

ÇOCUKLARDA TOPLUM KAYNAKLI ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYON ETKENLERİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Yrd. Doç. Dr. Haluk Erdoğan, Prof. Dr. Hande Arslan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada çocukluk çağı üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) etkenleri ve antibiyotiğe duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışma Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezinde Ekim 2003 ile Aralık 2004 tarihleri arasında yapılmıştır. Toplum kaynaklı ÜSİ öntanısıyla mikrobiyoloji laboratuvarına başvuran 3 aylık ve 15 yaş aralığındaki hastaların orta akım veya idrar torbasına alınan idrar örnekleri %5 koyun kanlı agara ve Eosin-Methylene Blue agara 0,01 mL kalibreli öze ile ekilmiştir. Piyürisü ve idrar kültüründe $\geq 10^5$ cfu/ml bakteri üremesi olan hastalardan idrarda yanma veya sık idrara gitme veya ateşi olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Tekrarlayan ÜSİ çalışma dışı bırakılmıştır. İzole edilen mikroorganizmaların identifikasyonu konvansiyonel metodlarla yapılmış ve antibiyotik duyarlılığı Clinical and Laboratory Standards Institute kriterlerine göre disk difüzyon metodu ile çalışılmıştır. Kalite kontrolünde Escherichia coli ATCC 25922 suşu kullanılmıştır.

Bulgular: Toplam 51 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların %94'ü kız çocuğu olup %49'u 6 yaş ve altında bulunmuştur. *E. coli* (%90) en sık saptanan etken patojendir.

E. coli suşlarında antibiyotik direnç oranları ampisilin %71,7, trimetoprim-sulfametoksazol %54,3, amoksisilin-klavulanik asit %43,5, sefazolin %21,7, sefuroksim %15,2, nitrofurantoin %6,5, seftriakson %4,3, sefiksim %4,3, gentamisin %4,3, amikasin %2,2 ve siprofloksasin %2,2 olarak saptanmıştır.

Sonuç: En sık saptanan patojen etken *E. coli*'dir ve çocukluk çağı toplum kaynaklı ÜSİ tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı yüksek direnç oranlarına sahiptir. Düşük direnç oranları nedeniyle 2. ve 3. kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler ve nitrofurantoin empirik tedavide kullanılabilir antibiyotiklerdir.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem infeksiyonu, çocuk, Escherichia coli, antibiyotik direnci, empirik tedavi. Nobel Med 2011; 7(2): 15-18

AETIOLOGY AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF COMMUNITY-ACQUIRED URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDHOOD.

Objective: In this study, it was aimed to determine the aetiology and antimicrobial resistance of community-acquired urinary tract infections (UTIs) in childhood.

Material and Method: This study was performed at the Baskent University Alanya Hospital. Patients between 3 months and 15 years of age with community-acquired UTI were included in the study from October 2003 to December 2004. Midstream urine samples or bag urine samples obtained from patients were inoculated on 5% blood agar and Eosin-Methylene Blue agar plates with 0.01 mL calibrated loops by semi-quantitative technique. Patients who had $\geq 10^5$ cfu/ml bacteria and pyuria with any of following symptoms: dysuria, pollakuria, fever were included in the study. Recurrence UTI was the exclusion criteria. The isolated bacteria were identified by conventional methods. Antimicrobial susceptibility was performed by a disc diffusion method, according to the Clinical and Laboratory Standards Institute criteria.

Quality was assured by testing *Escherichia coli* ATCC 25922.

Results: A total of 51 patients were admitted in our study. Forty-nine percent of patients were 6 year old or younger and 94% were female. The most common pathogen was *E. coli* (90%). Antibiotic resistance rates for *E. coli* were as follows; Ampicillin 71.7%, trimethoprim/sulfamethoxazole 54.3%, amoxicilline/clavulanate 43.5%, cefazolin 21.7%, cefuroxime 15.2%, nitrofurantoin 6.5%, ceftriaxone 4.3%, cefixime 4.3%, gentamicin %4.3, amikacin 2.2%, ciprofloxacin 2.2%.

Conclusion: *E. coli*, the most common pathogen, had a high rate of resistance to most of the drugs commonly recommended for community-acquired UTI treatment in childhood. Due to low resistance rates, second and third generation cephalosporins, aminoglycosides and nitrofurantoin seem to be appropriate for empirical therapy.

Key Words: Urinary tract infection, children, *Escherichia coli*, antimicrobial resistance, empirical treatment *Nobel Med* 2011; 7(2): 15-18

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ), üriner sistemde bakteri üremesidir ve çocukluk çağında en sık saptanan bakteriyel infeksiyonlarından biridir. Antibiyotik tedavisi ile günümüzde mortalite oranları çok düşüktür fakat ciddi morbiditeye neden olur. Küçük çocuklarda sistit ve pyelonefrit ayrımını klinik bulgularla yapmak zordur. Tedavisiz bırakılan pyelonefrit parankim kaybı ile sonuçlanan renal skara neden olabilir ve bu risk 2 yaşın altındaki çocuklarda daha yüksektir.¹ Renal skar uzun dönemde hipertansiyona, renal fonksiyonların azalmasına, proteinüriye ve böbrek yetersizliğine neden olur. Ülkemizde böbrek yetersizliği yapan nedenler içerisinde reflü nefropatisi ve pyelonefrit ilk sıralarda yer almaktadır. Tekrarlayan febril ÜSİ ve akut infeksiyon tedavisinde gecikme renal skar gelişmesi ile ilişkilidir. Erken başlanan uygun antibiyotik tedavi ile pyelonefritik skar önlenmektedir.^{1,2} Artan antibiyotik direnci günümüzün en önemli problemlerinden biridir ve klinisyenler empirik antibiyotik seçiminde zorlanmaktadır. Bu çalışmada toplum kaynaklı çocukluk çağı ÜSİ etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları irdelenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Çalışma 100 yatak kapasiteli Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezinde Ekim

2003 ile Aralık 2004 tarihleri arasında yapılmıştır. Toplum kaynaklı ÜSİ ön tanısı ile mikrobiyoloji laboratuvarına idrar kültürü istemi ile başvuran 3 ay ile 15 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiştir. Tuvalet eğitimi olan çocuklardan alınan orta akım idrar örnekleri ve tuvalet alışkanlığı olmayan çocuklardan idrar torbasına toplanan idrar örnekleri %5 koyun kanlı agara ve Eosin-Methylene Blue (EMB) agara 0,01 mL kalibreli öze ile ekilmiştir. İdrar örnekleri santrifüj edilmeden mikroskop altında Thoma lamında incelenmiş ve >10 lökosit/mm³ olan örnekler piyüri olarak değerlendirilmiştir. Önceden hazırlanan formlar (yaş, cinsiyet, yakınması, yakınma süresi, son 1 yılda ÜSİ geçirme öyküsü, son 3 ayda antibiyotik kullanma öyküsü, son 6 ay içinde hastaneye yatış öyküsü, alta yatan hastalığı veya durumu) hasta ve/veya hasta yakınları ile yüz yüze görüşülerek doldurulmuştur. İdrarda yanma veya sık idrara gitme veya yüksek ateşi olan hastalarda piyüri ve idrar kültüründe $\geq 10^5$ cfu/ml bakteri üremesi olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tekrarlayan ÜSİ, son 6 ay içinde hastaneye yatış öyküsü ve alta yatan böbrek hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. İzole edilen mikroorganizmaların identifikasyonu konvansiyonel metodlarla yapılmış ve antibiyotik duyarlılığı Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre disk difüzyon metodu ile çalışılmıştır.³ Kalite kontrolünde *Escherichia coli* ATCC 25922 suşu kullanılmıştır. →

BULGULAR

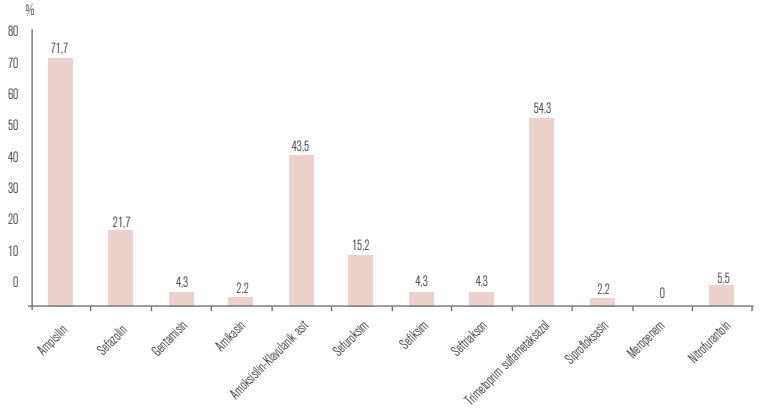
Çalışma süresince toplam 66 idrar örneğinin kültüründe $\geq 10^5$ cfu/ml bakteri üremesi saptanmış olup çalışmaya katılmak istemeyen veya çalışmaya alınmayan 15 örnek değerlendirme dışı bırakılmıştır. Değerlendirmeye alınan 51 hastanın 48'i (%94,1) kız çocuğu ve 3'u (%5,9) erkek çocuğu olup 25'u (%49) 6 yaş ve altında bulunmuştur. En sık saptanan semptomlar sırasıyla sık idrara gitme (%70,6), idrarda yanma (%66,7) ve ateştir (%39,2). Hastaların 22'sinde (%43,1) son 3 ay içinde antibiyotik kullanma öyküsü ve 14'ünde (%27,5) son 1 yılda ÜSİ geçirme öyküsü saptanmıştır. İdrar kültüründe izole edilen bakterilerin 46'sı (%90) *E. coli* olup 2 hastada *Proteus mirabilis*, birer hastada *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes* ve *Staphylococcus aureus* izlemiştir (Tablo). *E. coli* suşlarında antibiyotiğe direnç oranları şöyledir; ampisilin %71,7, trimetoprim-sulfametoksazol %54,3, amoksisilin-klavulanik asit %43,5, sefazolin %21,7, sefuroksim %15,2, nitrofurantoin %6,5, sefiksim %4,3, seftriakson %4,3, gentamisin %4,3, amikasin %2,2 ve siprofloksasin %2,2 bulunmuştur (Şekil).

TARTIŞMA

Toplum kaynaklı ÜSİ'nin %80'ninden fazlasında *E. coli* sorumludur ve bunu diğer Enterobacteriaceae üyeleri (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, vb) ve gram pozitif koklar (*Enterokok*, *Stafilokok*) izlemektedir.^{1,4,5} Bu nedenle toplum kaynaklı ÜSİ'nin empirik tedavisinde bölgesel *E. coli* suşlarının direnç oranları göz önünde tutularak antibiyotikler seçilmelidir. Çalışmamızda da ÜSİ'nin %90'nından *E. coli* izole edilmiş ve antibiyotik duyarlılıkları irdelenmiştir.

Amoksisilin, trimetoprim-sulfametaksazol, nitrofurantoin, sefalosporinler ve aminoglikozidler ÜSİ tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklerdir. Çocukluk çağı ÜSİ izolasyonlarında ampisilin direnci %40-100, trimetoprim-sulfametaksazol direnci %27-67 aralığında değişmektedir.⁶⁻¹¹ Çalışmamızda *E. coli* izolasyonlarında ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol direnç oranları sırasıyla %71,7 ve %54,3 bulunmuştur.

Çalışmamıza benzer şekilde Yüksel ve ark⁷ çocukluk çağı ÜSİ'nde ampisilin direncini %74,2 ve trimetoprim-sulfametaksazol direncini %61,3 olarak bildirmişlerdir. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada, İnan ve ark.⁸ ayakta takip edilen çocuklarda izole edilen *E. coli* suşlarında ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol direncini sırasıyla %68 ve %67 olarak saptanmışlardır. Bu çalışmalarda görüldüğü gibi yüksek direnç oranları amoksisilin ve trimetoprim-sulfametaksazolün çocukluk çağı ÜSİ empirik tedavisinde kullanılmasını sınırlandırmaktadır.



Şekil. Escherichia coli suşlarının antibiyotik direnç oranları (%)

Tablo: Etiyolojik ajanların yaş gruplarına göre dağılımı			
Etiyolojik ajan	<24 ay	>24 ay	Toplam
Escherichia coli	10	36	46 (%90,1)
Proteus mirabilis	-	2	2 (%3,9)
Klebsiella oxytoca	1	-	1(%2)
Enterobacter aerogenes	1	-	1(%2)
Staphylococcus aureus	-	1	1(%2)
Toplam	12 (%23,5)	39 (%76,5)	51 (%100)

Nitrofurantoin direnci çalışmamızda %6,5 bulunmuştur. Benzer şekilde diğer çalışmalarda da nitrofurantoin düşük direnç oranlarına sahiptir ve %2,2-7,9 aralığında değişmektedir.^{7,10,11} Kurutepe ve ark çalışmasında çalışmalarında 6 yıllık bir sürede idrar izolatu *E. coli* suşlarında nitrofurantoin direnci %5,4-8,8 aralığında bulunmuş ve direnç oranlarında yıllara göre anlamlı bir artış saptanmamıştır.¹² Böbrek dokusuna geçişi iyi olmadığı için pyelonefrit şüphesinde ve 2 yaşın altındaki ateşli çocukların ÜSİ tedavisinde nitrofurantoin kullanılması önerilmemektedir.¹

Çalışmamızda sefazolin ve sefuroksim direnç oranları sırasıyla %21,7 ve %15,2 bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda sefazolin direnci %29-39, sefuroksim direnci %7,9-21 aralığında değişmektedir.⁸⁻¹¹ Türkiye'de yapılan çalışmalarda sefiksim ile ilişkili bilgiler sınırlıdır. Gökce ve ark çalışmasında sefiksim direnci %1 olarak bildirilmiştir.⁹ Çalışmamızda ise sefiksim direnci %4,3 bulunmuştur. İkinci ve 3. kuşak oral sefalosporinler nisbeten düşük direnç oranları nedeniyle basit sistin empirik tedavisinde tercih edilebilecek ilaçlardır. Pyelonefritli olgularda da oral sefiksim tedavisinin renal skarı önlemede ve ateşi düşürmede parenteral tedaviye benzer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.⁵

Çocukluk çağı pyelonefritinin tedavisinde renal dokudaki bakteri üremesine etkileri hızlı olduğu için başlangıçta parenteral antibiyotiklerin tercih edilmesi ve ateşi düştükten sonra oral tedaviye geçilmesi önerilmektedir. Üçüncü ve 4. kuşak sefalosporinler veya →

aminoglikozidler tercih edilen parenteral ilaçlardır.^{1,5} Seftriakson tek doz uygulama kolaylığı nedeniyle de ayakta takip edilen komplike olmayan pyelonefritlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda seftriakson direnci %4,3 bulunmuştur. Enterik bakterilerin 3. ve 4. kuşak sefalosporinleri inaktive eden genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretmeleri önemli bir problemdir ve toplum kaynaklı ÜSİ izolatlarında bu oran %1-10 aralığında değişmektedir. Önceden antibiyotik kullanma öyküsü olanlarda, üriner patolojisi bulunanlarda ve proflaktik antibiyotik kullananlarda bu risk daha yüksektir.⁷⁻¹³

Yüksek böbrek yoğunluğu ve diğer ilaçlara kıyasla çok daha ucuz olması aminoglikozidleri ÜSİ tedavisinde değerli kılar. Nefrotoksik, ototoksik ve nörotoksik yan etkileri aminoglikozidlerin dezavantajıdır. Nefrotoksik ve ototoksik yan etkileri serum düzeyi ve tedavi süresi ile ilişkilidir.¹⁴ Çalışmamızda *E. coli* izolatlarındaki gentamisin ve amikasin direnç oranları sırasıyla %4,3 ve %2,2 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çocukluk çağı toplum kaynaklı ÜSİ'nde izole edilen *E. coli* suşlarında gentamisin direnci %0-13,9 ve amikasin direnci %0-7,5 aralığında değişmektedir.⁷⁻¹² Lutter ve ark¹⁵ çalışmalarında proflaktik antibiyotik tedavisi alan çocuklarda sefotaksim direnci %27

iken aminoglikozid direnci %5 olarak bildirmişlerdir. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada, Gökçe ve ark⁹ 513 komplike olmayan toplum kaynaklı ÜSİ'nde seftriakson direncini %10 olguda buna karşın aminoglikozid direncini sadece bir olguda bildirmişlerdir. Aminoglikozidlerin konsantrasyona bağlı bakterisidal etkileri ve post antibiyotik etkileri günde tek doz uygulanmasına izin vermektedir.⁵ Gauthier ve ark¹⁶ acil servise başvuran 3ay-5 yaş aralığındaki ateşli ÜSİ tanısı alan 178 çocuğa kültür sonucu çıkana kadar günde tek doz intravenöz gentamisin ve/veya oral amoksisilin tedavisi vermişler; hastaların %52'sinde birinci günde ve %82'sinde ikinci günde ateş yanıtı alınmış, sadece 4 hastada gentamisine dirençli *E. coli* suşu saptanmış ve tedavi başarısı (hastanın vizitlere uyumu, ateşin ilk 96 saatte normale dönmesi, kontrol idrar kültüründe üreme olmaması, hastaneye yatış olmaması) %96,6 olarak bildirilmiştir.

Sonuç olarak çocukluk çağı ÜSİ tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlara karşı saptanan yüksek direnç oranları tedaviden önce idrar kültürü alınmasını gerekli kılmaktadır. Kültür sonucu beklenirken empirik tedavide düşük direnç oranları nedeniyle 2. ve 3. kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler ve nitrofurantoin kullanılabilecek antibiyotiklerdir.

İ	İLETİŞİM İÇİN: Yrd. Doç. Dr. Haluk Erdoğan Baskent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi Alanya, 07400 Antalya erdoganhaluk@hotmail.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 18 / 03 / 2009 • KABUL TARİHİ: 28 / 12 / 2009

KAYNAKLAR

1. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics 1999; 103: 843-52.
2. Peru H, Bakkaloglu SA, Soylemezoglu Q, Buyan N, Hasanoglu E. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. Int Urol Nephrol 2009; 41: 947-951
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 11th Informational Supplement. NCCLS Document M100-S11. Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2001.
4. Marcus N, Ashkenazi S, Yaari A, Samra Z, Livni G. Non-Escherichia coli versus Escherichia coli community-acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 581-585.
5. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev 2007; 17: CD003772.
6. Haller M, Brandis M, Berner R. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. Pediatr Nephrol 2004; 19: 982-986.
7. Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 413-416.
8. İnan NU, Gürtler N. İdrar yolu infeksiyonu olan çocuklardan izole edilen Escherichia coli suşlarında antibiyotik direnci ve çeşitli virulans faktörlerinin araştırılması. ANKEM Derg 2004; 18: 89-96.
9. Gökçe I, Alpay H, Biyikli N, Ozdemir N. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. Pediatr Nephrol 2006; 21: 1327-1328.
10. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, et al. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empirical therapy in Turkish children for the years 2000-2006. Int Urol Nephrol 2009; 41: 953-957
11. Aydemir C, Aydemir H, Polat R, et al. Pediyatrik yaş grubunda üriner sistem infeksiyonlarına sebep olan üropatojenlerin dağılımının ve antimikrobiyal dirençlerinin değerlendirilmesi. Klimik derg 2008; 21: 118-121.
12. Kurutepe S, Surucuoglu S, Sezgin C, et al. Increasing antimicrobial resistance in Escherichia coli isolates from community-acquired urinary tract infections during 1998-2003 in Manisa, Turkey. Jpn J Infect Dis 2005; 58: 159-161.
13. Anatoliotaki M, Galanakis E, Schinaki A, et al. Antimicrobial resistance of urinary tract pathogens in children in Crete, Greece. Scand J Infect Dis 2007; 39: 671-675.
14. Topcu Willke A. Aminoglikozidler. Topcu Willke A, Söyletir G, Doğanaya M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel Tıp Kitbevleri Ltd. Şti, Ankara, 2002: 214-223.
15. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159: 924-928.
16. Gauthier M, Chevalier I, Sterescu A, et al. Treatment of urinary tract infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. Pediatrics 2004; 114: e469-76.
- 16. Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Nice/Fransa, 2006'da sunulmuştur.