

**Toplum başlangıçlı *Escherichia coli*'nin
neden olduğu üriner sistem
enfeksiyonlarında siprofloksasin direnci
ve risk faktörleri: Prospektif kohort
çalışma**

Türkan TÜZÜN¹, Selda SAYIN KUTLU²,
Murat KUTLU², İlknur KALELİ³

1: Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
AD

³ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD

İçerik

- ▶ Giriş-Amaç
- ▶ Yöntem
- ▶ Bulgular
- ▶ Tartışma-Sonuç



Giriş-Amaç

Giriş-Amaç

- ▶ Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), tüm dünyada her yıl 150 milyondan fazla atak sayısı ile en sık rastlanılan bakteriyel infeksiyonlardır.
- ▶ Bu infeksiyonların tedavisinde, trimetoprim sulfometaksazol, siprofloksasin, sefalosporinler, penisilinler, nitrofurantoin ve fosfomisin en sık kullanılan antibiyotiklerdir.

Giriş-Amaç

- ▶ Ancak son yıllarda antibiyotiklerin yoğun kullanımı, çoklu dirençli üropatojenlerin sıklığının artmasına neden olmuştur.
- ▶ Bu çalışmada ÜSİ'nin en sık etkeni olan *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum başlangıçlı ÜSİ'de siprofloksasin direncinin prevalansı ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Arslan H, et al. *J Antimicrob Chemother*, 2005; 56 (5), 914-918

Daza R, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(3):211-5.



Yöntem

Yöntem

- ▶ Prospektif kohort çalışma
- ▶ Ocak 2012- Mart 2014
- ▶ *E. coli*'ye bağlı toplum başlangıçlı üriner sistem infeksiyonu saptanan hastalar çalışma grubunu oluşturdu.
- ▶ Siprofloksasin dirençli *E. coli*'ye bağlı ÜSİ risk faktörlerini belirlemek için;
 - ▶ İdrar kültüründe siprofloksasin dirençli *E. coli* üreyen vaka grubu,
 - ▶ İdrar kültüründe siprofloksasin duyarlı *E. coli* üreyen kontrol grubu ile karşılaştırıldı.



Yöntem

- ▶ Katılımcılara ait veriler, yüz yüze görüşme ve sağlık kayıtlarından yararlanarak hazırlanan formlara kayıt edildi.
 - ▶ Hastaların yaş, cinsiyet ve telefon numaraları gibi demografik verileri kaydedildi.
 - ▶ Son altı ay içinde hastaneye yatış, antibiyotik kullanımı ve ürolojik girişim yapılması
 - ▶ Altta yatan hastalıklar(DM, KOAH, KBY, BPH, böbrek transplantasyonu, kanser)
 - ▶ Böbrek taşı
 - ▶ Üriner katater varlığı
-



Yöntem

- ▶ Steroid kullanımı
- ▶ Sık ÜSİ, ÜÜSİ
- ▶ Sağlık bakımı ilişkili infeksiyon



Yöntem –Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon

- ▶ Son 90 gün içinde iki veya daha fazla süre hastanede kalmak
- ▶ Huzurevinde ya da bakımevinde kalmak
- ▶ Evde ya da hastanede bir gün süreyle damar içi tedavi almak
- ▶ Hemodiyalize alınmak
- ▶ Damar içi kemoterapi almak
- ▶ Enfeksiyondan 30 gün önce yara bakımı ya da 30 gün içinde hemşirelik bakımı almak
- ▶ Uzun süreli kalıcı üriner kataterin varlığı
- ▶ Son 30 gün içinde invaziv ürolojik işlem yapılması.



Yöntem

- ▶ Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığını araştırmak için çift disk sinerji testi yapıldı.
 - ▶ Veriler SPSS 18'e kaydedildi
 - ▶ Karşılaştırmalarda t-test, chi-square ve Fisher's exact testleri kullanıldı ($p < 0.05$ anlamlı).
 - ▶ Bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörler çoklu değişkenli analiz ile değerlendirildi
-





Bulgular

Tablo 1:*Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonunda siprofloksasin direncine cinsiyetin etkisinin değerlendirilmesi

| Cinsiyet | Siprofloksasin duyarlı n=118 (%) | Siprofloksasin dirençli n=187 (%) | Odds ratio | %95güven aralığı | p değeri |
|---------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------|------------------|----------|
| Erkek | 26 (22.4) | 90 (77.6) | 3.28 | 1.94-5.53 | <0,0001 |
| Kadın | 92 (48.7) | 97 (51.3) | | | |
| Toplam | 118 (38.7) | 187 (61.3) | | | |



Tablo 2: *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında siprofloksasin direnci için risk faktörlerinin, tek değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

| Değişkenler | Siprofloksasin | | <i>p</i> değeri |
|--------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|
| | Duyarlı n=118 (%) | Dirençli n=187 (%) | |
| Yaş, yıl, ortalama (SS) | 55.09±18.42 | 59.43±17.41 | 0.04 |
| Hast aneye yatış (SS) | 15.89±16.93 | 20.17±19.99 | 0.37 |
| DM | 38 (32.2) | 48 (25.7) | 0.21 |
| KBY | 18 (15.3) | 59 (31.6) | <0.001 |
| Böbrek taşı | 18 (15.3) | 35 (18.7) | 0.43 |
| Böbrek Transplantasyonu | 2 (1.7) | 6 (3.2) | 0.49 |
| Steroid | 6 (5.1) | 15 (8.0) | 0.32 |
| KOAH | 9 (7.6) | 13 (7.0) | 0.82 |
| Üriner Katater varlığı | 24 (20.3) | 81 (43.3) | <0.0001 |
| Kanser | 13 (11.0) | 43 (23.0) | 0.009 |

Tablo 2:*Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında siprofloksasin direnci için risk faktörlerinin, tek değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

| Değişkenler | Siprofloksasin | | <i>p</i> değer |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|
| | Duyarlı n=118 (%) | Dirençli n=187 (%) | |
| BPH,n=75, (%) | 14 (53.8) | 61 (67.0) | 0.21 |
| Antibiyotik Kullanımı | 9 (7.6) | 73 (39.0) | <0.0001 |
| Sİ | 26 (22.0) | 104 (55.6) | <0.0001 |
| Sık Sİ | 6 (5.1) | 55 (29.4) | <0.0001 |
| Son Altı ayda Hast. Yatış | 17 (14.4) | 78 (41.7) | <0.0001 |
| Son Altı ayda rolojikgirişim | 5 (4.2) | 71 (38.0) | <0.0001 |
| SBİİ | 34 (28.8) | 108 (57.8) | <0.0001 |

Tablo 3:*Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kokenli uriner sistem infeksiyonlarında siprofloksasin duyarlı ve dirençli gruplarda, son altı ay içi kullanılan antibiyotiklerin değerlendirilmesi

| Antibiyotik | Siprofloksasin Duyarlı | Siprofloksasin Dirençli | Odds ratio | %95 GA | <i>p</i> değeri |
|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------|-------------|-----------------|
| Siprofloksasin | 2 (1.7) | 33 (18) | 12.65 | 2.97-53.81 | <0.0001 |
| Sefalosporin | 6 (5.1) | 28 (15.1) | 3.30 | 1.32-8.25 | 0.008 |
| BLİ | 0 | 8 (4.3) | 1.045 | 1.014-1.077 | 0.025 |

BLİ: Betalaktam-betalaktamaz inhibitör



Tablo 4: *Escherichia coli*'nin neden olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonunda siprofloksasin direnci için risk faktörlerinin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

| Değişken | Odds ratio | %95 güven aralığı | <i>p</i> değerı |
|------------------------------|-------------|-------------------|-------------------|
| Erkek | 2.35 | 1.31-4.23 | 0.004 |
| Antibiyotik kullanımı | 4.30 | 1.92-9.61 | <0.0001 |
| rolojik girişim | 5.71 | 2.10-15.54 | 0.001 |
| Sİ | 2.41 | 1.34-4.33 | 0.003 |



Tablo 5-Geniş spektrumlu beta laktamaz pozitifliğinin,siprofloksasin duyarlı ve dirençli gruplar arasında karşılaştırılması

| | Siprofloksasin dirençli | Siprofloksasin duyarlı | <i>p</i> değeri |
|------|-------------------------|------------------------|-----------------|
| GSBL | 141 (%91.6) | 46 (% 30.5) | <0.001 |



Tartışma

Tartışma

- ▶ Kronik böbrek yetmezliği,
 - ▶ Erkek cinsiyeti,
 - ▶ Üriner katater varlığı,
 - ▶ Kanser,
 - ▶ Son altı ayda antibiyotik kullanımı,
 - ▶ Son altı ayda hastanede yatış öyküsü
 - ▶ Son altı ayda ürolojik girişim yapılması,
 - ▶ Üst üriner sistem infeksiyon varlığı,
 - ▶ Sık üriner sistem infeksiyon geçirilmesi
 - ▶ Sağlık bakımını infeksiyon saptanması, tek değişkenli analizde risk faktörü olarak bulunmuştur
-



Tartışma

- ▶ Erkek cinsiyet,
- ▶ Üst üriner sistem infeksiyon varlığı
- ▶ Son altı ayda ürolojik girişim varlığı
- ▶ Antibiyotik kullanımını siprofloksasin direncini artıran bağısız risk faktörü olarak bulunmuştur.



Tartışma

- ▶ Kronik böbrek yetmezliği, siprofloksasin duyarlı gruba göre dirençli grupta iki kat daha fazla oranda bulundu. KBY'de immun sistemin zayıf olması, sık infeksiyon geçirilmesi, sık antibiyotik kullanımının bu oranın fazla olmasına neden olduğu düşünölmüştür.
- ▶ Park KH ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer olarak KBY kinolon dirençli ÜSİ için risk faktörü olarak bulunmuştur.

Tartışma

- ▶ Çalışmamızda ürolojik girişim yapılması siprofloksasin dirençli grupta % 38 iken duyarlı grupta %4 bulundu ($p<0.0001$)
 - ▶ Ürolojik girişim yapılması, hastaneye sık başvurunun olmasına, daha fazla antibiyotik kullanımına ve dirençli mikroorganizmalarla ÜSİ'ye neden olduğu düşünüldü.
-



Tartışma

- ▶ Mandal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kinolon dirençli ÜSİ için, önceden antibiyotik kullanımı olan kadınlar, ürolojik cerrahi yapılanlar ve komplike ÜSİ olan erkekler risk grupları olarak bulunmuştur(5)

Tartışma

- ▶ Çalışmamızda özellikle öncesinde siprofloksasin kullananlarda yaklaşık 13 kat daha yüksek oranda siprofloksasin direnci görüldü. Bu oran, sefalosporin 3.3 olarak bulundu



Tartışma

- ▶ Ülkemizde yapılan toplum kökenli ÜSİ'de siprofloksasin dirençli *E.coli* için risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarda, 50 yaş üstü, son bir yıl içinde siprofloksasin kullanımını ve komplike ÜSİ olmasını risk faktörleri olarak bulmuşlardır .
- ▶ Çalışmamızdakine benzer olarak kinolon kullanımını başka çalışmalarda da risk faktörü olarak bulunmuştur.

Arslan H,et al. *J Antimicrob Chemother*, 2005; 56 (5), 914-918

Khawcharoenporn T, et al.*Am J Emerg Med*. 2012;30:68–74

Tartışma

- ▶ Üst üriner sistem infeksiyonu, çok değişkenli analizde siprofloksasin direncini 2.4 kat artırmakta olduğunu saptadık.
- ▶ Başka bir çalışmada, komplike ÜSİ olması siprofloksasin dirençli *E.coli* için risk faktörü olarak bulunmuştur.

Arslan H,et al. *J Antimicrob Chemother*, 2005; 56 (5), 914-918



Tartışma

- ▶ Çalışmamızda geniş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği, siprofloksasin dirençli grupta 141 hastada (%91.6) iken, başka çalışmalarda bu oran %39-76 olarak bulunmuştur. Bu farklılıkların nedeni bölgesel farklılık ile birlikte çalışmaların 2000 li yılların başında yapılmış olması olabilir. Direnç oranları zaman içinde artmaktadır

Colodner R, et al. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*, 2004, 23:163–167
Ben-Ami R, et al, *Clin Infect Dis*, 2009, 49 (5), 682-690



Sonuç

- ▶ *E. coli*'nin etken olduğu toplum başlangıçlı ÜSİ'de, siprofloksasin direncinin çok yüksek olması, bu antibiyotiğin ampirik tedavide kullanımını zorlaştırmaktadır.
 - ▶ Siprofloksasin direnç oranları ve risk faktörlerinin belirlenmesi, toplum başlangıçlı üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavi kararında önemli olduğu sonucuna varılmıştır.
-



Teşekkürler...

