

İdrar Yolu Enfeksiyonu Geçiren Çocukların İdrar Kültürlerinde Üreyen Bakteriler ve Antibiyotik Dirençleri
Bacteria Grown in Urine Cultures and Antibiotic Resistance of Children with Urinary Tract Infection
Müslüm Ergün¹, Osman Akyüz¹, Abdurrahman Avar Özdemir², Kerem Taken³

¹Medicine Hospital
Üroloji Anabilim Dalı,
İstanbul.

²Medicine Hospital
Pediatri Anabilim Dalı,
İstanbul.

³Yüzüncü Yıl
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Van

Sorumlu Yazar

Dr. Öğr. Üyesi.
Müslüm Ergün

Atlas Üniversitesi Tıp
Fakültesi Medicine
Hospital Üroloji AD

Hoca Ahmet Yesevi
Cad. No:149, Güneşli,
Bağcılar, İstanbul

Tel: 0535 764 65 83
İş Tel:4440205 -2157
Faks: 0212 4743694
E-posta:

muslumergun@gmail.com

Özet

Giriş ve Amaç: İdrar yolu enfeksiyonları çocukluk çağının sık rastlanılan hastalıklarından olup sık sık tekrarlaması durumunda, uzun dönemde böbrek yetersizliği ve büyüme geriliğine neden olabilir. Bu çalışmada üriner sistem enfeksiyonlu çocukların idrar kültürlerinde saptanan etken patojenlerin ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kurumumuzda Ağustos 2018 ve Ağustos 2019 arasında, yaşları 0-16 arasında değişen, idrar kültürü alınmış toplam 784 hastanın dosyası incelendi. Kültürlerinde üreme saptanan 162 (%73) kız çocuk ve 60 (%27) erkek çocuk olmak üzere olmak üzere, toplam 222 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: İdrar kültürü yapılan 784 hastanın 222 tanesinde (%28,3) üreme oldu. Hastaların ortalama yaşı 58,8 ±30,1 (1-180) ay olup 89'u (%40) 1 yaş ve altında, 133'ü (%60) ise 1 yaşın üstündeydi. Üremesi olan hastaların 162'si (%73) kız, 60'ı ise (%27) erkekti. Escherichia coli kültürlerin 140'ında (%63) üreyerek en sık rastlanan ajandı. Ancak yenidoğan döneminde en sık etken Klebsiella spp idi. Escherichia coli' de en fazla amoksisilin klavulanat (%38,4) direnci, Klebsiella spp.'de ise nitrofurantoin direnci (%45,7) ve sefiksim direnci (%42,6) saptandı. Proteus spp. üreyen örneklerde ise en sık nitrofurantoin direncine (%76,5) ve trimetoprim sülfametaksazol (%50) direncine rastlanıldı.

Tartışma ve Sonuç: Çocukluk yaş grubunda idrar yolu enfeksiyonları'nın en sık nedenleri gram negatif enterik bakterilerdir. Ancak, çalışmamızda, bu bakterilerin ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak önerilen amoksisilin, trimetoprim-sülfametoksazol ve sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, idrar yolu enfeksiyonu, antibiyotik direnci, ampirik tedavi

Abstract

Introduction and Objective: Urinary tract infections are common diseases of childhood and, in case of frequent recurrences, they may cause renal failure and growth retardation in the long term. In this study, we aimed to determine the causative pathogens and antibiotic susceptibilities in urine cultures of children with urinary system infections.

Material and Methods: The files of 784 patients aged 0-16 years whose urine cultures were taken between August 2018 and August 2019 at our institution were examined. A total of 222 patients, including 162 (73%) girls and 60 (27%) boys, with bacterial growth in their cultures were included in the study

Results: Bacterial growth occurred in 222 (28.3%) of 784 patients who had urine cultures. The mean age of the patients was 58.8 ± 30.1 (1-180) months, while 89 (40%) were ≤ 1 year and 133 (60%) were over 1 year old. Bacterial growth was detected in urine cultures of 73% (n=162) of female and 27% (n= 60) of male patients. *Escherichia coli* was the most common agent detected in urine cultures of 140 (63%) patients. However, the most common pathogen detected in the neonatal period was *Klebsiella* spp. *Escherichia coli*, was most frequently resistant against amoxicillin clavulanate (38.4%), while *Klebsiella* spp. was mostly resistant against nitrofurantoin (45.7%) , and cefixime (42.6%). Resistance against nitrofurantoin (76.5%) and trimethoprim-sulfamethoxazole (50%) was most often encountered in urine cultures demonstrating proliferation of *Proteus* spp.

Discussion and Conclusion: Gram-negative enteric bacteria are the most

common causes of urinary tract infections in childhood. However, in our study, it was determined that there is a high rate of resistance against amoxicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole and cephalosporin group antibiotics, which are recommended as the first choice in empirical treatment of the related bacterial infections in the pediatric age group

Keywords: Child, urinary tract infection, antibiotic resistance, empirical treatment

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocukluk çağı hastalıkların başında gelip, kız çocukların %3-5' i, erkek çocukların %1'i bu hastalık nedeni ile antibiotiklere maruz kalmaktadır (1,2). Sağlıktaki gelişmelere rağmen İYE sıkça tekrarlayabilmektedir (3). Uzun dönemde büyüme geriliği, kan basıncı yüksekliği, renal skarlaşma ve böbrek yetersizliği gibi komplikasyonlarıyla halen sorun olmaya devam etmektedir (4).

Üriner sistem enfeksiyonları semptomları olan hastalarda morbitide oranını azalttığı için ampirik uygun antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Uygunsuz antibiyotik kullanımı tedavi etkinliğinin azalmasına ve ileri dönem komplikasyonların gelişmesine neden olur (5,6). Antibiyotikler yaygın ve hatalı kullanılmasına bağlı olarak gelişen direnç ciddi bir problem olarak karşımıza çıkıyor. Bu direnç gelişiminin temelinde ilaçların uygunsuz dozlarda ve sürelerde kullanılması, sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının varlığı, daha önce hastaneye yatış öyküsü ve profilaktik olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesi önemli rol oynamaktadır (7,8).

Bilindiği gibi üriner sistem enfeksiyonu tanısında altın standart, antibiyotik tedavisine başlamadan önce alınan idrar kültürü örneğidir (9). Bu yüzden idrar kültürü sonuçları mutlaka dikkate alınmalı ve kullanılması düşünülen ampirik antibiyotiklere karar verilirken bölgesel bakteri direnç paternleri göz önünde bulundurulmalıdır (10).

İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda genelde amoksisilin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) ve sefalosporinler kullanılır (11). Başlangıçta ampirik antibiyotik seçiminin uygun olması tedavideki etkinliği ve hastalığa bağlı ölüm oranını önemli ölçüde azaltacaktır.

Bu çalışmada hedeflenen amaç çocukluk yaş grubunda üriner sistem enfeksiyonu şüphesi taşıyan hastalardan gönderilen idrar kültürlerinin sonuçları ve üreyen bakterilerin antibiyotik direnç paternlerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Medicine Hastanesi'nde Ağustos 2018 ve Ağustos 2019 tarihleri arasında İYE tanısı alan 0-16 yaş arası çocuklar üzerinde gerçekleştirildi. Hastalara ait dosyalar yerel etik kurul onayı alındıktan sonra geriye dönük olarak taranarak yaş, cinsiyet gibi demografik verilerin yanı sıra laboratuvar bulguları kaydedildi. Bu süre içerisinde idrar kültürü alınan toplam 784 hastanın dosyası incelendi. Çalışmaya 162'si kız çocuk, 60'ı erkek çocuk olmak üzere kültürlerinde üreme saptanan toplam 222 hasta dahil edildi. Kültürlerinde üreme olduğu halde, tekrarlayan İYE tanısı alan (n=11), kültüründe birden fazla mikroorganizma üreyen (n=9) ve vezikoüreteral reflü,

konjenital hidronefroz gibi üriner sistem anomalisi (n=5) olan hastalar çalışmaya alınmadı. İdrar numunesi tuvalet eğitimi almış çocuklarda orta idrardan alınırken, tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda steril torba ile alındı. İYE tanısı alan hastaların idrar kültürü sonuçları değerlendirilerek 105 koloni (cfu/ml) ve üzeri, tek mikroorganizma üremesi saptanan olgular kültür pozitif olarak yorumlandı. Üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları "The Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) yöntemlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile tespit edildi.

Üreyen mikroorganizmalar ve bunlara ait antibiyogram sonuçları excel tablosu kullanılarak kaydedildi. Veriler SPSS 20 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, minimum, maximum değerler kullanıldı. Çalışmamızda Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nin klinik uygulamaları ve iyi laboratuvar uygulamaları etik kurallarına uyuldu.

Bulgular

Bir yıllık izlem sürecinde hastalardan 784 idrar kültürü alındığı ve bu örneklerin 222'sinde (%28,3) üreme olduğu saptandı. Üremesi olan hastaların 162'si (%73) kız, 60'ı (%27) erkek çocuklardı.

Mikroorganizmaların cinsiyetlere göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 58,8±30,1 (1-180) ay olarak bulundu. Hastaların 89'u (%40) 1 yaş ve altında, 133'ü (%60) ise 1 yaşın üstündeydi. Mikroorganizmaların yaşa göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir. Üreme saptanan hastalardan 23'ü (%10,3) yenidoğan dönemindeydi.

Tablo 1. Mikroorganizmaların cinsiyetlere göre dağılımı

	Kız	Erkek	Toplam
E. coli	114 (%51,4)	26 (%11,7)	140 (%63)
Klebsiella spp.	32 (%14,4)	19 (%8,5)	51 (%23)
Proteus spp.	12 (%5,4)	8 (%3,6)	20 (%9)
Pseudomonas spp.	2 (%0,9)	1 (%0,5)	3 (%1,4)
Enterobacter spp.	0 (%0)	2 (%0,9)	2 (%0,9)
Gram (+)*	2 (%0,9)	4 (%1,8)	6 (%2,7)
Toplam	162 (%72,9)	60 (%27)	222 (%100)

Tablo 2. Mikroorganizmaların yaşa göre dağılımı

	<1 yaş	≥1 yaş	Toplam
E. coli	41 (%46,1)	99 (%74,4)	140 (%63)
Klebsiella	39	12	51

spp.	(%43,8)	(%9)	(%23)
Proteus spp.	4 (%4,5)	16 (%12)	20 (%9)
Pseudomonas spp.	0 (%0)	3 (%2,3)	3 (%1,4)
Enterobacter spp.	2 (%2,2)	0 (%0)	2 (%0,9)
Gram (+)*	3 (%3,4)	3 (%2,3)	6 (%2,7)
Toplam	89 (%40)	133 (%60)	222 (%100)

Escherichia coli (E. coli) kültürlerinin 140'ında (%63) üretilmişti ve en sık görülen bakteriydi. Bunu sırasıyla Klebsiella spp.(51 hasta; %23), Proteus spp. (20 hasta; %9), Pseudomonas spp. (3 hasta; %1,4), Enterobacter spp. (2 hasta; %0,9) ve gram pozitif bakteriler (6 hasta; %2,7) izlemekteydi. Yenidoğan döneminde ise ilk sırayı Klebsiella spp. (10 hasta; %43,5) alırken E. coli 2. sıradaydı (7 hasta; %30,4).

E. coli' de en fazla amoksisilin klavulanat (%38,4) direnci görülürken bunu sefiksim (%36,2) ve trimetoprim sülfametaksazol (%33,1) izlemekteydi. Klebsiella spp. üremeleri incelendiğinde ise nitrofurantoin direnci (%45,7) ilk sırayı alırken sefiksim direnci (%42,6) yine 2. sıradaydı. Proteus

spp. üreyen örneklerde ise nitrofurantoin direncini (%76,5) trimetoprim sülfametaksazol (TMP/SMX) (%50) direnci takip etmekteydi. En sık görülen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Üretilen gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları

	E. coli	Klebsiella spp.	Proteus spp.
Amikasin	6/137 (%4,4)	6/51 (%11,8)	1/20 (%5)
Amx/Klavulanat	10/26 (%38,4)	1/7 (%14,3)	0/1 (%0)
Fosfomisin	7/135 (%0,5)	10/49 (%20,4)	2/14 (%14)
Gentamisin	6/30 (%20)	0/10 (%0)	0/2 (%0)
Imipenem	0/140 (%0)	0/51 (%0)	0/20 (%0)
Kolistin	0/7 (%0)	0/10 (%0)	1/1 (%100)
Meropenem	1/140 (%0,7)	0/51 (%0)	0/20 (%0)
Nitrofurantoin	11/130 (%8,5)	21/46 (%45,7)	13/17 (%76,5)
Levoflaksosin	14/134 (%10,4)	3/49 (%6,1)	1/20 (%5)
Ofloksasin	15/134 (%11,2)	3/50 (%6)	1/19 (%5,3)
Piperasilin/tazobaktam	3/112 (%2,3)	0/47 (%0)	0/19 (%0)
Sefaperazon/sulbaktam	3/139 (%2,2)	2/52 (%4)	0/20 (%0)
Sefazolin	12/37 (%32,4)	1/6 (%16,6)	0/1 (%0)
Sefepim	12/136 (%8,8)	7/47 (%14,9)	1/20 (%5)
Sefiksim	50/138 (%36,2)	20/47 (%42,6)	2/18 (%11,1)
Sefotaksim	36/140 (%25,7)	18/50 (%36)	2/20 (%10)
Seftriakson	38/140 (%27,1)	19/51 (%37,3)	1/20 (%5)
Sefuroksim	42/129 (%32,6)	20/49 (%40,8)	4/19 (%21,1)
Tigesiklin	0/127 (%0)	0/46 (%0)	0/19 (%0)
TMP/SMX	42/127 (%33,1)	12/38 (%31,6)	8/16 (%50)

Tartışma

İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda sık görülen, önemli bir enfeksiyon hastalığıdır.

Ateş nedeni ile değerlendirilen çocuklardaki enfeksiyonların %5-6'sından İYE'ler sorumludur. Gram negatif mikroorganizmalardan E. coli, idrar yolu

enfeksiyonlarının %80 ila 90'ından sorumludur (1). Benzer şekilde ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık etken olarak karşımıza çıkmaktadır. *Escherichia coli* (*E. coli*) bizim çalışmamızda yeni doğan dönemi dışında idrar kültüründe en sık üreyen bakteri olup bunu sırasıyla *Klebsiella spp* ve *Proteus spp* izlemektedir. Yenidoğan döneminde ise ilk sırayı *Klebsiella spp* alırken, *E. coli* ikinci sıklıkta saptandı. Çoban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sırasıyla *E. coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter*'i en sık üreyen patojenler olarak bulmuşlardır (12). Çalışmamızda *Proteus spp* üçüncü sıklıkta etken olarak gözlenirken, Çoban ve ark.(12) dördüncü sırada, Yüksel ve ark.(13) ise aynı etkeni ikinci sıklıkta saptamışlardır.

Ampirik tedavide oral antibiyotik olarak sıklıkla amoksisilin klavulanat, TMP-SMX, sefiksim, sefprozil, sefpodoksim, sefuroksim aksetil ve sefaleksindir tercih edilirken, parenteral tedavide ise seftriakson, seftazidim, sefotaksim, gentamisin, tobramisin ve piperasilin'in tercih edilmektedir. Ancak özellikle ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanat ve TMP-SMX olmak üzere bu antibiotiklere direnç geliştiği ve ampirik tedavide ilk seçenek olarak kullanılmaması gerektiği, üçüncü kuşak sefalosporin kullanımında da seçici davranılması gerektiği belirtilmiştir (14). Bizim çalışmamızda en fazla amoksisilin klavulanat (%38,4) direnci görülürken bunu sefiksim (%36,2) ve trimetoprim sülfametaksazol (%33,1) izlemektedir. Ülkemizde yapılan yakın tarihli bir çalışmada TMP/SMX direnci %51, ampisilin direnci %70 ve amoksisilin klavulanat direnci %36 olarak bulunmuştur (15). Çoban ve ark.'nın yaptığı çalışmada TMP-SMX'a %43,1, ampisiline %30,4,

sefiksim %26,3, amoksisilin-klavulanat %34,8 dirençli bulunmuştur (12). Karaaslan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise ampisilin (%66), amoksisilin klavulanat (%46) ve TMP/SMX (%48)'e karşı yüksek direnç oranları bulunmuştur (16). Bu oranlara bakıldığında ampirik antibiyotik seçiminde dikkat etmek gerekmektedir.

Çalışmamızda yaygın olarak kullanılan sefazolin (%32,4), sefuroksim (%32,6) ve seftriakson (%27,1) için *E. coli* direnç oranlarının yüksek olduğu bulunmuştur. Karaaslan ve ark. yaptığı çalışmada aynı ajan için sefazoline (%37), sefuroksime (%35) ve seftriaksona (%32) direnç oranlarını bulmuşlardır (16). Yine bu çalışmada, amikasin dirençleri sırasıyla *Klebsiella spp.* (%11,8), *Proteus spp.* (%5) ve *E. coli* (%4,4) olarak bulduk. Aminoglikozitler, Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif *E. coli* ve *Klebsiella spp.* enfeksiyonları için karbapenemleri son seçenek olarak bırakmak için üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı bir seçenek olarak önerilmektedir (17). Bu çalışmada, aminoglikozitler %15'in altında direnç oranlarına sahipti, bu nedenle şiddetli İYE'lerde tercih edilebilirler.

Çalışmamızda özellikle *E. coli* ve *Klebsiella spp.* nitrofurantoin direnci sırası ile (%8,5) ve (%45,7) olarak bulundu. 1 yaş altında *Klebsiella spp* (%43,8) üreme yüzdesi nerede ise *E. coli* (%46,1) bakterisine yakın olup 1 yaş altında ampirik tedaviye uygun olmadığı kanaatindeyiz. 1 yaş üstü çocuklarda ise *E. coli* (%74,4) ağırlıklı üreyen mikroorganizma olup *Klebsiella spp* ise (%9) gibi üremesi düşük tespit ettik. 1 yaş üstü çocuklarda nitrofurantoin ampirik tedavide düşünülebilir. Nitekim Bitsori ve ark. nitrofurantoin direncinin düşük

olduğunu bildirmekte ve çocuklarda İYE’de ampirik tedavi için alternatif bir tedavi önermektedirler (18).

Sonuç

Sonuç olarak, çocuk yaş grubunda İYE’nun en sık nedeni gram negatif enterik bakterilerdir. Bizim çalışmamızda da *E. coli* ve *Klebisella* spp. en sık görülen bakterilerdi. Tedavi kullanılacak antibiyotikler esas olarak üreyen mikroorganizmanın türüne ve antibiyotik direnç durumuna göre seçilse de ampirik tedavide amoksisilin klavulanat, TMP/SMX, nitrofurantoin ve sefalosporinlerin kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda tedavide ilk seçenek olarak önerilen bu antibiyotiklere yüksek oranda direnç tespit edilmiştir. Üreme saptanan kültürlerde karbapenem ve tigesiklin direnci saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. Elder JS. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics (18th ed). Philadelphia: WB Saunders; 2010. p. 1829–34.
2. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2007;4:CD003772.
3. Larcombe J. Urinary tract infection in children. BMJ 1999; 319: 1173-5. [CrossRef]
4. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. Pediatr Nephrol 1995; 9: 549-52. [CrossRef]
5. Gonzales R. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000; pp: 1528-32.
6. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Ann Intern Med 1989; 110: 138-50.
7. Malhotra SM, Kennedy WA 2nd. Urinary tract infections in children: treatment. Urol Clin North Am 2004; 31: 527-34.
8. Larcombe J. Urinary tract infection in children. BMJ 1999; 319:1173-5.
9. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. ANKEM Derg 2009; 23: 172-6.
10. Özçakar ZB, Yalçınkaya F. İdrar yolu enfeksiyonları. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007; 3: 99-104.
11. Özen M. İdrar yolu enfeksiyonları. İçinde: Kara A, (çev. ed). Çocuk enfeksiyon hastalıkları klinik rehberi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008: 102-7.
12. Çoban ve ark. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları Türk Ped Arş 2014; 49: 124-9
13. Selçuk Yüksel, İlknur Girişgen, Selçuk Yüksel, Görkem Oğuz, Seren Cerit Özün, Tülay Becerir, İlknur Kaleli, Hande Şenol İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(1):33-39
14. Aydın SA, Çakır N, Küçükbayrak B. Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Etkin Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Abant Med J 2013;2(2):95-101.

15. Erol B, Culpan M, Caskurlu H, Sari U, Cag Y, Vahaboglu H, et al. Changes in antimicrobial resistance and demographics of UTIs in pediatric patients in a single institution over a 6-year period. *J Pediatr Urol. Elsevier Ltd*; 2018;14(2):176.e1–176.e5.
16. Erhan Karaaslan1, Meryem Cetin 4th International Symposium on Innovative Approaches in Health and Sports Sciences November 22-24, 2019, Samsun, Turkey
17. Poey N, Madhi F, Biscardi S, Béchet S, Cohen R. Aminoglycosides Monotherapy as First-Line Treatment for Febrile Urinary Tract Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Nov;36(11):1104–7.
18. 18- Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol. Springer Berlin Heidelberg*; 2014;29(6):1053–8.

