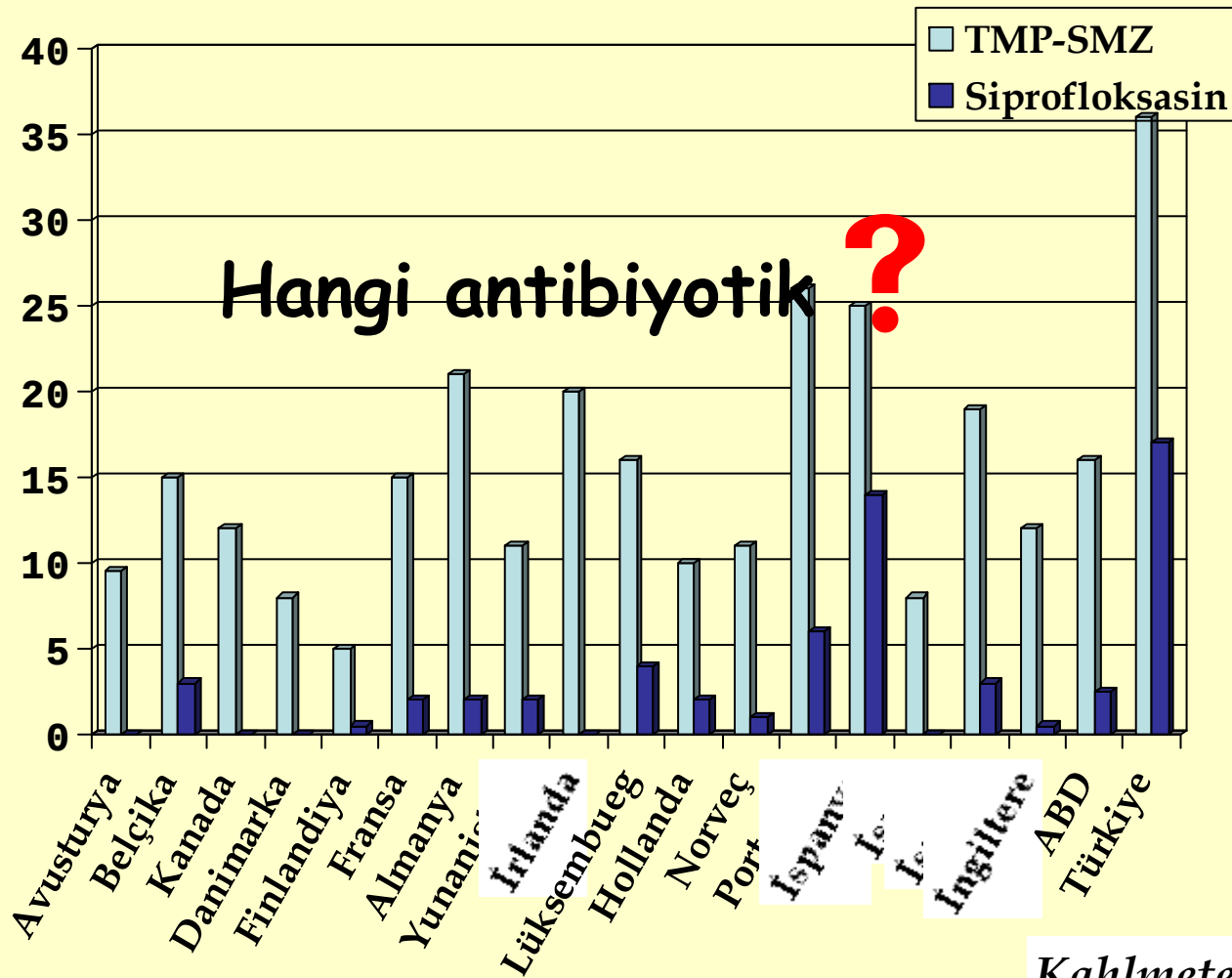
Türkiye'de Üropatojen E.coli'lerde direnç oranları (%)



**Komplike olmayan ÜSİ etkeni
E.coli'lerde direnç oranları (%)**

	TMP-SMX	Siprofloksasin
Türkiye <i>Arslan, 2005</i>	36	17
Avrupa <i>Kahlmeter, 2003</i>	4.9 - 26.7	0 - 14.7
ABD <i>Karlowsky, 2002</i>	16.1	2.5

Üropatojen E.coli'lerde ülkelere göre direnç oranları



Kahlmeter, JAC, 2003

Karlow sky, AAC, 2002

Arslan , JAC, 2005

Siprofloksasin direnci için risk faktörleri (çok değişkenli analiz)

	Odds ratio	Güvenlik aralığı	P değeri
50 yaş üstü	1.6	1.08-2.47	0.020
Siprofloksasin kullanımı	2.8	1.38-5.47	0.004
Komplike ÜSİ	2.4	1.54-3.61	<0.001

Siprofloksasin direnci için risk faktörleri

65 yaş üstü
ÜS anomalileri
Kinolon kullanımı
Üriner kateter

Javier 1995

50 yaş üstü
Erkek hastalar
Antibiotik öyküsü

Alos 2005

50 yaş üstü
Komplike ÜSİ
Siprofloks. kullanımı

Arslan 2005

Üropatojen E.coli'lerde GSBL üretimi için risk faktörleri

- Ocak 2006- Ocak 2008
- 4 Merkez (Ankara, Adana, Alanya, Konya)
- 510 izolat / 464 E.coli

Gram-negatif üropatojenlerin dağılımı

	Komplike olmayan	Komplike	<i>P</i> değeri
<i>E. coli</i>	269 (93%)	195 (88%)	0.05
<i>Klebsiella spp</i>	15 (5%)	12 (5%)	0.90
<i>Proteus spp</i>	0	3 (1%)	-
<i>Enterobacter spp</i>	1 (<1%)	0	-
<i>Pseudomonas spp</i>	0	3 (1 %)	-
Diğerleri	4 (1.4%)	8 (3.6%)	0.09

GSBL pozitif E. Coli

- Oranları

Genel 51/464 (%11)

- Komplike Olmayan (%6.7)
- Komplike (%17.4)

- Enzim tipleri

- 46/51 (%90) CTXM15 (6/46 CTXM15 + TEM116)
- 4/51 (%0.7) CTXM3
- 1/51 (%0.2) SHV12

GSBL pozitif ve negatif suşların diğer antibiyotiklere duyarlılık oranları

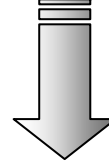
	ESBL pozitif n = 51 (%)	ESBL negatif n = 413 (%)	P value
Amoksisilin- klavulanik asit	39 (76)	52 (13)	<0.001
Gentamisin	29 (57)	37 (9)	<0.001
Siprofloksasin	48 (84)	96 (23)	<0.001
TMP-SMZ	35 (69)	156 (38)	<0.001

**GSBL positifliđi için risk faktörleri
(ok değişkenli analiz)**

	Odds ratio	Güvenlik aralığı	<i>P</i> value
Bir yıl içinde > 3Sİ atağı	3.5	1.59-7.76	0.002
Son 3 ay içinde B-laktam kullanımı	4.5	1.83-11.18	0.001
Son 2 hafta içinde antibiyotik kullanımı	2.4	1.08-5.35	0.031
Son 2 hafta içinde B-laktam kullanımı	4.9	1.20-20.49	0.026

Türkiye'de TKÜSİ olgularında ampirik tedavi

Dünyanın diğer bölgelerindeki süveyans çalışmalarını
dikkate alarak başlanmamalı



Acil, Türkiye gerçeğini yansıtacak
(komplike / komplike olmayan)
süveyans verileri

Direnç için belirlenmiş risk faktörleri dikkate alınarak tedavi düzenlenmeli

- Komplike- komplike değil?
 - > 2 atak /yıl
- Antibiyotik kullanım öyküsü var- yok?
 - Kinolon
 - Betalaktam

Yükselen yeni değerler

- Fosfomisin
- Nitrofrantoin

- Etkinlik
- Uyum
- Yan etki



Çalışmaları eksik

Alt üriner sistem infeksiyon tedavi alternatifleri
olduğu unutulmamalı

SONUÇ

- Ulusal düzeyde detaylı-devamlı sürveyans
- Ulusal rehberlerin bu veriler ışığında hazırlanması
- Akılcı antibiyotik kullanımı = **oral antibiyotiklerin kesinlikle kısıtlı kullanımı**

acizane.com

MASÖR

TURGUT GÜL

Bel Fıtığı - Bel Kayması - Boyun Fıtığı
Kulınç Fıtığı - Fizik Tedavisi ve
Göbek Düşüğü Tedavisi Yapılır.
Çubukla Yeraltı Su Aranır.

Tel. : (326) 613 84 72 - 617 38 41

Ev : 617 79 77 - 669 20 67

Ulucami Cd. No. 76

ISKENDERUN

Baskent University

