

## E.COLI'NİN NEDEN OLDUĞU ÜRİNER ENFEKSİYONLARDA ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞINDA DEĞİŞİKLİKLER

### CHANGES IN ANTIBIOTIC SENSIVITY IN URINARY TRACT INFECTION CAUSED BY ESCHERICHIA COLI

Mesiha Ekim, Zarife Kuloğlu, Derya Aysev, Şükrü Cin

Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Nefroloji Bilim Dalı, ANKARA

#### ÖZET

İdrar yolu enfeksiyonları çocuklarda sık görülen önemli bir sağlık sorunudur ve en sık rastlanan etkenler gram negatif basiller olup E.coli ilk sırayı almaktadır. Bu çalışmada 1992 ve 1996 yıllarında üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan hastaların idrar kültürlerinden elde edilen E. Coli antibiyotik duyarlılık ve direnç gelişimi araştırılmıştır. 1992 yılında ampisiline %54.1, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) %40.8 oranında bulunan direnç, 1996 yılında sırasıyla ampisiline %76.4, TMP-SMX 'e %64.4 bulunmuş ve direncin anlamlı olarak arttığı görülmüştür ( $p<0.001$ ).

Aynı bakterinin 1992 ve 1996 yılında diğer antibiyotiklere dirençliliği sırası ile 3. kuşak sefalosporinlerden sefixim %1.9 ve %4.1, seftriakson %2.4 ve %1.4, aminoglikozidlerden amikasin %1.6 ve %7, tobramisin %13.5 ve %11.7 oranlarında bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak, 1992 yılı ile karşılaştırıldığında 1996 yılında üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik tedavide sıklıkla kullanılan antibiyotiklere direncin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır ve bulgular göz önüne alınarak ampirik tedavinin planlanması gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuklar, üriner sistem enfeksiyonları, antibiyotik direnci

#### SUMMARY

Urinary tract infections are one of the major health problems in children and the most frequently encountered etiological agents is Escherichia coli.

Antibiotic sensitivity and resistance of E. coli species yielded from the urinary cultures of patients diagnosed as urinary tract infection between 1992 and 1996 were reviewed retrospectively.

Resistance to ampicilline and trimethoprim-sulphamethoxazole (TMP-SMX) were 54.1% and 40.8% respectively in 1992. The resistance increased significantly to 76.4% and 64.4% respectively in 1996 ( $p<0.001$ ).

Resistance to other antibiotics were also reviewed. Rates of resistance to different antibiotics in 1992 and 1996 were as follows respectively: cefixim 1.9% and 4.1%, ceftriaxone 2.4% and 1.4 %, amikasin 1.6% and 7%, tobramycine 13.5% and 11.7% ( $p>0.05$ ).

It was concluded that, resistance to antibiotic which are frequently used empirically for urinary tract infections had increased significantly between 1992 and 1996, thus the empirical treatment should be planned with taking into consideration of the resistance state.

**Key Words:** Children, urinary tract infection, antibiotic resistance

## GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları her yaş ve her cinste görülen, çocuklarda yeterince incelenip tedavi edilmediğinde daha ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilen hastalıklardır (1,2,3).

Bu tür enfeksiyonlarda en sık rastlanan mikroorganizmalar gram negatif enterik bakteriler olup bunlar arasında *Escherichia coli* (E.coli) ilk sırayı almaktadır (4,5,6,7,8). Klasik bilgilere göre üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik tedavide ilk tercih olarak geniş spektrumlu antibiyotikler; ampisilin, amoksisilin ve trimetoprim-sulfomethoksazole (TMP-SMX) önerilmektedir (4,5,6).

Ülkemizde uygun olmayan antibiyotik kullanımı nedeni ile antibiyotiklere direnç gelişimi giderek önem kazanan bir sağlık sorunu olmuştur(9). Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık etken olarak karşılaştığımız E.coli antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi özellikle poliklinik koşullarında tedavi edici hekimlik, komplikasyonların önlenmesi ve maliyet açısından yararlı sonuçlar verecektir.

Bu amaçla; 1992 ve 1996 yıllarında üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan hastaların idrar kültürlerinden elde edilen E.coli antibiyotik duyarlılıkları ve direnç gelişimi araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 1992 ve 1996 yıllarında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı klinik ve polikliniklerinde üriner sistem enfeksiyonu tanısı almış olguların idrar kültür sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

İdrar kültürü ve değerlendirilmesi aynı mikrobiyoloji ekibi tarafından yapılmıştır. Üriner sistem enfeksiyonlarında, 100 000 kol/ml ve daha fazla E coli üremiş olan idrar kültürlerinden yapılan antibiogram sonuçları değerlendirilmeye alınmıştır. Antibiogramların değerlendirilmesinde 50 ve daha fazla susta kullanılan antibiyotikler çalışmaya dahil edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon metoduna uygun olarak değerlendirilmiştir (10,11)

1992 ve 1996 yıllarında üretilmiş olan E.Coli duyarlılık ve direnci ki kare yöntemi ile karşılaştırılmıştır.

## BULGULAR

Toplam 837 idrar kültürü değerlendirilmiş ve 671 (%80.1) idrar kültüründe E.Coli saptanmıştır. 1992 yılında 461 idrar kültürünün 340(%73.7)'inde E.Coli üretilmişken, 1996 yılında değerlendirilmeye alınan 376 idrar kültürünün 331(%88)'inde E.Coli üretilmiştir.

E coli suşlarına 1992 yılı içinde ampisilin %54.1, TMP-SMX %40.8, tobramisin %13.5, amikasin %1.6, sefixim %1.9, seftriakson % 2.4 oranında direnç saptanmıştır (**Tablo-1**).

Aynı değerlendirme 1996 yılında üretilen E.coli suşlarında yapılmış, direnç oranları; ampisilin %76.4, TMP-SMX %64.4, tobramisin %11.7, amikasin %7, sefixim %4.1, seftriakson %1.4 olarak saptanmıştır (**Tablo-1**).

**Tablo 1:** E.coli suşlarının 1992 ve 1996 yıllarında saptanan direnç oranlarının karşılaştırılması

Antibiyotik	DİRENÇ ORANI			
	1992	1996	1992	1996
	Suş sayısı	%	Suş sayısı	%
Ampisilin	105	<b>54.1</b>	253	<b>76.4*</b>
TMP-SMX	82	<b>40.8</b>	207	<b>64.4*</b>
Tobramisin	46	<b>13.5</b>	24	<b>11.7</b>
Amikasin	4	<b>1.6</b>	4	7
Sefixim	2	1.9	11	<b>4.1</b>
Seftriakson	5	2.4	4	1.4

\* p<0.001

## TARTIŞMA

Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden bu yana bir çok enfeksiyon hastalığı tedavi edilebilir hale gelmiştir. Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık etken E.coli olmasına ve E.coli'yi etkileyebilecek çok sayıda antibiyotik bulunmasına rağmen, bu enfeksiyonda kronikleşme tamamen ortadan kaldırılamamıştır. Bunun nedeni konağa ve mikroorganizmaya ait çeşitli faktörlerin yamsıra antibiyotiklere karşı gelişen dirençtir (6,12,13).

Antibiyotiklere direnç gelişmesinin nedeni, antibiyotik dozunun iyi ayarlanmaması, çeşitli enfeksiyonların tedavisinde yaygın kullanımı olabileceği gibi, duyarlılığı az olan bir bakterinin seleksiyon veya spontan mutasyonla dirençli hale gelmesi ve enterik bakterilerde çoklu dirençlilikten sorumlu R plazmidlerine de bağlı olabilir (12). Çalışmamızda üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik olarak sık tercih edilen antibiyotiklere önemli oranda direnç geliştiği gösterilmiştir.

Ülkemizde poliklinik koşullarında tedavi başlanan hastanın kültürel, ekonomik nedenler veya iletişim eksikliği sonucu kontrolden çıkma olasılığı, başlangıç tedavinin duyarlı antibiyotikler içinden seçilmesini gerektirir. Üst üriner sistem enfeksiyonlarında özellikle

5 yaşından küçük çocuklarda olabildiğince erken ve etkin antibiyotik başlanması skar riskini azaltmaktadır (12,13). Bu nedenlerle başlangıç antibiyotik için uygun seçilmesi önem kazanmaktadır.

İspanya'da 1992 yılında Beunders ve ark. yaptığı bir çalışmada; pratisyen hekimlerin %42'si alt üriner sistem enfeksiyonlarında TMP-SMX'u ilk seçilecek ilaç olarak tercih etmektedirler. Aynı grubun yaptığı araştırmada 1992 yılında 1982 yılına göre E.coli'ye direncin TMP-SMX için %14 den % 28'e, amoksisilin için ise %24'den %54'e yükseldiği görülmüştür (13).

İspanya'da E.coli direncinin ampisilin için %50, TMP-SMX için ise %27-49 arasında değiştiği bildirilmektedir (16).

İsveç Göteborg'da 1980-1984 yılları arasında yapılan çalışmada E.coli direncinin TMP-SMX için %7, ampisilin için % 11-30 dolayında olduğu bildirilmiştir (17).

1989 yılında Tappin ve ark. TMP-SMX'ye %11; Rajkumar ve ark. %7 oranında direnç geliştiğini bildirmişlerdir (18,19).

Yıldırım ve ark. üriner sistem enfeksiyonu olan çocukların %52'sinde, Baysal ve ark. %62, Aktepe ve ark. %50'nin üzerinde TMP-SMX direnci saptamışlardır (20,21,22).

Cengiz ve ark. tarafından 1994 'de yapılan bir çalışmada; E.coli'nin ampisilin'e %67, TMP-SMX'e %51.9, amikasin'e %8.5, gentamisin, tobramisine ve seftriaksona %5.7 oranında dirençli olduğunu bildirmişlerdir (9).

Arıkan ve ark. 1995 yılında yaptığı çalışmada ise, E.coli suşlarının ampisilin'e %68, ampisilin sulbaktama %53, amoksisilin klavulonik aside %68, sefuroksime %25, sefakloram %33 ve sefotaksime %1 oranında dirençli olduğu gösterilmiştir (23).

1995-1996 yılları arasında Mir ve ark. yaptığı çalışmada E.coli suşlarında TMP-SMX %44.8, sefuroksim aksetil %10.3, ampisilin-sulbaktam %20.7 oranlarında dirençli saptanmıştır (24).

Çalışmamızda E.coli suşlarının antibiyotik duyarlılık ve direnç durumu gözden geçirilmiş ve izole edilen suşlarda ampisilin ve TMP-SMX'e direnç sırası ile 1992'de %54.1 ve %40.8, 1996 yılında %76.4 ve %64.4 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak karşılaştırıldığında TMP-SMX ve ampisiline gelişen direncin 1996 yılında 1992 yılına göre anlamlı oranda arttığı hesaplanmıştır (p<0.001).

Üçüncü kuşak sefalosporinlerden olan seftiksim ve seftriakson için E.coli direnci sırası ile 1992 yılında %1.9 ve %2.4, 1996 yılında %4.1 ve %1.4, amikasin ve tobramisine ise 1992 yılında %1.6 ve %13.5, 1996 yılında ise %7 ve %11.7 olarak tespit edilmiştir (p>0.05).

Çalışmamızda saptanan bulguların, Türkiye' de yapılan diğer çalışmalarla benzer olduğu görülmektedir (**Tablo-2**). Çalışmamızda ve Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda saptanan ampisilin ve TMP-SMX direnç oranının yurtdışından bildirilen oranlardan oldukça yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Ülkemizde antibiyotiklere direnç oranının çok yüksek olması antibiyotik tedavisinde hatalı uygulamalar yapıldığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak idrar kültürlerinde üreyen E.coli'nin gerek ampisilin, gerekse TMP-SMX 'e duyarlılık oranı 1996 yılında azalırken bu iki antibiyotik dirençli E.coli' oranı artmıştır. Özellikle ampisiline direnç oranı kültürlerin 3/4'ünden fazlasında saptanmıştır.

Üriner sistem enfeksiyonlarında TMP-SMX ve ampisiline karşı gelişen direnç, her iki antibiyotik üriner sistem enfeksiyonlarında ilk seçenek olarak kullanılmaması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak günümüzde yaygın ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı ile yakından ilişkili hızlı direnç gelişimini önlemek için gelişigüzel antibiyotik kullanımından kaçınılması ve tedavide antibiyotik kullanımına uygun antibiyotik seçilmesinin gereği bir kez daha vurgulanmıştır.

**Tablo 2:** Türkiye'de üriner sistem enfeksiyonlarında saptanan E.coli direnç oranları (%)

	Ampisilin	TMP-SMX	Ampisilin-sulbaktam	Amoksisilin-klavulonik asid	Sefuroksim aksetil	Seftriakson	Amikasin	Tobramisin
Yıldırım ve ark. 1994		52						
Baysal ve ark. 1994		52						
Aktepe ve ark. 1994		50						
Cengiz ve ark. 1994	67	51.9				5.7	5.7	5.7
Arıkan ve ark. 1995	68		53	68	25			
Mir ve ark. 1996		44.8	20.7		10.3			
Ekim ve ark. 1996	76.4	64.4				14	7	11.7

#### KAYNAKLAR

1. Ayyıldız A, Balkan R, Babacan M. Erzurum yöresinde üropatojen E.Coli suşları. Mikrobiyoloji Bülteni 1989; 23: 197-202
2. Jakobson B, Berg U. Renal scarring after acute pyelonephritis. Arch Dis Child 1994; 70: 11-115
3. Sreenarasimhalah V, Alon U. Uroradiologic evaluation of children with urinary tract infection: Are both ultrasonography and renal cortical scintigraphy necessary? J Pediatr 1995 ; 127: 373-377
4. R. E.Behrman,R. M. Kleigman. Urinary tract infection.In: Nelson Text book of Pediatrics, R. E.Behrman,R. M. Kleigman (eds). Fourteenth Edition, WB Saunders Philadelphia 1992, pp 1360-1363
5. Kanwal K. Kher, Heinz E. Leichter. Urinary tract infection. In: Clinical Pediatrics Nephrology, K. K. Kher, S. P Marker (eds). International edition, Singapore 1992, pp277-323
6. Sobel J, Kaye D. Urinary tract infections.In: Principles and Practise of infection Diseases, Mandel, Douglas,Bennett (eds). Third edition, Livingstone 1990, pp 582-610
7. White R. H.R.Manegement of urinary tract infection. Arch Dis Child 1987; 62: 421-427
8. Foxman B, Zhang L, Tallman P et al. Virulance characteristic of Escherichia Coli first urinary tract infection predict risk of second infection. J Infect Dis 1995; 172: 1536-41
9. Cengiz T, Kıyan M, Dolapçı İ ve ark. Çocuk idrarlarından üretilen (0) serogrup E. coli'lerin Antibiyotik duyarlılıkları. S.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 1994;10:447-51
10. Bauer AW,Kirby WM,Sherris JC et al.Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method .Am L Clin Path 1996;45:493-494
11. National Committee for Clinical Laboratory Standartds: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (fourty international suplement) 1992. Villanova, 1992NCCLS
12. Söyletir G, Günalp A. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen E.coli'lerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ve bu enfeksiyonlarda metabolik defektli suşların rolü. Mikrobiyol Bült 1985; 19: 210-17
13. Beunders A.J. Development of antibacterial resistance :the Dutch experience..! Antimicrobial Chemotherapy 1994;33, Suppl:17-22
14. Melis K, Vadevivere J, Hoskens C et al. Involvement of the renal paranchyma in acute urinary tract infection: the contribution of 99m Tc dimercaptosuccinic acid scan. Eur J Pediatr 1992; 151: 536-539
15. Vickers D, Ahmad T, Coulthard G. Diagnosis of urinary tract infection in children :fresh urine microscopy or culture? Lancet 1991; 338: 767-70
16. Ena J, Amador C, Martinez C. et al. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant Escherichia coli.J Urol 1995; 153: 117-120
17. Jodal U, Hansson S. Urinary Tract infection.In: Holiday MA, Barrat TM, Avner BD (eds), Pediatrics Nephrology. (3 ed ed) Willams&Wilkins.Baltimore, Philadelphia,London,Sidney, Tokyo 1994, pp 950-962
18. Tappin DM, Murpy AV ,Mocan H et al.Prospective study of children with first acute symptomatic E.Coli urinary tract infection.Acta Pediatr Scand 1989; 78: 923-929
19. Rajkumar S, Saxena Y, Rajagopal V , Sierra MF. Trimethoprim in pediatric urinary infection. Child Nephrol Urol 1988-1989; 9: 77-81
20. Yıldırım Y, Dallar Y, Ekici S, Tanyer G. Çocukların akut üriner enfeksiyonlarının tedavisinde günde tek doz sefiksimin günde iki doz Trimethoprim / Sulfametaksazol ile karşılaştırılması. Ankem Derg 1995; 9: 337-350
21. Baysal B, SaniçA. Çeşitli örneklerden izole edilen gram negatif mikroorganizmaların antimikrobiklere duyarlılıkları. Ankem Derg 1991; 5: 100
22. Aktepe OC, Öncül Ö, Gözalan A , ve ark. Üriner sistemden izole edilen E.Coli suşlarının kotrimaksazole duyarlılığı.Ankem Derg 1995; 9:118
23. Arıkan S, Gür D, Hayran M,ve ark Hastane dışı enfeksiyonlara yol açan gram negatif bakterilere karşı cefamet'in in vitro etkinliği. Mikrobiol Bült 1995; 29: 14-19
24. Mir S, Dönmez O, Kabasakal C,ve ark. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında ilk tedavi seçeneği ne olmalıdır ? Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi 1997;3-4; 149-153