

İdrar Yolu İnfeksiyonlarında *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.'de Trimetoprim-Sülfametaksazol ve Siprofloksasin Direnç Oranları: 10 Yıllık Değerlendirme

Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Ciprofloxacin Resistance Rates in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in Urinary Tract Infections: A 10-Year Evaluation

Pınar Şamlioğlu¹ , İlknur Kılıç¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: İdrar yolu infeksiyonları toplum kaynaklı olarak en sık karşılaşılan bakteriyel infeksiyonlardan olup her yaş grubunda görülebilir. Çalışmamızda, idrar yolu infeksiyonlarında *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.'in yıllara göre dağılımını ve toplum kökenli idrar yolu infeksiyonlarında ilk seçenek olarak kullanılan trimetoprim-sülfametaksazol (TMP-SXT) ve siprofloksasin antibiyotiklerinin direnç oranlarının incelenmesini amaçladık.

Yöntemler: Çalışmada, Ocak 2011 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında poliklinikler ve acil servislerden Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen her yaş grubuna ait tüm idrar kültür örnekleri incelendi. Üreyen bakterilerin tanımlanmasında ve antibiyotik duyarlılık testlerinde konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemlerle çalışıldı. Çalışmaya idrar kültüründe etken olarak *E. coli* ve *Klebsiella* spp. saptanan örnekler ve siprofloksasin ve TMP-SXT için antibiyogram sonuçları dahil edildi.

Bulgular: Çalışma kapsamında *E. coli* (n=50 430) ve *Klebsiella* spp. (n=7763) üreyen idrar kültürleri analiz edildi. *E. coli* için siprofloksasin ve TMP-SXT direnç oranları sırasıyla en düşük ve en yüksek olarak %25-40 ve %35-51 idi. *Klebsiella* spp. için siprofloksasin ve TMP-SXT direnç oranları ise sırasıyla en düşük ve en yüksek olarak %17-43 ve %31-43 saptandı.

Sonuç: Toplum kökenli idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde *E. coli* ve *Klebsiella* spp. gibi sık görülen etkenlere karşı ilk seçenek olarak kullanılan antibiyotiklerin direnç oranlarının bilinmesi ampirik antimikrobiyal tedavide yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: antimikrobiyal direnç, *E. coli*, *Klebsiella* spp.

ABSTRACT

Objective: Urinary tract infections are the most common bacterial infections among community-acquired infections in all age groups. In this study, we aimed to evaluate the distribution of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in community-acquired urinary tract infections by years and the resistance rates to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SXT) and ciprofloxacin antibiotics, which are used as the first choice in community-acquired urinary tract infections.

Methods: All urine culture samples from all age groups admitted to the medical microbiology laboratory from outpatient clinics and emergency services between January 2011 and August 2021 were retrospectively analyzed. Samples with *E. coli* and *Klebsiella* spp. detected as causative agents in urine cultures were included in the study. Conventional methods and automated systems were used to identify bacteria and for antibiotic susceptibility tests.

Results: *E. coli* (n=50 430) and *Klebsiella* spp. (n=7763) isolated from urine cultures between January 2011 and August 2021 were evaluated. The lowest and highest resistance rates for ciprofloxacin and TMP-SXT for *E. coli* were 25-40% and 35-51%, respectively. Ciprofloxacin and TMP-SXT resistance rates for *Klebsiella* spp. were the lowest and highest at 17-43% and 31-43%, respectively.

Conclusion: Knowing the resistance rates of antibiotics used as the first choice against common agents such as *E. coli* and *Klebsiella* spp. in treating community-acquired urinary tract infections may guide the empirical antimicrobial therapy.

Keywords: antimicrobial resistance, *E. coli*, *Klebsiella* spp.

Cite this article as: Şamlioğlu P, Kılıç İ. [Trimethoprim-sulfamethoxazole and ciprofloxacin resistance rates in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in urinary tract infections: A 10-year evaluation]. Klimik Derg. 2023;36(3):196-201. Turkish. Sorumlu Yazar / Correspondence: Pınar Şamlioğlu, E-posta / E-mail: psamlioglu@hotmail.com, Gelis / Received: 09 Ocak / January 2023, Kabul / Accepted: 20 Mayıs / May 2023, Yayın Tarihi / Published Date: 30 Eylül / September 2023, DOI: 10.36519/kd.2023.4558

GİRİŞ

İdrar yolu infeksiyonları (İYE), tüm dünyada en sık karşılaşılan infeksiyonların başında gelmektedir. Ülkemizde her yıl ortalama 5 milyon olgunun İYE tanısı aldığı bildirilmektedir (1). Tüm yaş gruplarında ve her iki cinsten toplum kökenli İYE'ye sıklıkla *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. gibi Gram-negatif basiller neden olmaktadır (2).

İdrar yolu infeksiyonları piyüri ve çeşitli klinik semptomların eşlik ettiği böbrek, toplayıcı sistem ve mesane inflamasyonu olarak tanımlanır. Klinik bulgular; hastanın yaşı, cinsiyeti ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle değişiklik gösterebilir. Bulgular sepsisle sonuçlanabilen akut piyelonefritten, asemptomatik bakteriüriye kadar çok çeşitli yelpazede olabilir (3). Antibiyogram test sonucunun zaman alması nedeniyle genellikle hastalara ampirik antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde İYE tedavisinde kullanılan antibiyotikler toplamda kullanılan antibiyotiklerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır olup trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) ve siprofloksasin İYE tedavisinde en sık kullanılan ajanlar arasında yer almaktadır (3).

Toplum kökenli İYE'lerde ampirik tedaviye yanıt alınmaması durumunda ya da tekrarlayan olgularda idrar kültürü ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına başvurulmaktadır. Tedavide ideal antibiyotik belirlenebilmesi için yerel antibiyotik direnç durumunun düzenli olarak takip edilmesi önemlidir (4). Artan antimikrobiyal direnç, ampirik antibiyotik seçiminde önemli bir sorun oluşturmaktadır ve tedavi başarı oranlarını düşürmektedir (5). Çalışmamızda, toplum kökenli İYE şüphesiyle hastanemiz laboratuvarına gelen idrar örneklerinde etken olarak *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'ın yıllara göre dağılımını ve TMP-SMT ve siprofloksasin antimikrobiyal direnç oranlarını incelemeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Çalışma kapsamında, Ocak 2011 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında poliklinikler ve acil servislerden Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen her yaş grubuna ait tüm idrar kültür örnekleri retrospektif olarak incelendi. İdrar örneğinde 10^4 cfu/ml ve üzerinde koloni oluşturarak üreyen bir çeşit mikroorganizma idrar yolu infeksiyonunun etkeni olarak kabul edildi (6). Çalışmaya, idrar kültüründe etken olarak *E. coli* ve *Klebsiella* spp. saptanan örnekler ve bunların TMP-SXT, siprofloksasin duyarlılık sonuçları dahil edildi. Kontaminasyon olarak sonuçlanan veya mikolojik üremesi olan kültür örnekleri çalışma dışı bırakıldı. Her hastanın tek bir örneği çalışmaya dahil edildi. Kültür sonuçları, üreyen etken ve antibiyotik duyarlılıkları açısından değerlendirildi.

Örnekler, standart 0.01 ml'lik öze ile %5 koyun kanlı agar ve "eosin metylen blue" (EMB) agara kantitatif yöntemle ekildi. Aerop koşullarda 35-37 °C'lik etüvde, 24-48 saat inkübe edildikten sonra üreme kontrolü yapıldı. Üreyen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler (Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi) ve otomatize sistemlerle (Phoenix BD ve Bruker MALDI-TOF MS) çalışıldı. Antibiyogram verileri; 2011-2015 yılları arasında Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI) ve 2016-2021 yılları arasında Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) önerileri doğrultusunda değerlendirildi (7).

Verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 22.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Kalitatif veriler gözlem sayısı ve sıklığı (%), kantitatif veriler ortanca, çeyrekler arası aralık, minimum (min), maksimum (mak) değerler ile ifade edildi. Kantitatif verilerin analizinde Mann-Whitney U testi ve kalitatif verilerin analizinde χ^2 testi kullanıldı. Tüm analizler %95 güven aralığı

(GA)'nda yapıldı ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kabul edildi.

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11 Ocak 2023 tarih ve 2022\12-29 karar numarasıyla onaylandı.

BULGULAR

Çalışmamız kapsamında, Ocak 2011 - Ağustos 2021 tarihleri arasında *E. coli* (n=50 430) ve *Klebsiella* spp. (n=7763) üreyen idrar kültürleri analiz edildi. Hastaların %74.3'ü kadın olup medyan yaş 30 ["interquartile range" (IQR)=52; min-maks=0-100] yıl idi.

Siprofloksasin ve TMP-SXT direnç oranları *E. coli* için sırasıyla en düşük ve en yüksek %25-40 ve %35-51 aralığında saptandı (Şekil 1 ve 2). *Klebsiella* spp. için ise direnç oranları sırasıyla en düşük ve en yüksek %17-43 ve %31-43 aralığındaydı (Şekil 3 ve 4).

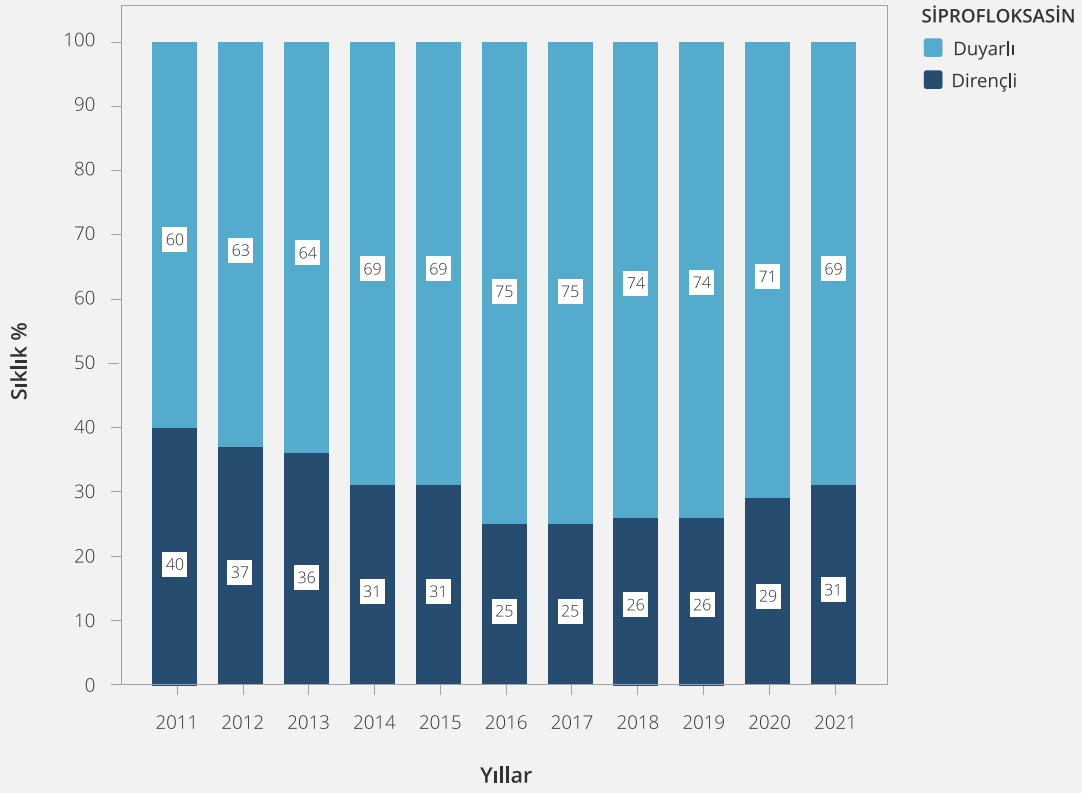
Erkek cinsiyette siprofloksasin ve TMP-SXT direnç oranları kadın cinsiyete göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p < 0.001$) (Şekil 5 ve 6).

İRDELEME

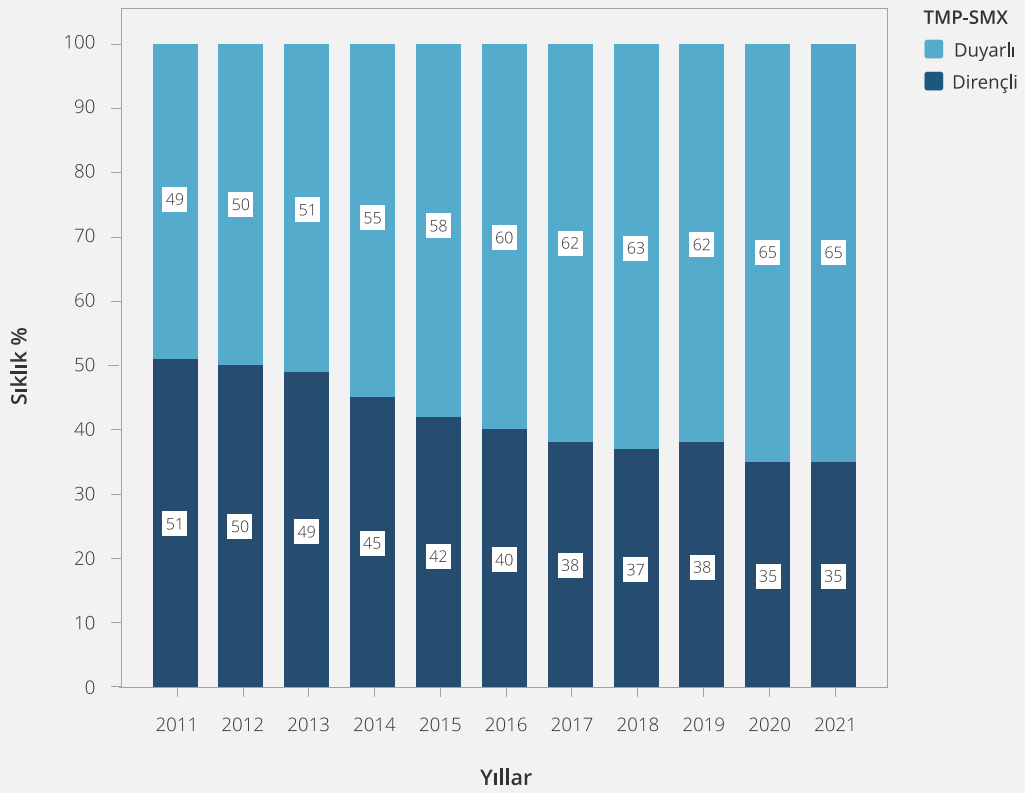
İdrar yolu infeksiyonları toplum kaynaklı olarak en sık karşılaşılan bakteriyel infeksiyonlardan olup her yaş grubunda görülebilir. Asemptomatik bakteriüri ve sistit gibi hafif klinik tablolardan piyelonefrit ve ürosepsise kadar değişebilen geniş klinik yelpazesi bulunan bu infeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir (8). Yüksek nüks oranları ve izole edilen bakterilerdeki artan antibiyotik direnci nedeniyle söz konusu infeksiyonların önemi artmaktadır (8). Toplum kökenli İYE'ye en sık neden olan mikroorganizmalar, Gram-negatif basiller olup bunlar arasında ilk sırayı *E. coli* (%50-90) almaktadır (2); *E. coli*'den sonra en sık izole edilen patojenler arasında *Klebsiella* spp. bulunmaktadır (9).

İdrar yolu infeksiyonu tanısında altın standart yöntem kültürdür. Kültür ve antibiyogram işlemlerinin sonuçlanması zaman aldığından, hekimler sıklıkla ampirik tedaviye başlamayı tercih etmektedir. Ampirik tedavide kullanılacak ajanların doğru seçimi için bölgenin etken dağılımı ve antibiyotik direnç durumunun bilinmesi önemlidir (10). Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology - EAU) rehberlerinde belli oranların üzerinde direnç saptanan antibiyotiklerin, ampirik tedavide kullanılmaları önerilmektedir (11). Ülkemiz genelinde yerel sürveyans verilerinin, sık karşılaşılan etkenlerin ve direnç oranlarının belirli aralıklarla güncellenmesi, özellikle ampirik antimikrobiyal ajan seçiminde yol gösterici olacaktır. Çalışmamızda, toplum kökenli İYE'lerde en sık karşılaşılan etkenler olan *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'de son 10 yıl içerisindeki siprofloksasin ve TMP-SXT direnç oranlarını değerlendirdik.

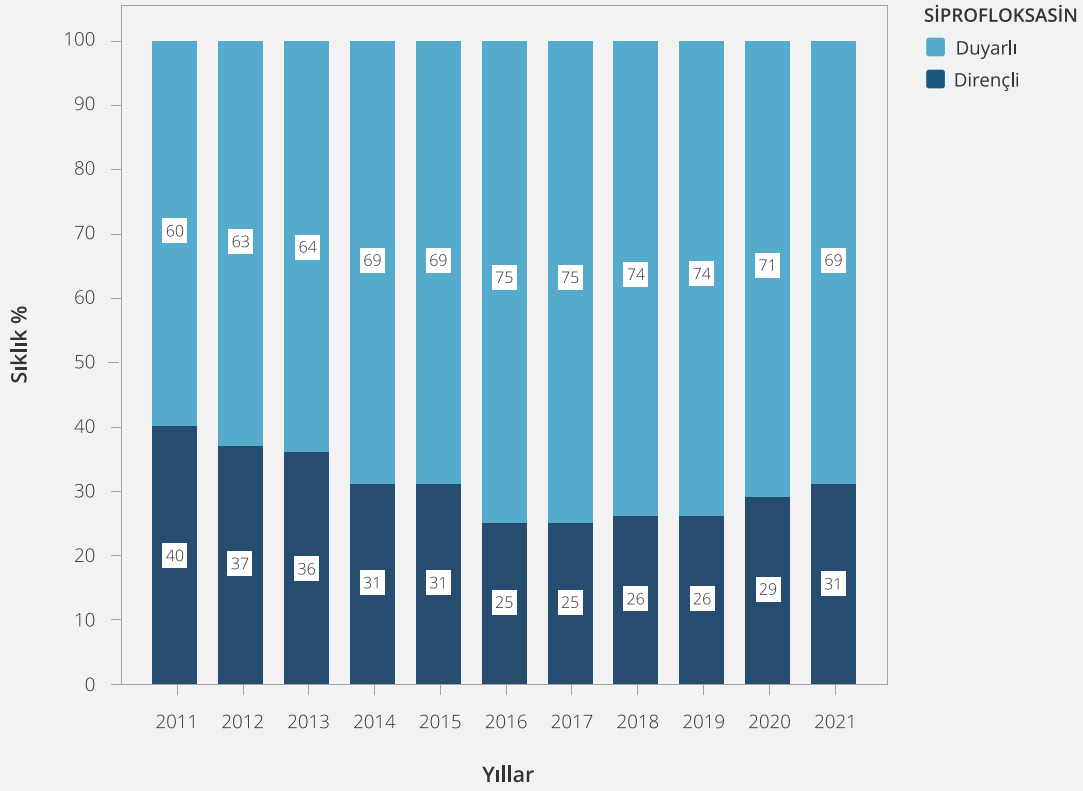
İdrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklere sıklıkla ampirik olarak başlanmaktadır. En sık kullanılan ajanlar TMP-SXT ve siprofloksasindir (1). Bu antibiyotiklerin sık kullanımının nedeni olarak direnç oranlarının yüksek olması gösterilmektedir. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, *E. coli* için siprofloksasin direncinin %23.4 olduğu tespit edilmiştir (12). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise *E. coli* için siprofloksasin direnç oranı %38-55 arasında bildirilmiştir (3,13,14). Duran ve arkadaşlarının (5) çalışmasında, TMP-SXT'nin direnç oranının %42.6 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, 10 yıllık dönemde *E. coli* için siprofloksasin direnç oranlarının %25-40, TMP-SXT direnç oranlarının ise %35-51 arasında olduğunu tespit ettik. *E. coli* için siprofloksasin direnç oranlarının yıllar içerisinde (2011-2017 yılları arasında) önce azalma, sonrasında (2018-2021 yılları arasında) ise tekrar yavaş bir şekilde artma eğiliminde olduğunu saptadık. *E. coli* için TMP-SXT direnç oranlarının ise yıllar



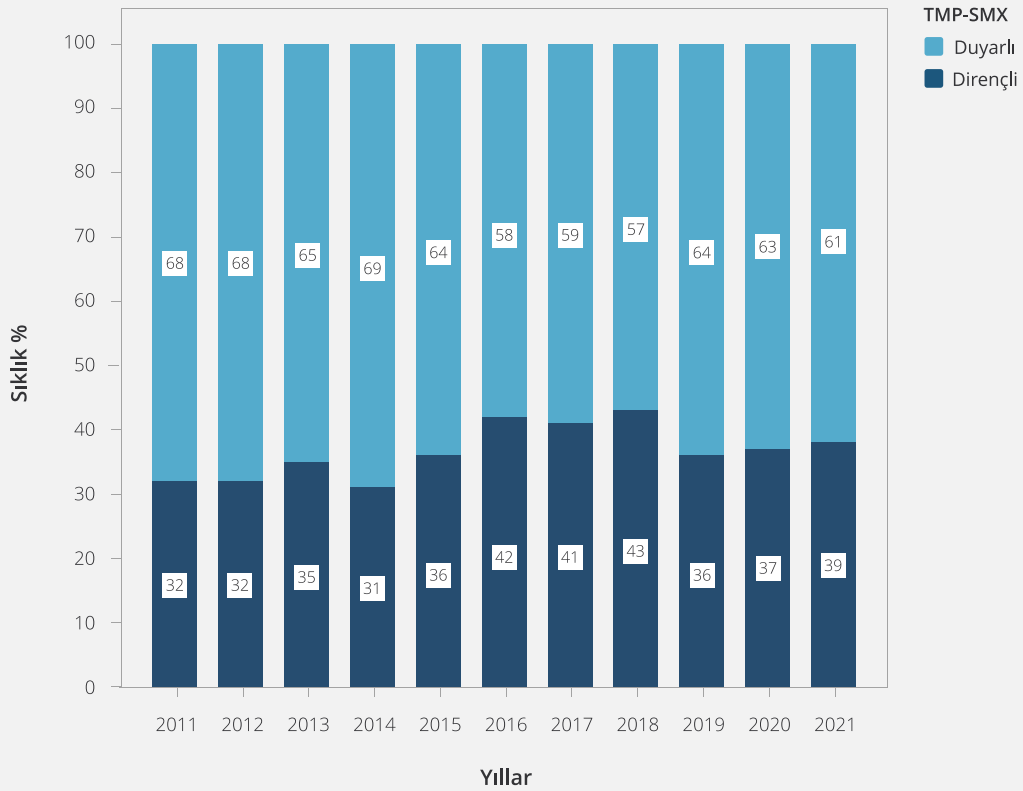
Şekil 1. *Escherichia coli* için Yıllara Göre Siprofloksasin Direnç Oranları



Şekil 2. *Escherichia coli* için Yıllara Göre Trimetoprim-Sülfametoksazol (TMP-SMX) Direnç Oranları



Şekil 3. *Klebsiella* spp. için Yıllara Göre Siprofloksasin Direnç Oranları



Şekil 4. *Klebsiella* spp. için Yıllara Göre Trimetoprim-Sülfametoksazol (TMP-SMX) Direnç Oranları

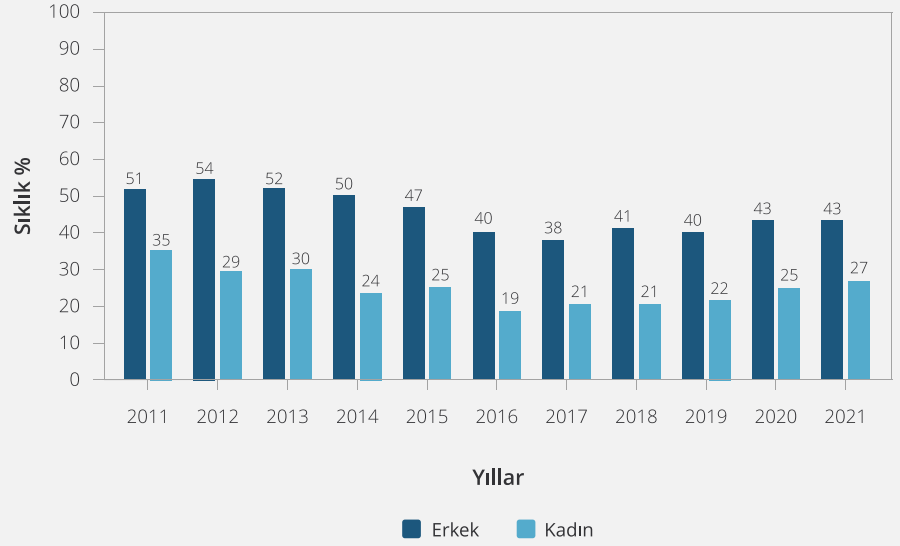
içerisinde azalma eğiliminde olduğunu saptadık. Siprofloksasin direnç oranlarının yıllar içerisinde önce azalma, sonra artma eğiliminde olması, hekimler arasında bu ajana karşı direnç oranlarının fazla olduğu kanısı nedeni ile reçete edilmesindeki çekişmeler ile açıklanabilir.

Birçok çalışma, İYE'lerde *Klebsiella* spp'nin *E. coli*'den sonra ikinci sıklıkta izlendiğini ve genel olarak antibiyotik direnç oranlarının *E. coli*'ye göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (15). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, *Klebsiella* spp. izolatlarında direnç oranları değişiklik göstermekle birlikte TMP-SXT için %34-46 ve siprofloksasin için %23-40 olarak bildirilmiştir (2,10). Çalışmamızda son 10 yıl içerisinde *Klebsiella* spp. için siprofloksasin direnç oranlarının %17-43, TMP-SXT direnç oranlarının ise %31-43 arasında olduğunu tespit ettik. *Klebsiella* spp. için siprofloksasin direnç oranlarının da yıllar içerisinde (2011-2014 yılları arasında) önce azalma, sonrasında (2015-2021 yılları arasında) ise artma eğiliminde olduğunu; TMP-SXT direnç oranlarının ise yıllar içerisinde yavaş bir artış eğiliminde olduğunu saptadık.

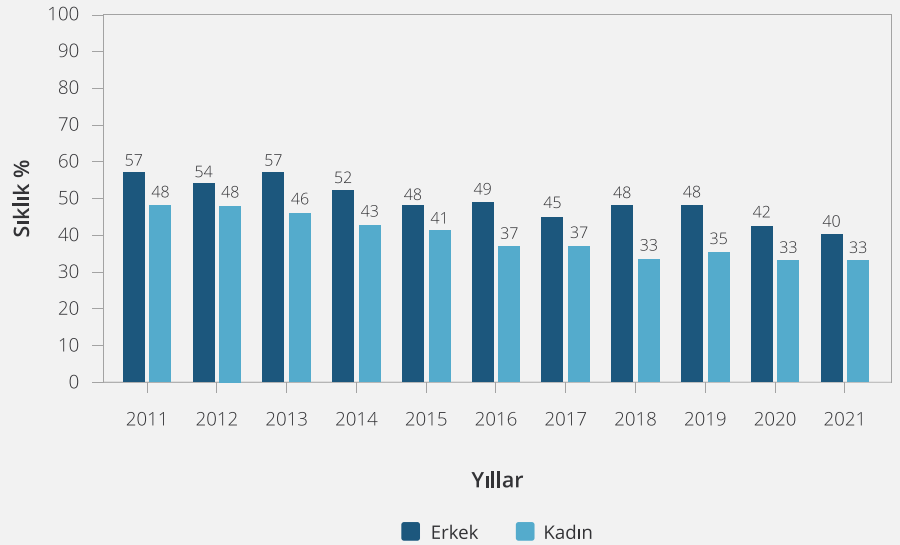
Çalışmamızda, 10 yıllık dönemde hem TMP-SXT hem de siprofloksasine karşı direnç oranlarının her iki cinsiyette de azalma eğiliminde olduğunu saptadık. Bununla birlikte, her iki ajana karşı direnç oranlarının erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğunu tespit ettik.

Retrospektif ve tek merkezli olması, kültürde etken olarak saptanan tüm mikroorganizmaların çalışmaya dahil edilememesi, dahil edilen etken mikroorganizmalarda sadece iki ajana ait direnç oranlarının analiz edilmesi, hastaların klinik bulguları ve sonuçları ile ilgili herhangi bir analiz yapılmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Örneklerin poliklinikten ve acil servisten gelen hasta örnekleri olması nedeniyle üreyen bakterilerin sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon etkenleri olup olmadığı ayırt edilemedi. Bu da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak değerlendirildi.

Toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarında, sık görülen *E. coli* ve *Klebsiella* spp. için siprofloksasin direnç oranları yıllar içerisinde önce azalma, sonrasında ise tekrar yavaş bir şekilde artma eğilimindedir. *E. coli* için TMP-SXT direnç oranları yıllar içerisinde azalma eğiliminde iken, *Klebsiella* spp. için ise yıllar içerisinde yavaş bir artış eğilimindedir. Sonuç olarak; sık görülen etkenlere karşı direnç oranlarının bilinmesi ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanması gerekli olan durumlarda hekimlere yol gösterici olabilir.



Şekil 5. Cinsiyet için Yıllara Göre Siprofloksasin Direnç Oranları



Şekil 6. Cinsiyet için Yıllara Göre Trimetoprim-Sülfametoksazol (TMP-SMX) Direnç Oranları

Hasta Onamı

Laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendiği için hasta onamı alınmadı.

Etik Kurul Kararı

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11 Ocak 2023 tarih ve 2022\12-29 karar numarasıyla onaylandı.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – P.Ş.; Tasarım – P.Ş., İ.K.; Denetleme – P.Ş., İ.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme – P.Ş., İ.K.; Analiz ve/veya Yorum – P.Ş., İ.K.; Literatür Taraması – P.Ş., İ.K.; Makale Yazımı – P.Ş.; Eleştirel İnceleme – İ.K.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Yüksek G, Memiş N, Öksüz Ş. [Antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from urine samples]. DÜ Sağlık Bil Enst Derg. 2021;11(2):137-42. Turkish. [CrossRef]
2. Karamanlioğlu D, Aysert Yıldız P, Kaya M, Sarı N. [Extended-spectrum β -lactamase production rates and antibiotic susceptibilities among *Enterobacteriaceae* isolated from urine cultures]. Klimik Derg. 2019;32(3):233-9. Turkish. [CrossRef]
3. Çilburunoğlu M, Kirişçi Ö, Yerlikaya H, Uğurlu H, Aral M, Muratdağı G. [The evaluation of the distribution and antimicrobial susceptibility profile of strains isolated from urine specimens at a university hospital]. Sakarya Tıp Derg. 2020;10(4):677-83. Turkish. [CrossRef]
4. Akata F. Üriner sistem infeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı. Klimik Derg. 2001;14(3):114-23.
5. Duran H, Çeken N, Kula-Atik T. [Antibiotic resistance rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from urine culture: A four-year analysis]. ANKEM Derg. 2020;34(2):41-7. Turkish. [CrossRef]
6. Klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi: Üriner sistem örnekleri, 2015 [Internet]. Ankara: Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİM-UD). [erişim 25 Ocak 2021]. <https://www.klimud.org/public/uploads/files/uriner-sistem-ornekleri.pdf>
7. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0. [Internet]. Växjö: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). [erişim 24 Nisan 2020]. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf
8. Tekin A, Deveci Ö, Dal T, Tekin R, Özekinci T, Dayan S. [In vitro effectiveness of fosfomycin and some antibiotics for uropathogenic *Escherichia coli* isolates]. Ankem Derg. 2012;26(2):61-8. Turkish. [CrossRef]
9. Ağca H. [Bacteria isolated from urine samples and their antimicrobial susceptibilities]. KTD. 2011;12(2):95-100. Turkish.
10. Keskin BH, Çalışkan E, Kaya S, Köse E, Şahin İ. [Bacteria that cause urinary system infections and antibiotic resistance rates]. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2021;51(3):254-62. Turkish. [CrossRef]
11. Guidelines on Urological infections, 2020 [Internet]. Arnhem: European Association of Urology (EAU). [erişim 25 Ocak 2021]. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>
12. Kim ME, Ha US, Cho YH. Prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in female outpatients in South Korea: a multicentre study in 2006. Int J Antimicrob Agents. 2008;31 Suppl 1:S15-8. [CrossRef]
13. Saraçoğlu KT, Fidan V, Pekel Ö, Saraçoğlu A, Kalkandelen S, Arpalı E. [The antibiotic sensitivity of bacteria isolated from urine cultures]. J Clin Exp Invest. 2013;4(3):356-9. Turkish. [CrossRef]
14. Şen P, İrer B, Demirdal T, Yaygın YE. [Evaluation of risk factors associated with fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections]. Ege Tıp Dergisi. 2019;58(3):215-21. Turkish. [CrossRef]
15. Temiz H, Özbek E, Vural DG, Özekinci T. [Evaluation of antimicrobial resistance rates of *Klebsiella* isolates]. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2015;45(2):68-74. Turkish. [CrossRef]