

Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında *Escherichia coli* ve antibiyotik direnci

Hasan Çetin*, Faruk Öktem*, Ahmet R. Örmeci*, Birdal Yorgancıgil**, Güler Yaylı***

*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Isparta

**Isparta Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji AD, Isparta

***Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji Ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Isparta

Özet

Amaç: Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonları ve antibiyotik direnci halen önemli bir sağlık sorunudur. Bu çalışmada *E. coli* ile gelişen idrar yolu enfeksiyonunda antibiyotik direncini ve yıllar içinde antibiyotik direncinde gelişen değişiklikleri ortaya çıkarmayı amaçladık. **Yöntem:** İdrar yolu enfeksiyonu olan çocukların mikrobiyolojik sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik. **Bulgular:** İki yılda *E. coli* ile gelişen toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonu olan 132 çocuk vardı. Ampisiline %79, ampisilin-sulbaktama %63.2, amoksisilin klavunata %53, ko-trimoksazole %82.2, gentamisine %6.6, netilmisine %10, amikasine %11.5, sefuroksime %21.9 ve seftriaksone %6.8 oranında direnç saptandı. Ko-trimoksazole karşı dirençte 3 yıl içinde anlamlı artış görüldü ($p<0.01$). Sonuç olarak çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında periyodik olarak patojen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri değerlendirilmelidir. Antibiyotik tedavisi in vitro antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre kararlaştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: İdrar yolu enfeksiyonu, antibiyotik duyarlılığı, çocukluk çağı

Abstract

Escherichia coli and antibiotic resistance in childhood urinary tract infections

Aim: Urinary tract infections and antibiotic resistance are still a major health problem in childhood. In this study we aimed to detect the antibiotic resistance in urinary tract infection with *E. coli* and changing ratio in antibiotic resistance by years. **Method:** We evaluated the microbiologic data of children with urinary tract infection retrospectively. **Results:** In two years, there were 132 children with community-acquired urinary tract infection by *E. coli*. Antibiotic resistance were detected as 79% to ampicilline, 63.2% to ampicilline-sulbactam, 53% to amoxicillin-klavunat, 82.2% co-trimoksazole, 6.6% to gentamycine, 10% to netilmycin, 11.5% to amikacin, 21.9% to cefuroxime and 6.8% to ceftriaxone. Antibiotic resistance significantly increased to co-trimoksazole ($p<0.01$), in three years. In conclusion, in childhood urinary tract infection, pathogen microorganism and antibiotic resistance should be evaluated periodically. Antimicrobial chemotherapy must be considered with result of in vitro antibiotic susceptibility tests.

Key words: Urinary tract infection, antibiotic susceptibility, childhood

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), çocukluk çağında sık görülen enfeksiyonlardan birisidir (1). Ülkemizde çocukluk çağı hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi vesikoureteral reflü zemininde gelişen idrar yolu enfeksiyonlarıdır (2). Tüm yaş gruplarında olduğu gibi çocukluk çağında da idrar yolu enfeksiyonlarına sebep olan mikroorganizmalar arasında gram negatif basiller ilk sırayı alır ve bunlar arasında en sık karşılaşılan etken *Escherichia coli* (*E. coli*)'dir. İlk idrar yolu enfeksiyonu

ataklarında etken %70-90 *E. coli*' dir (3-6). Ancak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında, altta yatan bir üriner sistem patolojisinin varlığında yada nozokomiyal yolla kazanılan idrar yolu enfeksiyonlarında *E. coli* dışındaki diğer gram negatif ve pozitif mikroorganizmalar da önem kazanmaktadır. Antibiyotiklerin enfeksiyon tedavisinde kullanılmaya başlamasıyla birlikte antibiyotiklere karşı direnç gelişimi sorun olmaya başlamıştır. Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde (özellikle ampirik tedavide) antibiyotik seçiminin doğru yapılabilmesi için bölgesel antibiyotik dirençlerindeki özelliklerin ve değişimlerin yakından izlenmesi önemlidir. İdrar yolu enfeksiyonu şüphesi olan hastalara genellikle kültür sonuçları çıkmadan ampirik antibiyotik tedavisi

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Hasan Çetin
SDÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD
32100, Çünür / Isparta
Tel: 0 246 2112210 Faks: 0 246 2371758
E-mail: hasanctn32@yahoo.com

başlanmaktadır. Ampirik tedavide tercih edilecek antibiyotikler, bölgesel bakteri direnci göz önüne alınarak yapılmalı ve zaman içerisinde tercihler bu yönde değişebilmelidir (7,8).

Bu çalışmada bölgemizde toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonlarının etkeni olarak izole edilen *E.coli* suşlarının invitro antibiyotik duyarlılıklarının saptanması ve önceki yıllardaki bulgularla karşılaştırarak direnç değişimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Klinik olarak ateş, dizüri, pollaküri, karın ağrısı, kusma gibi belirtilerin varlığıyla idrar yolu enfeksiyonu düşünülen hastalarda idrar kültüründe anlamlı üreme olması ile tanı kesinleştirildi. İdrar örnekleri; hastaların 119/132'inde (%90) steril idrar torbası ile, %10'unda ise kateter yardımıyla elde edildi. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Daha önce idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan, vezikoureteral reflü veya farklı üropatileri olanlar, renal taş hastaları ve değişik nedenlerle son 1 ay içinde antibiyotik tedavisi alan olgular çalışmaya dahil edilmedi. *E.coli* suşları için ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanat, ko-trimoksazol, gentamisin, netilmisin, amikasin, sefuroksim ve seftriaksona invitro duyarlılıklar değerlendirildi. İstatistik karşılaştırmalarda ki-kare ve Fisher's exact test metodu kullanıldı.

Bulgular

İki yıllık sürede poliklinikte görülen toplam 14.200 çocuktan, idrar yolu enfeksiyonu şüphesi ile idrar kültürü istenen olgu sayısı 1152'dir. İdrar kültürlerinde 311 olguda anlamlı üreme tespit edilmiştir. Bu olguların 289'unun toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Bu olguların 165'inde (%57) *E.coli* saptanmış ancak 132 olgu çalışma kriterlerine uygun olduğu için sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Üreyen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo-1: Toplumdan kazanılmış İYE olgularında mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizma	Örnek sayısı	oran (%)
<i>E.coli</i>	132	45.7
<i>Klebsiella</i> spp.	50	17.3
<i>Proteus</i> spp.	30	10.4
Enterobakter spp.	20	6.9
Enterokok spp.	17	5.8
Diğer bakteriler	40	13.9
Toplam	289	100

Toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonu saptanan çocukların yaş dağılımı ele alındığında %64'ünün 5 yaş ve altında, bunların da yarısının 2 yaş ve altında olduğu belirlenmiştir. Çocuk polikliniğine gelen toplam 14.200 hastadan %2,1'inde ilk kez idrar yolu enfeksiyonu tanısı konduğu saptanmıştır.

E.coli için invitro antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde günlük pratikte sıkça kullanılan ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanat ve Ko-trimoksazol direncinin %50' den fazla olduğu saptanırken aminoglikozid grubu antibiyotikler ve sefalosporinlere karşı duyarlılığın daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki *E.coli* için değerlendirilen invitro antibiyotik duyarlılık sonuçları, kliniğimizde 3 yıl önce yapılan çalışma ile karşılaştırmalı olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Toplumdan kazanılmış İYE olgularında *E.coli* için in vitro antibiyotik direnç oranları

	Ayata ⁽⁹⁾ (n:63) ^a	Direnç (%)
Ampisilin	% 57.1	79
Ampisilin-sulbaktam	% 42.3	63.2
Amoksisilin-klavulanat	% 59.2	53
Ko-trimoksazol	% 11.1	82.2
Gentamisin	% 3.4	6.6
Netilmisin	% 4.7	10
Amikasin	%9.2	11.5
Sefuroksim	-	21.9
Seftriakson		6.8

Tartışma

İdrar yolu enfeksiyonlarında her yaş ve cinste etken mikroorganizmalar içinde ilk sırayı (%40-67) *E.coli* almaktadır (4-8). Bu çalışmada toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonlarında en sık saptanan bakterinin beklendiği gibi *E.coli* (%57) olduğu görülmektedir. Değişik çalışmalarda ve bölgelerde *E.coli*'ye karşı antibiyotik dirençleri farklılık göstermektedir. Direnç gelişmesinde sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının varlığı, daha önce hastaneye yatış öyküsünün bulunması, son aylar içinde çocukların antibiyotik tedavisi almış olmalarının etkisi yanı sıra çocuklara gereksiz yere ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesi etkili olmaktadır.

İn vitro antibiyotik direnci değerlendirildiği zaman pratik hekimlikte sıkça kullanılan ve ağızdan alınabilmesi nedeniyle öncelikle tercih edilen ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanat, ve ko-trimoksazole karşı direncin oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Bu antibiyotiklerin idrar

yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaları, tedavi başarısızlığına ve direnç gelişiminde daha fazla artışlara yol açabilecektir. Ancak oral ve parenteral kullanımı olan sefuroksime karşı direnç de %21.9 saptanmıştır. Bu sonuç üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik ve oral tedavisi için olası seçenekler arasında sefuroksimin yer almasını zorlaştırmaktadır. Aksi halde diğer antibiyotiklerde olduğu gibi sefuroksime karşı direnç gelişimi daha da artabilir. Aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı direnç %10 ve altında iken 3. kuşak sefalosporinlere karşı direnç %6.8 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada antimikrobiyal duyarlılık en yüksek aminoglikozitler ve üçüncü kuşak sefalosporinlerde olmasına rağmen parenteral tedavi gerektirmesi ve özellikle aminoglikozitlerin ototoksisite ve nefrotoksisitesi bu antibiyotiklerin kullanımlarını kısıtlamaktadır.

Ayata ve ark(9) Isparta'da 1995-1996 yıllarında idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklardan izole ettikleri 63 *E.coli* için ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanat, kotrimoksazol, gentamisin, netilmisin, ve amikasin'e karşı antibiyotik direncini sırasıyla %57, %42.3, %59.2, %11.1, %3.4, %4.7, ve %9.2 olarak bildirmişlerdir. Bu sonuçlar bizim verilerimizle karşılaştırıldığında, 3 yıl içinde ko-trimoksazol direncinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p<0.01$) gözlenirken, gentamisin direncinde hafif azalma ve diğer antibiyotiklere karşı direnç artışı gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgu bize bölgemizde *E.coli*'ye karşı giderek artan bir direnç gelişimi olduğunu, ampirik tedavide en sık tercih edilen ko-trimoksazolun bölgemiz *E.coli* suşlarına karşı büyük oranda etkisizleştiğini ve ampirik tedavide ko-trimoksazolün ilk tercih olmaması gerektiğini göstermektedir.

Diğer çalışmalarda da benzer olarak sıkça kullanılan amoksisilin-klavulanat, ko-trimoksazol ve ampisilin-sulbaktam için direnç %40 ve üzerinde görülmektedir. Aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç %10 ve altında saptanırken 3.kuşak sefalosporinlere direnç % 10 dolaylarında saptanmaktadır (5-9). Raz ve ark.(10) *E.coli* suşlarında amoksisilin direncini %86 ve ko-trimoksazol direncini %46.8 olarak saptamışlardır. Bölgeler arasında farklılık olmakla birlikte genel olarak antibiyotik dirençleri benzer oranlarda saptanmıştır. İdrar kültürü alınmadan önceki son 6 ay içinde antibiyotik kullanılmış olması antibiyotik direncini anlamlı olarak artırmaktadır (11-13).

Prais ve ark. Ko-trimoksazol dışında yaygın kullanılan

diğer antibiyotiklere direnç artışı eğilimi saptamışlardır. Ko-trimoksazol direncinde ise anlamlı azalma olduğunu (%40-%31) bildirmişlerdir. Oral olarak kullanılan amoksisilin-klavulanat direncini %25, sefuroksim-aksetil direncini ise %5 olarak bildirmişlerdir (7). İdrar yolu enfeksiyonlarında ağızdan kullanılan antibiyotiklere karşı direncin önemli bir sorun olmasından dolayı Hoberman ve ark.(14) ateşli idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda hastaneye yatırma ve intravenöz antibiyotik yerine oral sefiksim tedavisini önermişlerdir.

Üriner enfeksiyon ile gelen çocuklarda son 6 ay içinde toplam 4 hafta ve daha fazla sürede antibiyotik kullanılmış olması, ko-trimoksazol direnci görülme sıklığını 23.4 kat (CI 12.0 – 47.6) artırmaktadır. Son 1 yıl içinde hastaneye yatmış olmak da dirençli mikroorganizma saptanma oranını 2.3 kat artırmaktadır (15). Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında elde edilen mikroorganizmalar çocukluk çağında sık kullanılan ampisilin ve trimetoprim gibi antibiyotiklere daha dirençli iken, yetişkinlerdeki etkenlerde ise florokinolon direncinin çocuklara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (16). Literatürde belirtilen sonuçlarda antibiyotik direncinin farklılık göstermesi, özellikle laboratuvar çalışmalarında kültürlerin alındığı yaş gruplarının değişken olmasına ve hastaların semptomatik olup olmamasına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda semptomatik çocuklar çalışmaya alındı ve idrar kültürü sonuçları hastaların klinikleri ile uyumluydu. Ayrıca idrar yolu enfeksiyonlarının ilk enfeksiyon olup olmaması ve daha önce antibiyotik alıp almamaları da sonuçları etkilemektedir. Bu çalışmada sadece ilk atak İYE olan olgular ve son 1 ay içinde antibiyotik tedavisi almamış olan çocuklar çalışmaya alınmışlardır.

Pratikte antibiyotik kullanımı dirençli koliform basillerle üriner enfeksiyon oranını etkilemektedir (17). Meksikalı çocuklarda da *E.coli* ile gelişen üriner enfeksiyonlarda ampisilin ve ko-trimoksazol direnci %83 ve %76 oranında olduğu için bu çocuklara antibiyotik verilmeden önce bu durumun göz önünde bulundurulması önerilmektedir (18). Anandkumar ve ark.(19) aminoglikozid direncinin gentamisin için %45, amikasin için %41 olduğunu, ampisilin direncinin %55, nitrofurantoin direncinin ise %45 olduğunu göstermişlerdir. Yıllar içinde antibiyotik direnci değişkenlik göstermektedir. Ladhani ve ark.(20) 5 yıllık sürede trimetoprim, gentamisin ve sefuroksim direncinde anlamlı artış olduğunu saptamışlardır.

İdrar kültürü için idrar örneklerinin alınmasında suprapubik aspirasyon hiç kullanılmazken olguların sadece %10'unda kateter yardımına başvuruldu. Amerikan Pediatri Akademisi de idrar kültürü alınmasında invaziv yöntemlerin rutin kullanılmasını önermemektedir (4). Her ne kadar steril torba ile alınan idrar kültürünün kontaminasyon olasılığı yüksek olsa da, iyi bir genital temizlik yapılan semptomatik olgularda $>100.000/mm^3$ *E.coli* üremesi pratik hekimlikte sık olarak kullanılan bir kriterdir. Antibiyotik direncinin gelişmesinin engellenmesi yada yavaşlatılabilmesi için; i) gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmeli, ii) antibiyotik kullanılması gerektiği zaman mümkün olan en dar spektrumlu olanlar tercih edilmeli, iii) enfeksiyon tedavi edilirken antibiyotikler doğru dozda ve yeterli sürede kullanılmalıdır.

Sonuç olarak halen idrar yolu enfeksiyonlarında sık olarak saptanan *E.coli* için, antibiyotiklere karşı direnç bölgelere göre farklılık göstermektedir. Ancak tüm çalışmalarda ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanat ve ko-trimoksazol gibi ampirik tedavide sıkça kullanılan antibiyotiklere karşı direnç diğer antibiyotiklere göre daha fazla gözlenmiştir ve yıllar içerisinde giderek artmaktadır. Bu nedenle mikroorganizmalara karşı bölgesel antibiyotik direncinin periyodik olarak değerlendirilmesi ve özellikle ampirik tedavi seçiminde bu bilgilerin dikkate alınması gerekmektedir. Bu durumda tedavi başarısı artacak, gereksiz antibiyotik kullanımı önlenecek ve antibiyotik direncinde artış hızı azalacaktır. Bunların sağlanmasında; akılcı antibiyotik kullanımı ve antibiyotik direnci ile ilgili periyodik bilgilendirme toplantıları faydalı olacaktır.

Kaynaklar

- Elder JS, Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson textbook of pediatrics, 17th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1785-89.
- Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol*. 1995 Oct;9(5):549-52.
- Krasinski KM. Urinary tract infections. In: Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM (ed). *Krugman's Infectious Disease of Children* (9th Edition). St Louis: CV Mosby, 1998: 605-619.
- Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infections. Practise parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843-52.
- Topal Y. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları. Uzmanlık Tezi. Dr Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi Ankara, 1997
- Gür D, Kanra G, Ceyhan M, et al. Epidemiology and Antibiotic Resistance of Gram-Negative Urinary Pathogens in Pediatric Patients. *Turk J Pediatr* 1999;41:37-42.
- Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2003; 88: 215-218
- Weber G, Riesenberg K, Schlaeffer F, et al. Changing trends in frequency and antimicrobial resistance of urinary pathogens in outpatient clinics and a hospital in Southern Israel, 1991-1995. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:834-8.
- Ayata A, Yorgancıgil B, Öktem F, Çetin H, Örmeci AR. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1996; 3(3):7-9.
- Raz R, Okev N, Kennes Y, Gilboa A, Lavi I, Bisharat N. Demographic characteristics of patients with community-acquired bacteriuria and susceptibility of urinary pathogens to antimicrobials in northern Israel. *Isr Med Assoc J* 2000 Jun; 2(6): 426-9.
- Obi CL, Tarupiva A, Simango C. Scope of Urinary pathogens isolated in the Public Health Bacteriology Laboratory, Herare: antibiotic susceptibility patterns of isolates and incidence of haemolytic bacteria. *Centr Afr J Med* 1996 Aug; 42(8):244-9.
- Goldraich NP, Manfroi A. Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatr Nephrol* 2002 Mar;17(3): 173-6.
- Sotto A, De Boever CM, Fabbro-Peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study. *J Clin Microbiol* 2001 Feb; 39(2): 438-44.
- Hoberman A, Wald E, Hickey R, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infection in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104:79-86
- Allen UD, MacDonald N, Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to "first-line" antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *CMAJ* 1999;160:1436-40.
- Abelson Storby K, Osterlund A, Kahlmeter G. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* in urine samples from children and adults: a 12 year analysis. *Acta Paediatr*. 2004 Apr;93(4):487-91.
- Howard AJ, Magee JT, Fitzgerald KA, Dunstan FDJ. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community urinary tract infections in Wales. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001;47:305-313.
- Hernandez-Porras M, Salmeron-Arteaga G, Medina-

- Santillan R. Microbial resistance to antibiotics used to treat urinary tract infections in Mexican children. Proc West Pharmacol Soc. 2004;47:120-1.
19. Anandkumar H, Kapur I, Dayanand A. Increasing prevalence of antibiotic resistance and multi drug resistance among uropathogens. J Commun Dis. 2003 Jun;35(2):102-8.
20. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. Archives of Disease in Childhood 2003;88:444-445