

Çocuklarda idrar örneklerinden saptanan toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve 2013 yılı antibiyotik dirençleri

Distribution of community-acquired gram negative microorganisms detected in urine samples of pediatric patients and antibiotic resistance patterns at 2013

Seçil Conkar¹, Safinaz Demirkaya²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Diyarbakır bölgesinde polikliniğe başvuran hastaların idrar örneklerinden elde edilen toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik dirençlerini belirlemek. İdrar örneklerindeki geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten gram negatif suşlarının oranını saptamak ve geniş spektrumlu beta-laktamaz pozitif suşların çeşitli antibiyotiklere dirençlerini araştırarak ampirik tedavide kullanılabilecek antibiyotikleri belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntemler: 1 Ocak 2013–31 Aralık 2013 tarihleri arasında hastanemizin çocuk polikliniğine başvuran hastalar alındı. Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 1167 idrar yolu örneği değerlendirildi. İdrar kültürlerinden izole edilen gram negatif suşlarının tanımlanması ve antimikrobik duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Biomerium Vitek-2 compact sistemle yapıldı.

Bulgular: Çalışma süresince 1167 idrar örneğinden 959 *E.coli* ve 182 *Klebsiella* spp. 26'sında diğer mikroorganizmalar izole edildi. *E.coli* suşlarının 445'inde (%46,4), *Klebsiella* spp. suşlarının 72'inde (%39,5) geniş spektrumlu beta-laktamaz üretimi saptanmıştır. Geniş spektrumlu beta-laktamaz-pozitif *E.coli* suşlarında amikasin direnci ise %9,4 iken GSBL-pozitif *Klebsiella* spp. suşlarında amikasin direnci %11 olarak belirlendi.

Sonuç: İdrar yolu enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmaların bir çoğunda antibiyotiklere karşı artan oranlarda direnç geliştiği görülmektedir. İdrar yolu enfeksiyon etkenlerinin antibiyotik direnç oranları merkezlere göre farklılıklar göstermesi nedeniyle hastanemiz için bu çalışmanın önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik direnci, çocuk, toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: This study aims to determine the antibiotic susceptibility and distribution of community-acquired microorganisms obtained from urine samples of patients admitted to our clinic in Diyarbakır, and also detect the ratio of extended spectrum beta-lactamase producing *E.coli* and *Klebsiella* strains in urine samples, and identify the antibiotics that can be used for the empiric treatment by investigating the susceptibility of extended spectrum beta-lactamase positive strains.

Methods: Patients admitted to the pediatric polyclinic of our hospital between the dates 1 January-31 December were included in the study. 1167 urine samples sent to Microbiology Laboratory were examined. *E.coli* and *Klebsiella* spp. strains isolated from the urine cultures were identified with traditional methods and the Biomerium Vitek-2 compact system. Antibiotic susceptibility tests were performed in accordance with the recommendations of Clinical and Laboratory Standards Institute using Biomerium Vitek-2 compact system.

Results: 959 *E.coli* from 1167 urine samples and other microorganisms from 26 of 182 *Klebsiella* spp. were isolated. Extended spectrum beta-lactamase production was detected in 445 (46.4%) of *E.coli* strains and in 72 (39.5%) of *Klebsiella* spp. strains. Amicasin resistance was determined as 9.4% in Extended spectrum beta-lactamase positive *E.coli* strains, while amicasin resistance was detected as 11% in Extended spectrum beta-lactamase positive *Klebsiella* spp. strains.

Conclusion: Resistance development against the antibiotics has been increasingly observed in most of the microorganisms that cause urinary tract infection. We are in the opinion that this study is important for our hospital, as urinary tract infection factors vary according to centers.

Key words: Antibiotic resistance, community acquired urinary tract infection, child

¹ Diyarbakır Çocuk Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

² Diyarbakır Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji Kliniği Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Seçil Conkar,

Diyarbakır Çocuk Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye Email: secilcankar@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received: 08.02.2015, Kabul Tarihi / Accepted: 16.04.2015

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2015, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Çocukluk çağında sık karşılaşılan hastalıklardan birisi de idrar yolu enfeksiyonudur. On dokuz yaş altındaki çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) sıklığı %7,8'dir [1]. Polikliniğe gelen çocukların %0,7'sini ve acil servise başvuruların %5-14'ünü İYE oluşturur [1]. Altı yaşından küçük kızlarda %7 ve erkeklerde %2 sıklıkla İYE bulunur. En sık süt çocuğu ve geç ergenlik dönemlerinde görülür [1,2]. Hastaların yaklaşık üçte birinde enfeksiyondan sonraki iki yıl içinde ikincil enfeksiyon gelişebilir [3].

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren kız hastalarda, %59'a varan oranda veziköüretal reflüye (VUR) rastlanabilir [4]. Tekrarlayan İYE'ye bağlı gelişebilecek parankimal böbrek hasarı, ileride böbrek işlev bozukluklarına ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklara neden olabilir [5]. Oluşabilecek komplikasyonların önüne geçebilmek ancak uygulanacak doğru antimikrobiyal tedavi politikasıyla mümkün olacaktır. Günümüzde İYE tedavisinde kullanılan antimikrobiyallere karşı direnç gelişimi tedavide başarısızlığa yol açabilir. Genişlemiş, spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten mikroorganizmaların direnç spektrumunun geniş olması bu enfeksiyonların tedavisindeki seçenek sayısını azalmaktadır. Dirençli fenotipte mikroorganizmaların sayısı artmaktadır. Bu nedenle her bölge için direnç oranları yıllara göre düzenli olarak değerlendirilip, uygun antibiyotik kullanım politikaları geliştirilmelidir. Enterobacteriaceae üyelerinden özellikle *Klebsiella* türlerinde 1980'li yılların başlarından beri saptanan GSBL üretimi, gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin en önemli mekanizmasıdır [6,7]. Bir bölge ya da merkezde GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının oranının bilinmesi ampirik tedavide antibiyotik seçimi için yol göstericidir. GSBL üreten *Klebsiella* türleri genelde nazokomiyal enfeksiyonlardan izole edilirken, *E.coli* daha sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda görülmektedir

Bu çalışmada, Diyarbakır bölgesinde polikliniğimize başvuran hastaların idrar örneklerinden elde edilen toplum kaynaklı mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik dirençlerini belirlemek. İdrar örneklerindeki GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının oranını saptamak ve GSBL pozitif ve negatif suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını

araştırarak ampirik tedavide kullanılacak antibiyotikleri belirlemek amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

1 Ocak 2013–31 Aralık 2013 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinden gönderilen idrar örneklerinden kültür-antibiyoqram sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiş, idrar kültüründe üreme olan toplam 1167 idrar örneği çalışmaya alınmıştır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar çalışma dışı bırakılmıştır. İdrar örnekleri, idrar kontrolü olan hastalardan standart temizlik sonrası orta akım idrarından; idrar kontrolü olmayan çocuklarda ise standart temizlik sonrası steril idrar torbalarından alındı. Gönderilen örnekler %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen blue (EMB) agara kantitatif ekim yöntemi ile ekilerek 35 ±2°C'de 18-24 saat aerob koşullarda inkübe edildi. Tek tip üreme olan ve koloni sayısı 105 CFU/ml olan kültürler işleme alındı. Mikroorganizmaların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) tespiti, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda, VITEK 2 Compact (bioMerieux-Fransa) sistemi ile yapıldı. Antimikrobiyal duyarlılık sonuçları duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak üç grupta rapor edildi. Veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikte devamlı değişkenler ortalama ± standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise yüzde (%) değerlerle ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 1167 idrar kültürünün 959 (%82.1)'unda *E.coli*, 182 (%15.5)'sinde *Klebsiella* türleri, 26'sında diğer mikroorganizmalar izole edilmiştir. *E.coli* suşlarının 445'inde (%46,4), *Klebsiella* spp. suşlarının 72'inde (%39,5) GSBL üretimi saptanmıştır. *E.coli*'de GSBL üretme oranı %46,4, *Klebsiella*'da %39,5 olarak saptanmıştır. GSBL-pozitif *E.coli* suşlarında imipenem direnci %6,2, amikasin direnci ise %9,4 olarak bulunmuştur. GSBL-pozitif *Klebsiella* spp. suşlarında ise karbapenemlere direnç saptanmazken, amikasin direnci %11'dir. Piperasilin-tazobaktam direnç oranı ise GSBL-pozitif *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında sırasıyla %20 ve %50 olarak belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. GSBL-pozitif *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşları için antibiyotik direnç oranlarının dağılımı

	<i>Escherichia coli</i> (n=959)		<i>Klebsiella</i> spp., (n=182)	
	GSBL (+) (n=445)	GSBL (+) (n=72)	GSBL (+) (n=72)	GSBL (+) (n=72)
	n	%	n	%
Amikasin	42	9,4	8	11
İmipenem	28	6,2	0	0
Siprofloksasin	200	44,9	4	5,5
Gentamisin	46	10,3	3	4,1
Seftriakson	445	100	72	100
Sefotaksim	445	100	72	100
Sefoksitin	445	100	72	100
Sefuroksim	445	100	72	100
Sefazolin	445	100	72	100
TZP	93	20,8	36	50
AMC	418	93,9	42	58,3
SXT	431	96,8	56	77,7

TZP: Piperasilin-tazobaktam, AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklere direncin artması, bunun yansısı bu enfeksiyonlardan sorumlu mikroorganizmaların GSBL üretmesi, tedavide zorluklara yol açmış ve tedavide yeni seçenekleri gündeme getirmiştir. Uygun antibiyotik seçimine karar verebilmek için bölgesel antibiyotik direnç durumlarının bilinmesi daha da önemli hale gelmiştir [8,9].

GSBL enzimlerinin son yıllardaki hızlı artışı bu enzimleri taşıyan bakteriler tarafından oluşan enfeksiyonların tedavisinde güçlükler neden olmaktadır. Bu nedenle bakterilerin beta-laktamaz üretimlerinin araştırılması ve antibiyotik direnç durumlarının izlenmesi tedavi başarısını artıracaktır. GSBL en sık *E.coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında bulunmaktadır ve bu mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler oldukça kısıtlıdır [10,11]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hem toplum hem de hastane kaynaklı GSBL pozitif izolatların arttığı görülmektedir [12].

GSBL varlığı ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda, çalışmamızda olduğu gibi çift disk sinerji yöntemiyle araştırılmıştır. Bu yöntemle Göker ve arkadaşları üriner sistemden izole ettikleri *E.coli*

ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL pozitifliğini sırasıyla %21 ve %39 olarak bulmuşlardır [13]. Kart Yaşar ve ark.[14] aynı yöntemle idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL pozitifliğini %25 olarak bildirmişlerdir. Bayram ve ark [15] çalışmasında *E.coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı otomatize sistemle buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiş olup %29,9'dur. Uyanık ve ark. [16] idrar kültürlerinden izole ettikleri 139 *E.coli* suşunun GSBL üretimini kombine disk yöntemiyle araştırmışlar, 36'sında (%26) GSBL pozitifliği bildirmişlerdir. Demiraslan ve ark [10] çalışmasında GSBL pozitifliği minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) duyarlılık farkları esas alınarak Vitek 2 otomatize sistemiyle saptanmış ve çift disk sinerji yöntemiyle kontrol edilmiş olup, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında sırasıyla %35,4 ve %35,5 olarak saptanmıştır. Güdücüoğlu ve ark'nın [17] çalışmasında GSBL direnç mekanizması, otomatize sistemle buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmış, çeşitli klinik örneklerden izole edilen hastane ve toplum kaynaklı *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL pozitifliği sırasıyla %29 ve %49 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise Vitek 2 otomatize sistemiyle *E.coli* suşlarının %46,4 ve *Klebsiella* spp. suşlarının %39,5'i GSBL pozitif olarak saptanmış olup, yöntemler arasında farklılıklar olsa da, bu oranların ülkemizde yapılan çalışmalarda elde edilen oranlarla yüksek olduğu gözlenmiştir.

Farklı ülkelerde GSBL üreten suşlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada, GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı enfeksiyon sıklığında ve antibiyotik direncinde yıllar içinde artış gösterdiği gösterilmiştir [18]. Çeşitli yöntemlerle (çift disk sinerji, E-test, otomatize ve moleküler sistemler vb.) yapılan çok merkezli çalışmalarda ülke ve bölgelere göre GSBL üreten bakterilerin oranının %1-74 arasında değiştiği bildirilmektedir [19].

Son zamanlarda özellikle toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL üretimi dramatik şekilde artmaktadır [20]. GSBL pozitifliği ve direnç gelişiminin çocuklarda sık görülmesi, idrar yolu enfeksiyonlarının tekrarlama oranının çocuklarda fazla olması ve çocuklara gereksiz yere geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesine bağlı olabilir.

Karbapenemler, günümüzde bilinen en geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip antibiyotiklerdendir. İmipenem ve meropenem, GSBL pozitif, Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Duman ve ark [21] polikliniklerden gönderilen çeşitli örneklerden izole ettikleri *E.coli* suşlarında imipeneme karşı dirence rastlamamış. Çalışmamızda GSBL-pozitif *Klebsiella* spp. suşlarında karbapenemlere direnç saptanmazken, GSBL-pozitif *E.coli* suşlarında imipenem direnci %6.2'dir. Bu oran, Deveci ve ark. [7] çalışmasında bulunan orandan düşük olmakla birlikte ülkemizde yapılan çalışmalarda saptanan oranlardan yüksektir. Çalışmamızda amikasin için direnç oranları GSBL pozitif *E.coli* %9.4 olarak saptanmıştır. GSBL-pozitif *Klebsiella* spp. suşlarında amikasin direnci %11 iken, Ülkemizde yapılan birçok çalışmada bu çalışmada olduğu gibi, GSBL salgılayan bakterilerde karbapenem dışında en etkili antibiyotığın amikasin olduğu saptanmış olup çalışmamızda bulunan amikasin direnç oranı da bildirilen çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Bu durum amikasinin GSBL pozitif olduğu bilinen patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda uygun bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında piperasilin-tazobaktam %20-70 arasında seyreden direnç oranları bildirilmiştir [7,12,17,19]. Çalışmamızda izole edilen suşlardaki piperasilin-tazobaktam direnci bildirilen çalışmalardan benzer bulunmuş olsa da bu antibiyotığın antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre kullanılmasının daha uygun olacağı kanısına varılmıştır. 2006 yılında Diyarbakır'da yapılan benzer bir çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da *E.coli* suşlarında en yüksek direnç oranları ampisilin ve amoksisilin- klavunat'a karşı saptanmıştır [22].

Son yıllarda ülkemizde ve dünyada üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkta azalma görülmektedir.

Sonuç olarak, üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında saptanan direnç oranlarının dikkate alınması gerektiği görülmektedir. Bu enfeksiyonların tedavisi kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlarına dayanılarak yapılmalı, her hastanenin çeşitli kliniklerinde antibiyotik direnç oranları periyodik olarak

belirlenmeli, takip edilmeli ve ampirik tedavi seçiminde bu veriden yararlanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. Acta Paediatr 1998;87:549-552.
2. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2008;27:302-308.
3. Lamcorbe J. Urinary tract infection in children. BMJ 1999;319:1173-1175.
4. Zaki M, Mutari GA, Badawi M, Ramadan D, Al deen Hanafy. E.Vesicoureteric reflux in Kuwaiti children with first febrile urinary tractinfection. Pediatr Nephrol 2003;18:898-901.
5. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiologyof chronic renal failure in Turkish children. Pediatr Nephrol 1995;9:549-552.
6. Paterson DI, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005;18:657-686.
7. Deveci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen genişlemiş spektrumlu beta laktamaz sıklığı ve antinbiyotik direnci. J Clin Exp Invest 2010;1:182-186.
8. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. Urinary Tract Infection Study Group: Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J Antimicrob Chemother 2005;56:914-918.
9. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO•SENS study revisited. Int J Antimicrob Agents 2012;39:45-51.
10. Demiraslan H, Demir NA, Kölgeliler S. Adıyaman'da Enterobacteriaceae ailesindeki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranı ve antibiyotik duyarlılıkları. Flora 2010;15:112-117.
11. Karaoğlan İ, Zer Y, Namıdur M. GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tigesiklinin in vitro etkinliği. ANKEM Derg 2008;22:69-71.
12. Yılmaz N, Ağuş N, Köse Ş, et al. Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2009;39:80-84.
13. Göker G, Kaya I, Aydın D, et. al. Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve Enterokok cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması. ANKEM Derg 2007;21:219-222.
14. Kart Yaşar K, Pehlivanoglu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği. ANKEM Derg 2011;25:12-16.
15. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin ve di-

- ğer antimikrobiyallere duyarlılık paterni. ANKEM Derg 2011;25:232-236.
16. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. ANKEM Derg 2009;23:172-176.
 17. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, et al. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. ANKEM Derg 2007;21:155-160.
 18. Calbo E, Romani V, Xercavins M, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. J Antimicrob Chemother 2006;57:780-783.
 19. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A. İdrarda üreyen *Escherichia coli*'lerin geniş spektrumlu beta laktamazlar yönünden irdelenmesi. İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2006;13:249-252.
 20. Çiçek AÇ, Köksal ZŞ, Ertürk A, et al. Rize 82. yıl devlet hastanesi'nde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antimikrobiklere direnç oranları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011;41:149-154.
 21. Duman Y, Güçlüer N, Serindağ A, et al. *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı. Fırat Tıp Derg 2010;15:197-200.
 22. Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuvarımızda İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotiklere Direnci. Dicle Tıp Dergisi 2008;3:234-239.