



ÇOCUK YAŞ GRUBU İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA EGE BÖLGESİ ANTİBİYOTİK DİRENCİ

RESISTANCE TO ANTIBIOTICS OF AEGEON REGION IN URINARY INFECTION IN PEDIATRIC PATIENTS

Sevgi MİR¹ Hakan ERDOĞAN¹ Sanem GÜLER¹ Gül Nihal ŞENGÜL¹ Adem KOYU¹
Şöhret AYDEMİR²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bölümü, Bornova, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: idrar yolu enfeksiyonu, çocukluk yaş grubu, enfeksiyon ajanları, antibiyotik direnci
Key words: urinary tract infection, childhood, isolated pathogens, resistance to antibiotics

ÖZET

Ülkemizde, bir çok yasal engele rağmen tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi üriner enfeksiyonlarda antibiyotiklerin yanlış ve gereksiz kullanımı, antibiyotiklere direnç gelişmesine ve dirençli suşlarla yeni enfeksiyonların oluşmasına yol açmaktadır. Bu nedenle bölgesel antibiyotik direnci gözden geçirilmeli, kullanılan ampirik tedaviler ve profilaktik antibiyotik seçimi tekrar değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada, üriner enfeksiyon sağaltımında bölgesel antibiyotik direncinin belirlenmesi, antibiyotik seçimine yön verilmesi planlanmıştır. Bu amaçla Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (ÇSH) ve Çocuk Cerrahisi servis ve polikliniklerinden son altı ayda gönderilen 4124 idrar kültürü retrospektif olarak değerlendirilmiş, üreyen mikroorganizmalar ve bunlara karşı antibiyotik direnci araştırılmıştır. Ayrıca sonuçlar beş yıl önceki hastanemiz verileri ile karşılaştırılmıştır.

1996 ve 2001 verileri karşılaştırıldığında saptanan enfeksiyon ajanlarında belirgin bir değişiklik olmadığı, ancak en sık görülen enfeksiyon etkeni olan *E.coli*'nin görülme sıklığının %62'den %41.5'e gerilediği görülmüştür.

Enfeksiyon ajanlarına antibiyotik direnci değerlendirildiğinde, *E.coli* için karbapenem grubu antibiyotiklerin daha önce saptanan %1, aminoglikozitlerin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin %10 direncinin aynı oranda devam ettiği, ampisilin direncinin %67'den, %75'e, trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) direncini ise %49'dan %61'e çıktığı görülmüştür.

Sonuç olarak, üriner sistem enfeksiyonlarında en az beş yılda bir etken ajanların ve antibiyotik direncinin gözden geçirilmesi, böylece ampirik tedavi ve profilakside kullanılacak antibiyotiklerin yeniden seçilmesi morbiditeyi azalttığı gibi, ekonomik kayıpları da önleyecektir.

SUMMARY

Despite several prohibitions, casual and unnecessary prescribing of antibiotics for urinary tract infections (UTI) as well as other types of infections results in resistance to antibiotics and in new infections caused by resistant strains in our country. Hence, resistance to antibiotics of the geographical area should be investigated, the current antibiotic regimens and the selection of antibiotics for prophylaxis should be re-evaluated.

Yazışma adresi: Sevgi Mir, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatrik Nefroloji Bölümü, Bornova, İzmir
Makalenin gelişi: 26. 07. 2002 ; kabul tarihi: 15. 11. 2002

The objective of our study was to determine the local resistance rates to antibiotics and to give a direction for the selection of antibiotics in UTI treatment. We evaluated 4124 urinary culture assays retrospectively, sent from Pediatrics and Pediatric Surgery inpatient and outpatient clinics of our hospital during the last six months, and investigated the isolated pathogens and the resistance rates to antibiotics. In addition, the data obtained were compared with that of five years ago.

There is no significant difference between the results we obtained and of 1996. However, the frequency rate of the most common UTI pathogen, *E. coli*, decreased from 62% to 41.5%.

With respect to the resistance rates to antibiotics of UTI pathogens, the resistance rates of *E. coli* for carbapenems, aminoglycosides and 3rd generation cephalosporins were 1%, 10% and 10% respectively as before, but the rates for ampicillin increased from 67% to 75% and for TMP-SMX it increased from 49% to 61%.

We concluded that the resistance profiles to antibiotics should be reviewed every five years at least, and thus the selection of proper antibiotics would lessen the morbidity as well as the medical expenses.

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocukluk yaş grubunda en sık karşılaşılan enfeksiyonlar arasındadır (1,2). Çok çeşitli ve etkili antibiyotikler geliştirilmiş olmasına rağmen İYE'de mortalite ve morbidite hala önemini korumaktadır. İYE'lerinde sıklıkla sorumlu ajanlar bakteriyel ajanlardır (%90). Bakteriyel ajanlar içinde de *E. coli* 'nin en sık karşılaşılan bakteriyel ajan olduğu belirtilmektedir. Diğer sık rastlanan mikroorganizmalar ise *Klebsiella* türleri, *Proteus* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, streptokoklardır (1,2,3,4). Çocuklarda İYE ampirik tedavi ve profilaksisinde öncelikle önerilen antibiyotikler amoksisilin, ikinci kuşak sefalosporinler, TMP/SMX dur (5,6). Ancak ülkemizde bir çok yasal engele rağmen bu antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı, bakterilerde direncin artmasına neden olmakta, bu da tedavide başarısızlığa yol açmakta ve ekonomik yük eklenmesi gibi olumsuzluklara zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle belirli aralıklarla bölgesel enfeksiyon etkenleri gözden geçirilmeli, özellikle İYE'lerinde önemli olan ampirik tedaviler ve profilaktik antibiyotik seçimi tekrar değerlendirilmelidir. Bu çalışmada, üriner enfeksiyon sağaltımında bölgesel antibiyotik direncinin belirlenmesi, antibiyotik seçimine yön verilmesi planlanmıştır.

MATERYAL METHOD

Bu amaçla EÜTF ÇSH ve Çocuk Cerrahisi servis ve polikliniklerinden son altı ayda gönderilen 4124 idrar örneğinin kültür-antibiyoqram sonucu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Gönderilen örneklerin servislere dağılımı Tablo 1'de belirtilmiştir. Çalışmada üreyen mikroorganizmalar ve bunlara karşı antibiyotik direnci araştırılmıştır. Ayrıca sonuçlar beş yıl önceki hastanemiz verileri ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Tablo 1. Gönderilen Örneklerin Dağılımı

	n	Üreme (+)	Üreme (-)
ÇSH Servis	991	278	713
ÇSH Poliklinik	2482	483	1999
Çocuk Cerrahisi Servis	457	63	394
Çocuk Cerrahisi Poliklinik	194	98	96
Toplam	4124	922	3202

Tablo 2. 1996 ve 2001'de izole edilen bakterilerin dağılımı

İzole Edilen Bakteriler	1996 (%)	2001 (%)
<i>E. coli</i>	62,0	41,5
<i>Klebsiella spp</i>	11,0	16
Enterokok	9,0	8,6
<i>P. aeruginosa</i>	4,8	7,2
<i>Proteus spp</i>	4,2	7,3
<i>Enterobacter spp</i>	3,4	5,7
Diğerleri	5,6	13,7

Tablo 3. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1996 ve 2001 verileri ile Üriner *E. coli*de antibiyotik direnci

Antibiyotikler	Rezistans (1996)	Rezistans (2001)
Ampisilin	67,00	75,00
Amoksisilin+Klavulanik asid	28,00	28,00
Seftazidim	5,00	8,25
TMP/SMX	49,00	61,00
Piperasilin/tazobaktam	-	17,50
Netilmisin	10,00	15,75
Siprofloksasin	9,00	10,25
İmipenem/Meropenem	1,00	1,25
Sefepim	-	10,75

Tablo 4. İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotiklere Direnç Oranları

Antibiyotikler	<i>E. Coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus Spp</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter</i>
TMP/SMX	61,00	60,75	47,50	39,00	
Ampisilin	75,00				
Amok/Klavunat	28,00	47,5	42,50	67,50	8,25
Siprofloksasin	10,25	0,50	0	0	11,75
Piperasil/ Tazob	17,50	57,00	20,00	54,00	37,50
Aztreonam	25,00	38,75	20,00	40,00	40,00
Isepamisin	7,75	3,75	4,00	25,00	41,25
Amikasin	9,00	20,00	0	25,00	39,25
Netilmisin	15,75	21,25	0	25,00	12,50
imipenem	1,25	0	0	0	12,50
Meropenem	1,00	0,50	0	0	
Sefolotin	61,75	80,75	91,00	100,00	
Sefuroksim	28,00	43,75	7,50	71,45	34,50
Sefoksitin	0	0	4,00	74,00	34,50
Seftazidim	8,25	22,50	0	47,50	34,50
Seftriakson	21,75	33,75	12,50	42,50	34,50
Sefepim	10,75	19,25	0	25,00	25,00

TARTIŞMA

İYE'larının çocukluk yaş grubunda en sık nedenleri Gram olumsuz mikroorganizmalardır (7,14). Çalışmamızda da etkenlerin %80'i Gram (-) olarak saptanmıştır. Tüm yaş gruplarında olduğu gibi çocukluk yaş grubunda da İYE'da en sık karşılaşılan Gram (-) ajan *E. coli* dir (7,14). Literatürde, birkaç yıl öncesine kadar İYE'da *E. coli* insidansı %70-80 olarak belirtilmekteydi (15), son dönemde bu oran %40-50 lere düşmüştür (16). Çalışmamızda da *E. coli* en sık rastlanan etiyolojik ajan olmakla beraber insidansı 1996'da %62 iken 2001 yılında %42.5'e gerilemiştir. Bu da değişen floranın bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Gr (-) mikroorganizmalardan *Klebsiella spp.* 1996 verilerinde İYE'larında %11 oranında görülmekteydi, 2001'de bu oran %16 'ya yükselmiş ve ikinci en sık etiyolojik ajan olma özelliğini korumuştur. *Pseudomonas aeruginosa* (%4.8-7.2), *Proteus spp* (%4.2-7.3) ve *Enterobacter spp* (%3.4-5.7) türleri İYE'larında sorumlu diğer Gr (-) mikroorganizmalar olarak 1996 ve 2001 yıllarında saptanmıştır.

Gram olumlu enfeksiyon etkenlerinden Enterokoklar ise tüm ajanlar arasında hem 1996 yılında (%9), hem de 2001 yılında (%8.6) üçüncü sırayı almıştır.

İYE'nun ampirik tedavisinde en sık kullanılan ajanlar olan kotrimaksazol ve ampisiline giderek artan bir direnç söz

konusudur (8,9). Kotrimaksazol direnci en yüksek *E. coli* suşlarında (%61) görülürken, en az direnç *Pseudomonas* suşlarında (%39) bulunmuştur.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi aminoglikozitlere direnç oranları da antibiyotik kullanım politikalarına bağlı olarak değişebilmektedir. Aminoglikozitlere karşı aminoglikozit modifiye edici enzimler aracılığı ile meydana gelen direnç yakın zamanlara kadar en az amikasin'de görülürken (10), son dönemde isepamisin'in kullanıma girmesi ile bu özellik değişmiştir. Çalışmamızda aminoglikozitlere karşı da beş yıllık periyotta direnç artışı görülmektedir. Gram (-) suşlarda en az direnç oranı isepamisin de, en fazla direnç oranı ise netilmisinde saptanmıştır.

Birinci kuşak sefalosporinlerde direnç oranları yüksektir. Literatürde Gram (-) mikroorganizmaların, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç oranları düşük olarak belirtilmektedir (12,13). Buna rağmen çalışmamızda sefalosporinlere karşı yüksek direnç oranları ile karşılaşmıştır. İYE tedavi ve profilaksisinde sıklıkla kullanılan ikinci kuşak sefalosporin olan sefuroksim'e *Proteus* suşları (%7.5) dışında yüksek direnç oranları saptanmıştır. İYE tedavisinde daha az kullanılan ikinci kuşak sefalosporinlerden sefoksitine ise *E. coli* (%0), *Klebsiella spp* (%0) ve *Proteus spp* suşlarında (%4) oldukça düşük direnç oranları saptanmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidim de *Pseudomonas aeruginosa* (%47.5) ve *Enterobacter suşlarında* (%34.5), seftriaksonda ise *Pseudomonas* (%42.5) ve *Enterobacter suşlarında* (%34.5) ile beraber *E. coli* (21.75) ve *Klebsiella suşlarında* (%33.75) beklenmeyecek şekilde yüksek direnç oranları bulunmuştur. Sefepim direnci *Proteus* türlerinde tespit edilmeyenken, en yüksek *Pseudomonas* (%25) ve *Enterobacter suşlarında* (%25) bulunmuştur.

Bir beta-laktam antibiyotik olan aztreonama direnç oranı en düşük *E. coli* (%25) ve *Proteus*'da (%20), en yüksek ise *Pseudomonas* ve *Enterobacter* türlerinde (%40) görülmüştür. Literatürde de benzer sonuçlarla karşılaşmıştır (10,11).

Yapılan çalışmalarda karbapenemlere direnç oranları düşük olarak belirtilmektedir (13). Çalışmamızda da anlamlı direnç oranı yalnızca *Enterobacter* suşlarında tespit edilmiştir (%12.5). *E. Coli* de imipenem direnci %1.25, meropenem direnci %1 bulunmuş, *Proteus*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas* türlerinde ise meropenem ve imipenem direnci saptanmamıştır.

Sonuç olarak İYE'larında uygun olmayan tedaviler direnç gelişimine ve dirençli suşlarla yeni enfeksiyonların oluşmasına yol açmaktadır, bu da tedavide başarısızlığa yol açmakta ve ekonomik yük eklenmesi gibi olumsuzluklara zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle belirli aralıklarla böl

gesel enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik direnci gözden geçirilmeli, kullanılan ampirik tedaviler ve profilaktik antibiyotik seçimi tekrar değerlendirilmelidir. İYE'ları mutlaka idrar kültürleri ile izlenmeli, tedavi ve profilaksiye idrar kültürleri ile yön verilmelidir,

KAYNAKLAR

1. Gonzales R: Urologic disorders in infants and children. Urinary tract infections. İn: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Textbook of Pediatrics. 15th ed. International edition. WB Saunders, 1996; 1528-1532.
2. Hanson S, Jodal ULF: Urinary tract infection. İn: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). Pediatric Nephrology, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 835-850.
3. Jones KV, Asscher AW: Urinary tract infection and vesicoureteral reflux. İn: Edelman CM (ed). Pediatric Kidney Disease. 2nd ed. Vol II. Little, Brown and company, 1992; 1943-1991.
4. Sobel JD: Bacterial etiologic agents in the pathogenesis urinary tract infections in children. İn: Kaye D (ed). Urinary tract infections. Med Clin North Am 1991; (75) 2: 253-273.
5. Naber KG: Survey on antibiotic usage in treatment of urinary tract infections, J Antimicrob Chemoter 2000, 46 (Suppl 1): 49
6. Nassar NT: Management of urinary tract infections. J Med Liban 2000;48: 278.
7. Russel DB, Roth NJ: Urinary tract infections in men in a primary care population. Aust Fam Physician 2001 ;30: 177-179.
8. Yen CW, Chen DA: Urinary tract infection in children. J Microbiol Immunol Infect 1999;32 (3): 199-205.
9. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, WysenbeekAJ: Toward improved empiric management of moderate to severe urinary tract infections. Arch Intern Med 1992;152 (12): 2481-2486.
10. Kaygusuz S, Apan T, Kılıç D: resistance to various antibiotics of Gram-negative bacteria isolated from community acquired urinary tract infections. Journal of Ankem 2001;15 (4): 753-759.
11. Scully BE, Neu HC: Use of aztreonam in the treatment of serious infections due to multiresistant gram-negative organisms , including *Pseudomonas aeruginosa*. Am J Med 1985; 78(2):251-261.
12. Savitskaia KI, Trapeznikova MF, Nesterova MV, Rusanova EV: Monitoring of uropathogens and their susceptibility to antibiotics. Antibiot Khimioter 2001 ;46(6): 12-20.
13. Goldstein FW: Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19(2):112-117.
14. Fanos V, Khoory B: Antimicrobial survey of urinary tract isolates from a pediatric department. J Chemoter 1999;11(4):255-9.
15. Senses DA, Dilmen U, Kaya IS, Nuristani D, Toppare MF: Urinary tract infections in children. Mikrobiyol Bul 1992;26 (3):248-52.
16. Bonadio M, Meini M, Spitaleri P, Gigli C: Current microbiological and clinical aspects of urinary tract infections. Eur Urol 2001 ; 40 (4):439-44.