

## ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ: BEŞ YILLIK SONUÇLAR

### ANTIBIOTIC RESISTANCE IN URINARY TRACT INFECTIONS OF CHILDHOOD: FIVE YEARS' RESULTS

Turan GÜNDÜZ\*, Selma TOSUN\*\*, Mahmut Mete DEMİREL\*\*\*, Pelin ERTAN\*\*\*\*

\*Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Manisa

\*\*Moris Şinasi Çocuk Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Manisa

\*\*\*Moris Şinasi Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Manisa

\*\*\*\*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

#### Özet

İdrar yolu enfeksiyonu erişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda da sık karşılaşılan bir sorundur. Bazen sadece klinik tanıya dayanarak ampirik antibiyotik tedavisi gerekebilir. Bu çalışmada, çocuklardaki idrar yolu enfeksiyonları etyolojisinde yer alan mikro-organizmaların ve bunların antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ocak 1998-Aralık 2002 tarihleri arasında Moris Şinasi Çocuk Hastanesine başvuran ve klinik olarak idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulan 1361 hastanın laboratuvar kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Alınan idrar örneklerinin standart yöntemlerle ekimlerini takiben % 29.9'unda üreme olduğu tespit edilmiştir. İzole edilen bakteriler sırasıyla; 267 (%65.6) *E.coli*, 40 (%9.8) *Klebsiella* spp, 37 (%9.0) *Proteus* spp, 34 (%8.3), diğer Gram negatif bakteriler ve 30 (%7.3) Gram pozitif bakterilerdir. İzolatların Ampisilin (AMP), Amoksisilin-Klavulonat (AMC), Sefuroksim (CXM), Seftriakson (CRO), Trimetoprim-Sulfometaksazol (TMP-SXT), Gentamisin (GN) ve Amikasin (AK)'ne direnç oranları sırasıyla; % 73.7, % 37.1, % 17.7, % 0.0, % 48.8, % 14.3 ve % 0.0 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre izole edilen mikroorganizmaların ikinci kuşak sefalosporinler ve beta-laktamaza dirençli penisilinlere duyarlı oldukları bulunmuş ve çocuklardaki idrar yolu enfeksiyonunun ampirik tedavisinde ilk seçenek olabilecekleri, dirençli olgularda ise aminoglikozidlerin alternatif olabileceği düşünülmüştür. (Pamukkale Tıp Dergisi, 2008;1(2):87-90).

**Anahtar kelimeler:** İdrar yolu enfeksiyonu, çocuklar, antimikrobiyal duyarlılık

#### Abstract

Urinary tract infection (UTI) is a common problem encountered in children as well as adults. Sometimes empirical antibiotic treatment might be used depending upon the clinical diagnosis. The aim of the study was to investigate the common etiologic microorganisms causing UTI and their antimicrobial sensitivities in children. Urine samples of 1361 children who were evaluated clinically as UTI in Moris Şinasi Pediatric Hospital between January 1998 and December 2002 were investigated. Bacterial growth was noted in 29.9% of the urine samples when the sensitivities of the isolated 407 strains to antimicrobials were investigated by standard methods. The isolated bacteria were as follows: 267 (65.6%) *E. coli*, 40 (9.8%) *Klebsiella* spp, 37 (9.0%) *Proteus* spp, 34 (8.3%), other Gram negative bacteria and Gram positive bacteria 30 (7.3%). Resistance rates to Ampicillin (AMP), Amoxillin-Clavulonate (AMC), Cefuroxime (CXM), Ceftriaxone (CRO), Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SXT), Gentamicin (GN) and Amikacin (AK) were found as 73.7 %, 37.1 %, 17.7 %, 0.0 %, 48.8 %, 14.3 % and 0.0 %, respectively. Second generation cephalosporins and beta-lactamase resistant penicillins were found to be effective and they may be the drugs of first choice in the empirical treatment of childhood UTI. Amino glycosides may be an alternative in resistant cases. (Pamukkale Medical Journal,2008;1(2):87-90).

**Key words:** Urinary tract infection, children, antimicrobial susceptibility

#### Giriş

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocuklarda sık karşılaşılan bir problemdir [1, 2]. Erken tanı ve tedavi ile reflü nefropatisi ya da böbreklerde skar oluşumu gibi komplikasyonlar önlenebilir [3-5]. İYE'nin çocuk popülasyonunun %10'unu etkilediği, önemli morbidite ve mortaliteye neden olduğu bildirilmektedir [6]. Bazı çalışmalarda da belirtildiği gibi bazen kırsal kesimlerde ve idrar kültürünün yapılamayacağı durumlarda klinik tanıya dayanarak ampirik antibiyotik tedavisi

uygulanması gerekebildiği bildirilmektedir [7, 8]. Böyle durumlarda uygun antibiyotik seçiminde zorluklar yaşanabilir. Bu nedenlerden dolayı en sık İYE'ye neden olan etkenlerin belirlenebilmesi ve bunların antibiyotiklere direnç durumlarının saptanması amaçlanmıştır.

#### Gereç ve Yöntem

Ocak 1998-Aralık 2002 tarihleri arasında Moris Şinasi Çocuk Hastanesine başvuran, klinik olarak idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan, 7 gün-7

Turan GÜNDÜZ

Uncubozköy mah. Turunç Sokak No: 25/5, 45040 Manisa

Tlf : 05363398688, Fax: 02362348931

e-posta: drtgunduz@yahoo.com

yaş arası değişen yaşlardaki 1361 çocuğa ait laboratuvar kayıtları incelendi. İki yaşın altındaki çocuklardan idrar torbaları, daha büyük çocuklardan orta akım idrar örnekleri alındı. Çalışma süresince suprapubik ya da kateter idrar örneği alınmadı. Kayıtlar incelendiğinde 11 olguda tekrarlayan İYE öyküsü olduğu, tüm olguların poliklinikten geldiği ve hastane kaynaklı İYE olgusu bulunmadığı anlaşıldı. Alınan steril idrar örnekleri 0.01 ml.lik kalibre edilmiş standart öze ile % 5 koyun kanlı agar ve Eosin Metilen Blue (EMB) agar besi yerine ekildi ve 24 saat süreyle 37°C'de inkübe edildi. Alınan idrar örneklerinde ayrıca mikroskopik inceleme yapıldı. Üreyen mikroorganizmaların koloni morfolojilerine, Gram boyanma özelliklerine, biyokimyasal testlerine ve klasik mikrobiyolojik tanı yöntemlerine göre identifikasyonları yapıldı. 1361 idrar örneğinin 407'sinde (% 29.9) üreme saptanmış olup izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları tedavide sık kullanılan antimikrobiallerden Ampisilin (AMP), Amoksisilin-Klavulonat (AMC), Sefuroksim aksetil (CXM), Seftriakson (CRO), Trimetoprim-Sulfometaksazol (TMP-SXT), Gentamisin(GN) ve Amikasine (AK) duyarlılıkları NCCLS (National Committee for Clinical and Laboratory Standards) kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapıldı [9].

*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 suşları referans olarak kullanıldı. Tüm besi yerleri, antibiyotik diskleri ve referans suşlar Oxoid firmasından sağlandı.

### Bulgular

Çocukların yaş ortalaması 3.5±0.9 (yaş aralığı: 7 gün-7 yıl) olup yaş gruplarının dağılımı; 78 (%19.1) çocuk 0-2 yaş, 172 (%42.2) çocuk 2-5 yaş arası ve 157 (%38.5) çocuk 6 yaş ve üzeri idi. Çalışma grubundaki çocukların 789'u (%58) kız, 572'si (%42) erkeklerden meydana geldi.

İdrar örneklerinin 407'sinde (% 29.9) bakteri üremesi saptanmış olup izolatların % 92.7'sini Gram negatif bakteriler oluşturmaktadırlar (Tablo 1).

İzolatların genel antimikrobiyal dirençleri ve gram negatif bakteriler arasındaki dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir. En yüksek direnç % 73.7 ampisilin ve % 48.8 ile TMP-SXT'a karşı saptanmıştır.

### Tartışma

Gram negatif ya da Gram pozitif bakterilerle oluşan İYE'lerinde en sık etkenin *E.coli* ve Stafilokoklar olduğu bildirilmektedir [3, 10, 11]. Bu çalışmada da gram negatif bakterilerin en sık etken oldukları tespit edilmiştir. Bakterilerin virülans faktörleri ve konağa ait faktörler (yaş, cins, kateter kullanımı, veziko-üretoral reflü varlığı), İYE gelişmesine; uzun süreli düşük doz

antibiyotik kullanımı dirençli suşların oluşumuna, nükslere ve diğer komplikasyonlara neden olmaktadır [3, 6, 10-16].

İYE tedavisinde tek başına ampisilin kullanımı pek tercih edilmemekte olup yapılan bir çalışmada ampisilin'e yüksek direnç oranı (% 98) bildirilmiş olup, İYE tedavisinde tek ajan olarak kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir [17]. Ayrıca bu konuda araştırma yapan Yen CW ve ark [18] AMP direncini % 90.2, Cengiz N ve ark. [19] AMP direncini % 78.8, Sezgin B ve ark. [20] AMP direncini % 77.7 olarak bildirmişlerdir. Bu taramada izole edilen etkenlerin AMP' e olan direnç oranlarının %66.9-%95.0 arasında değiştiği saptanmış olup İYE olgularının sağaltımında ilk seçenek olarak kullanılmasının uygun olmadığını göstermektedir.

Komplike olmayan İYE tedavisinde sıklıkla ilk seçenek olarak tercih edilen ve kullanılan TMP-SXT'ye giderek artan oranlarda direnç bildirilmektedir [17, 21]. Ülkemizde çocukluk çağı İYE etkenlerinin ve TMP-SXT direncinin araştırıldığı çalışmalarda, en sık etkenin *E.coli* olduğu ve TMP-SXT direncinin %51-69 arasında değiştiği bildirilmektedir [19, 20, 22, 23]. Lebessi ve ark [24] çocuklardan izole edilen idrar yolu patojenlerinin CXM, AMC, AK ve TMP-SXT 'ye duyarlı olduklarını ve Gram (-) patojenler için TMP-SXT duyarlılığının %60 olduğu bildirilmektedir. Başka bir çalışmada Barisic ve ark. [25] 357 *E.coli* suşunda direnç oranlarını sırayla; AMP %44, AMC %4, GN %5, CXM %3 ve TMP-SXT %17 olduğu bildirilmektedir. Değişik çalışmalarda İYE'lu hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarında TMP-SXT direncinin giderek arttığı bildirilmektedir [26, 27]. Ayrıca Gebrief ve ark. [28] 1992'de % 49 olan TMP-SXT direncinin, 1998'de %64'e yükseldiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada *E.coli* suşlarında TMP-SXT direnci %47.3, *Klebsiella* spp. suşlarında TMP-SXT direnci %47.5, *Proteus* spp. suşlarında TMP-SXT direnci %70.2 olarak saptanmıştır. Bu direnç oranları İYE olgularının ampirik tedavisinde sıklıkla tercih edilen TMP-SXT'nin antibiyogram yapılmaksızın kullanılmasının uygun olmayacağını göstermektedir.

Bu konuyla ilişkili olan çalışmalar irdelendiğinde İYE'nu etkenlerinin kültürü sonucu uygulanan antibiyotik duyarlılık testlerine göre aminoglikozitlerin en etkili antibiyotikler olduğu bildirilmektedir [17, 29]. Bir çok çalışmada izole edilen mikroorganizmaların aminoglikozitlere duyarlı olduğu saptanmıştır. Değişik çalışmalarda amikasin direncinin % 0-8 arasında değiştiği bildirilmektedir [21, 22, 30]. Bu çalışmada aminoglikozitlere direnç oranları GN için *E.coli* suşlarında % 11.3, *Klebsiella* spp. suşlarında % 20.0, *Proteus* spp. suşlarında % 18.9 olarak tesbit edilmiş olup tüm izolatların amikasine duyarlı oldukları tespit edilmiştir.

Çocukluk çağı İYE'nun ampirik tedavisinde kullanım kolaylığı nedeniyle oral prepratlar, özellikle 2. kuşak sefalosporinler ve beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörleri içeren penisilinler kullanılmaktadır [30]. Bu grup antibiyotiklere direnç çok yüksek olmadığı için hala yaygın olarak kullanıldığı bildirilmektedir [11,31]. Yapılan bir çalışmada 2.kuşak sefalosporinlerden olan CXM'e direnç % 21.6 olarak bildirilmiştir [20]. Bu çalışmada CXM direnci *E.coli* şuşlarında % 10.2, *Klebsiella* spp. şuşlarında % 40.0, *Proteus* spp. şuşlarında % 46.0 olarak saptanmış olup özellikle *E.coli*'ye bağlı gelişen İYE tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilebilir. Bu çalışma izole edilen şuşların tümünün seftriakson'a duyarlı oldukları tespit edilmiştir.

Değişik çalışmalarda İYE tedavisinde kullanılan diğer bir anti-bakteriyel olan beta laktamaz'a

dirençli penisilin grubu antibiyotiklerden olan ampisilin-sulbaktama direncin % 35-54 arasında değiştiği bildirilmektedir [17,32]. Bu çalışmada AMC direnci *E.coli* şuşlarında % 27.0, *Klebsiella* spp. şuşlarında % 57.5, *Proteus* spp. şuşlarında % 43.2 olarak saptanmış olup İYE tedavisinde kullanılmadan önce antibiyotik duyarlılık testi mutlaka yapılmalıdır.

Sayıda az olan Gram pozitif bakteriler ve yatan hastalardan izole edilen mikroorganizma sayısı çok az olduğu için değerlendirme kapsamına alınmamışlardır.

Sonuç olarak, ikinci kuşak sefalosporinler ve beta-laktamaza dirençli penisilinler etkili bulunmuş ve idrar kültürünün yapılamayacağı durumlarda çocuklarda İYE'nin ampirik tedavisinde ilk seçenek olabilecekleri düşünülmüştür. Dirençli olgularda alternatif olarak aminoglikozidler kullanılabilirler.

**Tablo 1.** İzole edilen mikroorganizmaların dağılımı (n: 407)

	Gram negatif bakteriler				Gram pozitif bakteriler		
	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Proteus</i> spp.	*Diğer Gram negatif bakteriler	<i>Enterococcus</i> spp.	KNS	<i>S.aureus</i>
N	266	40	37	34	9	14	7
%	65.5	9.8	9.0	8.4	2.2	3.4	1.7

**\*Diğer Gram negatif bakteriler**

<i>Enterobacter</i> spp.	11 (% 2.7)
<i>Hafnia alvei</i>	7(% 1.7)
<i>Edwardsiella</i> spp.	3 (% 0.7)
<i>Serratia</i> spp.	2 (% 0.5)
<i>Pseudomonas</i> spp.	10 (% 2.4)
<i>Alcaligenes</i> spp.	1(% 0.2)

**Tablo 2.** Gram negatif bakterilerin antibiyotiklere olan direnç durumları.

	<i>E.coli</i>		<i>Klebsiella</i> spp.		<i>Proteus</i> spp.		*Diğer Gram Negatif Bakteriler		Genel Direnç	
	n:266	%	n:40	%	n:37	%	n:34	%	n:377	%
Ampisilin	178	66.9	38	95.0	30	81.0	32	94.1	278	73.7
AMC	72	27.0	23	57.5	16	43.2	29	85.2	140	37.1
Sefuroksim	27	10.2	16	40.0	17	46.0	7	20.5	67	17.7
Seftriakson	0		0		0		0		0	
TMP-SXT	126	47.3	19	47.5	26	70.2	13	38.2	184	48.8
Gentamisin	30	11.3	8	2.0	7	18.9	7	20.5	54	14.3
Amikasin	0		0		0		0		0	

AMC: Amoksilin-Klavulanat, TMP-SXT: Trimetoprim-Sulfometoksazol

\**Hafnia alvei*, *Enterobacter* spp., *Edwardsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Alcaligenes* spp.

## Kaynaklar

1. Ünal S. Urinary tract infections. J Drug Treat 1995; 8: 3-12.
2. Ey JL, Aldous MB, Duncan B, Williams RL. Office laboratory procedures, office economics, patient and parent education, and urinary tract infection. Curr Opin Pediatr 1995; 7:741-54.
3. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Newyork. Churchill Livingstone, 2000: 773-805.
4. Imam A, Roberts R, Verrier Jones R. Chronic renal failure in children in Wales: a prospective

- epidemiological study 1994-1997. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: C182.
5. Esbjörner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children a report from Sweden 1986-1994. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 438-42.
  6. Craig JC. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 309-13.
  7. Palton JP, Nash DB, Atrrutyn E. Urinary tract infection. *Med Clin North Am* 1991; 75: 495-512.
  8. Bachefer CD, Berns, Tejn JM. Urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1997; 61: 719-30.
  9. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standarts for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. NCCLS Document, sixth edition: Wayne Pa, Approved Standard M2-A5.(M100-S7), 2002.
  10. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD001534.
  11. O'Donnell J, Gelone S, Abrutyn E. Selecting drug regimens for urinary tract infection: current recommendations. *Infect Med* 2002; 19: 14-22.
  12. Bonadio M, Meini M, Spitaleri P, Gigli C. Current microbiological and clinical aspects of urinary tract infections. *Eur Urol* 2001; 40: 439-45.
  13. Panaretto K, Craig J, Knight J, Howman-Giles R, Sureshkumar P, Roy L. Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 454-9.
  14. Hellerstein S. UTI in children: why they occur and how to prevent them. *Am Fam Physician* 1998; 57: 10.
  15. Özenci VM, Kırdar S, Yüce A, Yuluğ N. Üriner sistem enfeksiyonlulardan izole edilen E.coli suşlarında 3. kuşak sefalosporinlere duyarlılığı ve beta-laktamaz etkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1994; 28: 338-43.
  16. Ozkan M, Aksoy AM, Karaaslan A. Üriner enfeksiyon etkenlerinden izole edilen E coli suşlarının değişik antibiyotiklere invitro duyarlılığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1993; 23: 142-4.
  17. Vu-Thien H. Antibiotic sensitivity to isolated bacteria in pediatric urinary tract infections. *Arch Pediatr* 1998; 5 (Suppl 3): 266 -8.
  18. Yen CW, Chen DH. Urinary tract infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32:199-205.
  19. Cengiz N, Barlas N, Anarat R, Anarat A. Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonlarında değişen antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. 2. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 26-29 Ekim 2001, Adana, s.162.
  20. Sezgin B, Yiğit Ö, Özgürhan G, Aksoy M, Cambaz N, Beycan İ. Çocuklarda idrar Yolu Enfeksiyonlarından sorumlu Mikroorganizmalar ve antibiyotik direnci. 2. Ulusal çocuk hastalıkları kongresi 26-29 Ekim 2001, Adana, p.162.
  21. Kaya D, Öksüz Ş, Kaya E. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan E coli suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *A.İ.B.Ü.Düzce Tıp Fak Derg* 2000; 1: 43-6.
  22. Özkütük A, Esen N, Yapar N, Şengönül A, Yuluğ N. İdrar Kültürlerinden İzole Edilen E.coli ve K.pneumoniae suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Derg* 2001; 15: 41-3.
  23. Tekerekoğlu MS, Durmaz B, Sönmez E, Köroğlu m, Şahin K. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç durumu. *İnfeksi Derg* 1998; 12: 375-9.
  24. Lebessi E, Bozavouloglou E, Lonnidou S, Mastora S, Dodr A, Foustoukou M, Urinary pathogens and their susceptibilities to antimicrobial agents in children. 10<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Stockholm, Sweden, 2000, p.55.
  25. Barisic, Babic-Erceg A, Borzic E,et al. In vitro susceptibility to antibiotics of E. coli isolates in community acquired urinary tract infections. 10<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Stockholm, Sweden, 2000, p.97.
  26. Şenbil O, Kural D. Üriner sistem enfeksiyonlu çocukların idrar kültürlerinde izole edilen bakteriler ve değişik antibiyotiklere olan duyarlılıkları. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 2000, p.410.
  27. Beunders AJ. Development of antibacterial resistance: the Dutch experience. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33 (Suppl.): 17-22.
  28. Gebrief TM, Ben-Hamida T, Aboshkiwa M. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing urinary tract infections in children\* 10<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Stockholm, Sweden, 2000, p.216.
  29. Craig JC, Inwig LM, Knight JF, Sureshkumar P, Roy LP. Symptomatic urinary tract infection in preschool Australian children. *J Paediatr Child Health* 1998; 34:154-9.
  30. Tosun SY, Demirel MM, Ertan P, Aksu S. Çocuklara ait idrar örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. *Türkiye Klin Pediatr Derg* 2004; 13: 59-62.
  31. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328-34.
  32. Samsygina GA, Dudina TA, Kornushin MA, Ovechkina NV. The structure and antibiotic sensitivity of the causative agents of community-acquired infectious diseases of bacterial origin in children. *Antibiot Khimioter* 2000; 45: 15-9.