

ÇOCUK YAŞ GRUBUNDA SERVİS VE POLİKLİNİK KÖKENLİ ÜROPATOJEN GRAM NEGATİF ÇOMAKLARIN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

İdris ŞAHİN*, Şükrü ÖKSÜZ*, Demet KAYA*, İrfan ŞENCAN**, Aynur GÜLCAN*

* Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

ÖZET

Çocuk Hastalıkları polikliniğinden ve servisten gönderilen idrarlardan 10^5 cfu/ml üzerinde sayıda izole edilen 205 Gram negatif çomak suşunun API 20E (bioMerieux) kiti ile identifikasyonları yapılmış, NCCLS M2-A6 kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotiklere duyarlılıkları belirlenmiştir.

Poliklinik hastalarından izole edilen 120 suşun 82'si *E.coli*, 23'ü *Proteus spp.*, 10'u *Klebsiella spp.*, 5'i *Enterobacter spp.* olarak; servis hastalarından izole edilen 85 suşun 49'u *E.coli*, 13'ü *Klebsiella spp.*, 7'si *Serratia spp.*, 5'i *Pseudomonas spp.*, 4'eri *Proteus ve Enterobacter spp.*, 2'si *M.morganii*, 1'i *Citrobacter spp.* olarak tanımlanmıştır. Poliklinik ve servis hastalarından izole edilen suşların duyarlılık oranları sırasıyla ampiciline % 5 ve % 7, amoksisilin-klavulanik aside % 51 ve % 41, sefuroksime % 51 ve % 45, seftazidime % 77 ve % 53, imipeneme % 100 ve % 99, amikasin % 92 ve % 86, gentamisine % 79 ve % 68, siprofloksasine % 94 ve % 86, trimetoprim-sulfametoksazole % 31 ve % 41 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, çocuk yaş grubunda idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak en sık *E. coli* saptanmıştır. Poliklinik suşları genellikle daha duyarlı olmakla birlikte, seftazidim dışında diğer antibiyotiklere poliklinik ve servisten izole edilen suşların duyarlılıklarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, poliklinik izolatlarında birçok antibiyotik için direnç oranlarının servis izolatlarına yaklaştığını düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, çocuk, üriner enfeksiyon

SUMMARY

Antibiotic Susceptibility of Uropathogenic Gram Negative Rods Isolated from Inpatient and Outpatient Children

From urine samples sent from pediatric polyclinic and wards, 205 Gram negative rods were isolated as higher counts than 10^5 cfu/ml. API 20E (bioMerieux) was used for identifications and the susceptibility tests were performed by Kirby-Bauer disk susceptibility method as recommended by NCCLS M2-A6.

Hundred and twenty strains were isolated from outpatients and 82 of them were identified as *E. coli*, 23 as *Proteus spp.*, 10 as *Klebsiella spp.* and 5 as *Enterobacter spp.* Eighty-five strains were isolated from inpatients and 49 of them were identified as *E. coli*, 13 as *Klebsiella spp.*, 7 as *Serratia spp.*, 5 as *Pseudomonas spp.*, 4 as *Proteus spp.*, 4 as *Enterobacter spp.*, 2 as *M. morganii*, 1 as *Citrobacter spp.*

Susceptibility rates of isolates from outpatients and inpatients were respectively as follows: for ampicillin 5 % and 7 %; for amoxicillin-clavulanic acid 51 % and 41 %; for cefuroxime 51 % and 45 %; for ceftazidime 77 % and 53 %; for imipenem 100 % and 99 %; for amikacin 92 % and 86 %; for gentamicin 79 % and 68 %; for ciprofloxacin 94 % and

86 %; for trimethoprim-sulfamethoxazole 31 % and 41 %.

In conclusion, *E.coli* was found as the most frequently isolated Gram negative rod from urinary tract infections in pediatric group. Although community acquired isolates were generally found more susceptible to antimicrobial agents, there was no statistically significant differences between susceptibility of the isolates from inpatients and outpatients except for ceftazidime. These findings suggest that resistance rates of outpatients' isolates have been getting similar to inpatients' isolates in children group.

Key words: antibiotic susceptibility, children, urinary infection

GİRİŞ

Çocuklarda idrar yolu infeksiyonları solunum sistemi infeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülen bakteriyel infeksiyon hastalığıdır. Kız çocuklarında % 3-5, erkek çocuklarda % 1 oranında görülmektedir. İnfeksiyon sonrası renal parankimal hasar ileride renal fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklara neden olmaktadır. İnfeksiyonun erken tanı ve uygun antimikrobiyal tedavisi hastalığın komplikasyonlarının en aza indirgenmesi için gereklidir. Üriner infeksiyonların klinik tabloya göre tedavisinde oral veya parenteral antibiyotikler kullanılmaktadır. Bu amaçla sıklıkla birinci kuşak sefalosporinler ve sulfonamidler kullanılmaktadır. Ancak antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımına bağlı olarak artan direnç gelişimi nedeniyle ampirik tedavide başarısızlıklar artmaktadır. Bu nedenle idrar yolu infeksiyonundan şüphelenilen olgularda ampirik tedaviye başlamadan önce idrar kültürü yapılmalı ve tedavi buna göre düzenlenmelidir^(2,6,13).

Bu çalışmada çocuk hastalıkları servis ve polikliniklerinden gönderilen idrar örneklerinden izole edilen üropatojen Gram negatif çomaklar ve antimikrobiyallere duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Çocuk

hastalıkları servis ve polikliniklerinden gönderilen idrar örneklerinin, kantitatif yöntemle % 5 koyun kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agara ekimleri yapılmıştır. Besiyerleri 35°C'de 18-24 saat aerop koşullarda inkübe edildikten sonra 10⁵ cfu/ml ve üzerinde üreme saptanan bakteriler API 20E (bioMerieux) kitleri kullanılarak tanımlanmışlardır. Aynı hastadan birden fazla aynı bakteri üremesi halinde biri çalışmaya alınmıştır. Tanımlanan Gram negatif çomakların ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim, seftazidim, imipenem, amikasin, gentamisin, siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılıkları NCCLS kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır⁽¹¹⁾. Antibiyotik duyarlılık testlerinin geçerliliği *E.coli* ATCC 25922 ve *P.aeruginosa* ATCC 27853 standart kalite kontrol suşları kullanılarak denetlenmiştir.

BULGULAR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Çocuk hastalıkları servis ve polikliniğinden gönderilen 77'si erkek, 128'i kız hastanın idrar örneklerinden izole edilen toplam 205 Gram negatif çomak çalışmaya alınmıştır. Bu suşların 85'i yatan, 120'si poliklinik hastalarından izole edilmiştir.

Yatan hastalardan izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları tablo 1'de, poliklinik hastalarından izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Yatan hastalardan izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlı suş sayıları.

Bakteri	AMP	AMC	CXM	CAZ	İMP	AK	GN	CİP	TMP-SMX
<i>E.coli</i> (n=49)	5	23	26	24	49	45	38	46	22
<i>Klebsiella</i> spp. (n=13)	0	6	8	9	12	10	8	10	5
<i>Serratia</i> spp. (n=7)	0	0	0	2	7	3	2	7	2
<i>Pseudomonas</i> spp. (n=5)	0	0	0	3	5	4	2	3	1
<i>Enterobacter</i> spp. (n=4)	0	1	1	2	4	4	2	4	2
<i>Proteus</i> spp. (n=4)	0	4	2	4	4	4	3	1	2
<i>M. morgani</i> (n=2)	0	0	0	0	2	2	2	1	1
<i>Citrobacter</i> spp. (n=1)	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Toplam (n=85)	6 (%7)	35 (%41)	38 (%45)	45 (%53)	84 (%99)	73 (%86)	58 (%68)	73 (%86)	35 (%41)

AMP: ampisilin, AMC: amoksisilin-klavulanik asit, CXM: sefuroksim, CAZ: seftazidim, İMP: imipenem, AK: amikasin, GN: gentamisin, CİP: siprofloksasin, TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoksazol.

Tablo 2: Poliklinik hastalarından izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlı suş sayıları.

Bakteri	AMP	AMC	CXM	CAZ	İMP	AK	GN	CİP	TMP-SMX
<i>E.coli</i> (n=82)	4	42	44	63	82	75	69	80	17
<i>Proteus spp.</i> (n=23)	2	12	11	17	23	22	20	21	15
<i>Klebsiella spp.</i> (n=10)	0	7	6	8	10	8	6	9	4
<i>Enterobacter spp.</i> (n=5)	0	0	0	4	5	5	0	3	1
Toplam (n=120)	6 (%5)	61 (%51)	61 (%51)	92 (%77)	120 (%100)	110 (%92)	95 (%79)	113 (%94)	37 (%31)

Kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir.

TARTIŞMA

Yapılan hemen bütün çalışmalarda servis ve poliklinik kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında en sık etken olarak *E.coli* izole edilmiştir^(10,12). Çalışmamızda izole edilen etkenler izolasyon sıklığı açısından değerlendirildiğinde servis kaynaklı suşlarda sıklık sırasına göre *E.coli* (% 58), *Klebsiella spp.* (%15), *Serratia spp.* (% 8); poliklinik kaynaklı suşlarda ise *E.coli* (% 68), *Proteus spp.* (% 19) ve *Klebsiella spp.* (% 8) yer almıştır. Erdoğan ve ark.⁽⁸⁾ çocuk yaş grubundaki poliklinik hastalarında idrar yolu infeksiyonu etkeni olarak ilk üç sırada *E.coli* (% 54), *Proteus spp.* (% 20) ve *Klebsiella spp.* (% 14)'nın izole edildiğini bildirmişlerdir. Davies ve ark.⁽⁷⁾ hastane kaynaklı üriner infeksiyonlarda en sık etken olarak *E.coli* (26 %), *Enterococcus spp.* (% 15), *Pseudomonas spp.* (% 13), *Klebsiella spp.* (% 10) izole etmişlerdir.

Çalışmamızda hem servis hem de poliklinik kaynaklı bakteri kökenlerinde en fazla direnç ampisiline (% 93 ve % 95) karşı saptanmıştır. Erdoğan ve ark.⁽⁸⁾ üriner sistem infeksiyon etkeni *Klebsiella spp.* ve *Enterobacter spp.* suşlarının tamamının ampisiline dirençli, *E.coli* ve *Proteus spp.* suşlarının ise % 88 ve % 81 oranında dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Ashkenazi ve ark.⁽¹⁾ servis ve poliklinik kaynaklı üriner sistem infeksiyonu etkeni *E.coli*, *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında ampisilin duyarlılığını % 19-25 olarak saptamışlardır. Bulgularımız diğer çalışmalarla uyumludur ancak duyarlılık oranları daha düşük olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda servis ve poliklinik kökenli izolatlarda amoksisilin-klavulanik asit duyarlılığı sırasıyla % 41 ve % 51 olarak saptanmış ve bu antibiyotığın yatan hastalardan izole edilen *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *M. morgani* ile poliklinik hastalarından izole edilen *Enterobacter spp.* suşlarına etkili olmadığı saptanmıştır. Karapınarlı ve ark.⁽¹⁰⁾ çocuklarda idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif çomaklarda amoksisilin-klavulanik asit direncini % 27, Cantürk ve ark.⁽⁵⁾ ise % 13 olarak saptamışlardır. Erdoğan ve ark.⁽⁸⁾ *E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* ve *Enterobacter spp.* suşlarında amoksisilin-klavulanik aside direnç oranlarını sırasıyla % 70, % 40, % 36 ve % 75 olarak bildirmişlerdir. Prais ve ark.⁽¹³⁾ da 1999 yılında *E.coli* ve

Klebsiella spp. suşlarında amoksisilin-klavulanik asit duyarlılığını % 78 olarak saptamışlardır.

Erdoğan ve ark.⁽⁸⁾ idrar yolu infeksiyonu etkenleri *Enterobacteriaceae* suşlarında sefuroksim direncini % 36 olarak saptamışlardır. Prado ve ark.⁽¹²⁾ yatan ve poliklinik hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarında ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç bulamamışken, yatan hastalardan izole edilen *Klebsiella* suşlarında % 40'ın üzerinde direnç saptamışlardır. Çalışmamızda poliklinik hastalarından izole suşlarda sefuroksim ve seftazidim duyarlılığı % 51 ve % 77, yatan hastalardan izole edilen suşlarda ise aynı oranlar % 45 ve % 53 olarak belirlenmiştir. Poliklinik ve yatan hastalardan izole edilen suşlara karşı, seftazidim duyarlılığı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.027, p=0.000). Çalışmamızda özellikle sefalosporinlere yüksek oranlarda direnç saptanmasının nedenleri arasında poliklinikten elde edilen kökenlerin tanımlanmasında hastanın son bir hafta içinde hastanede yatmamış olmasının yeterli kabul edilmiş olması; ayrıca poliklinik hastalarının belirli bir kısmının takipli hastalar olması ve kurumumuzun bölgemizde referans hastane olması nedeniyle polikliniklere de kronik sorunlu hastaların başvuruyor olması katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda imipenem duyarlılığı poliklinik ve hastane kaynaklı suşlarda sırasıyla % 100 ve % 99 olarak belirlenmiştir. Karapınarlı ve ark.⁽¹⁰⁾ ve Prado ve ark.⁽¹²⁾ üriner sistem infeksiyonu Gram negatif çomaklarda imipenem direnci saptamamışlardır. Gür ve ark.⁽⁹⁾ ise servis ve poliklinik kaynaklı Gram negatif çomaklarda % 1 oranında imipenem direnci bildirmişlerdir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre poliklinik ve hastane kökenli suşlarda amikasin duyarlılığı % 92 ve % 86, gentamisin duyarlılığı ise % 79 ve % 68 olarak saptanmıştır. Gür ve ark.⁽⁹⁾ servis ve poliklinik hastalarından izole edilen Gram negatif çomaklarda amikasin duyarlılığını % 93, gentamisin duyarlılığını % 79 olarak bildirmişlerdir. Bianchetti ve ark.⁽³⁾ ise servis hastalarından izole edilen Gram negatif çomaklarda aminoglikozid duyarlılığını % 92 olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda siprofloksasin duyarlılığı poliklinik ve servis hastalarında sırasıyla % 94 ve % 86 olarak saptanmıştır. Erdoğan ve ark.⁽⁸⁾ poliklinik hastalarından siprofloksasin

direncini % 4 olarak bildirmişlerdir. Bozkurt ve ark.⁽⁴⁾ çocuk yaş grubunda servis ve poliklinik hastalarından izole edilen Gram negatif çomaklarda siprofloksasin duyarlılığını % 94-97 arasında saptamışlardır. Prado ve ark.⁽¹²⁾ poliklinik hastalarında hiç dirençli suş saptayamamışlar, servis kökenli suşlarda ise % 90 oranında duyarlılık bildirmişlerdir.

Trimetoprim-sulfametoksazol çocuk yaş grubunda üriner infeksiyonların tedavi ve profilaksisinde sıklıkla kullanılan bir antimikrobiyal maddedir. Yıldırım ve ark.⁽¹⁵⁾ çocuk yaş grubunda yaptıkları çalışmada üriner sistem infeksiyonu olarak izole edilen *E.coli* ve *Proteus* spp. suşlarında % 50 duyarlılık saptamışlardır. Gür ve ark.⁽⁹⁾ ise çocuklarda hastane ve toplum kökenli Gram negatif üropatojenlerde trimetoprim-sulfametoksazol direncini % 52 olarak bildirmişlerdir. Vu-Thien⁽¹⁴⁾ çocuk yaş grubunda üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak izole ettikleri *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Proteus mirabilis* kökenlerinde trimetoprim-sulfametoksazol direncini % 15-35 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda poliklinik kökenli izolatlarda trimetoprim-sulfametoksazol duyarlılığı % 31, servis kökenli izolatlarda ise % 41 olarak belirlenmiştir. Çocuklarda üriner infeksiyonlarda sıklıkla kullanılan trimetoprim-sulfametoksazol duyarlılığının düşük olması bu antimikrobiyalin tedavide çok dikkatli kullanılması gerektiğini düşündürmektedir. Poliklinik hastalarından izole edilen suşlardaki daha yüksek direnç oranı istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.10).

Sonuç olarak; çocuklarda üriner infeksiyonlarda en sık etken olarak *E.coli* izole edilmiştir. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas* spp., *M.morganii*, *Citrobacter* spp. ve *Serratia* spp. suşları poliklinik hastalarından izole edilmemiştir. Bu çalışmada duyarlılık oranları Türkiye’de ve yurt dışında yapılmış birçok çalışmaya oranla daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni olarak birçok kökende direnç oranlarının hızla artıyor olması yanında, poliklinik ve servislerde izlenen hastaların nitelikleri ve antibiyotik kullanma politikaları ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlardan biri de poliklinik izolatlarını değerlendirirken bu suşların ilk atak veya tekrar hastaneye başvurular ile ilişkisini dikkate almanın gerekli olduğudur. Ampirik antibiyotik tedavisi düzenlenirken uluslararası ve ulusal rehberleri dikkate almanın yanında bölgesel ve kurumsal direnç oranlarının da dikkate alınması ve duyarlılık testlerini uygulama gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ashkenazi S, Even-Tov S, Samra Z, Dinari G: Uropathogens of various childhood populations and their antibiotic susceptibility, *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:742.
2. Bagga A: Urinary tract infections: evaluation and treatment, *Indian J Pediatr* 2001;68 (Suppl 3):405.
3. Bianchetti MG, Markus-Vecero D, Schaad UB: Antibiotic treatment of urinary tract infections in hospitalized children, *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:201.
4. Bozkurt H, Berktaş M, Gündüçoğlu H, Güzel Kurtoğlu M: Van yöresinde çocuk yaş grubu idrar kültürlerinin değerlendirilmesi, X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program kitabı s.264, Adana (2001).
5. Cantürk G, Matben D, Erbarut B, Nuhoglu A: Çocukluk çağı üriner sistem infeksiyonlarında ampirik amoksisilin+klavulanik asit kullanımı olasılığı, *ANKEM Derg* 1996;10 (2):96.
6. Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM: Pediatric urinary tract infections, *Pediatr Clin North Am* 2001;48:1441.
7. Davies HD, Jones EL, Sheng RY, Leslie B, Matlow AG, Gold R: Nosocomial urinary tract infections at a pediatric hospital, *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:349.
8. Erdoğan H, Sezer T, Özaydı E, Çelik M: Çocukluk çağı idrar yolu infeksiyon etkenleri ve antibiyotik direnç oranları, XXX.Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.374, Antalya (2002).
9. Gur D, Kanra G, Ceyhan M, Secmeer G, Kanra B, Kaymakoglu I: Epidemiology and antibiotic resistance of Gram-negative urinary pathogens in pediatric patients, *Turk J Pediatr* 1999;41:37.
10. Karapınarlı K, Tulumçulu Ş, Kaya E: Çocuklarda idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen etkenler ve antibiyotiklere dirençleri, X. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program kitabı s.322, Adana (2001).
11. National Committee of Clinical Laboratory Standards (NCCLS): Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 7th ed., Approved standard M2-A7, NCCLS, Villanova Pa (2000).
12. Prado V, Trucco O, Duran C, Mamani R, Royer M: Profile of antimicrobial resistance of agents causing urinary tract infections in Chilean children. Programa Nacional de Vigilancia de Resistencia PRONARES Surveillance Program, *Rev Med Chil* 2001;129:877.
13. 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.
14. Vu-Thien H: Antibiotic sensitivity of isolated bacteria in pediatric urinary tract infections, *Arch Pediatr* 1998;5 (Suppl 3):266.
15. Yıldırım Y, Dallar Y, Ekici S, Tanyer G: Çocukların akut üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde günde tek doz sefiksimin günde iki doz trimetoprim-sulfametoksazol ile karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 1995;9:347.