

Çocuklarda İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarında Antibiyotik Direnci

Erhan Karaaslan^{1*}, Meryem Cetin²

¹Department of Pediatrics, Medical School of Gaziosmanpaşa University, Tokat

²Department of Medical Microbiology, Medical School of Gaziosmanpaşa University, Tokat

*Corresponding author: drekaraaslan@gmail.com

⁺Speaker: drekaraaslan@gmail.com

Presentation Paper Type: Oral/Full Paper

Özet- Antibiyotik direncinin artışı güncel endişe kaynaklarından biri olmuştur, bu yüzden çoğu enfeksiyonun tedavisi zorlaşmaktadır. Bu çalışmanın amacı çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE) en sık karşılaşılan bakterial ajan etkeni *Escherichia coli*'ye karşı antibiyotik direnç durumunu araştırmaktır.

Bu araştırmada 7 yıllık bir süre içinde Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda İYE tanısıyla izlenen çocuklara ait idrar kültürlerinde üreme saptanan 1663 idrar örneğine ait veriler incelendi. İdrar toplama yöntemi olarak büyük çocuklarda orta akım idrarı, 2 yaş altı çocuklarda steril idrar torbası yöntemi uygulandı. Olguların 1376'si kız (%83), 287'si erkekti (%17). Hastaların 402 (%24)'si 2 yaş altında, 347 (%21)'si 2-5 yaş arasında, 717(%43)'si 6-11 yaş aralığında ve 197 (%12)'si 12-18 yaş aralığında idi. En yüksek direnç oranları trimetoprim/ sulfametoksazol için %48, ampisilin için %66, amoksisilin-klavulanik asit için %46 ve ampisilin / sülbaktam için %59 idi, en düşük direncin imipenem (%0,1), meropenem (%0,1), fosfomisin (%0,6), nitrofurantoin (%4) ve amikasin'e (%3) karşı gelişmiş olduğu görüldü.

İncelediğimiz çocuklarda, en yüksek direnç trimetoprim/sulfametoksazol, ampisilin, ampisilin/sulbaktam ve amoksisilin-klavulanik asite karşı vardı. En az direnç ise amikasin, nitrofurantoin, fosfomisin ve karbapenemlere karşı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, üriner sistem enfeksiyonu, *Escherichia coli*, antibiyotik, direnç

Antibiotic resistance rates to *Escherichia coli* isolated from urine cultures in children

Abstract- The development of high antibiotic resistance has been one of the current concerns, so treatment of various infections has become even more difficult. The aim of this study was to investigate the antibiotic resistance to *Escherichia coli*, the most common bacterial agent in childhood urinary tract infections (UTI).

In this study, data of 1663 urine cultures of children diagnosed with UTI in the Department of Pediatrics, Gaziosmanpaşa University, were examined. Urine collection was performed by mid-flow urine in older children and sterile bag method in children below 2 years' old. Of the cases, 1376 were female (83%) and 287 were male (17%). 402 (24%) of the cases were under 2 years of age, 347 (21%) were between the ages of 2-5, 717 (43%) were between the ages of 6-11 and 197 (12%) were between the ages of 12-18. The highest resistance rates were 48% for trimetoprim/sulfamethoxazole, 66% for ampicillin, 46% for amoxicillin-clavunic acid and 59% for ampicillin/sulbactam and the lowest resistance were found against imipenem (0.1%), meropenem (0.1%), fosfomycin (0.6%), nitrofurantoin (4%) and amikacin (3%).

In conclusion, the highest resistance rates to *E.coli* in children were determined against trimethoprim sulfamethoxazole, ampicillin, ampicillin/sulbactam and amoxicillin-clavunic acid. The lowest resistance rates were determined against amikacin, nitrofurantoin, fosfomycin and carbapenems.

Keywords: Childhood, urinary tract infection, *Escherichia coli*, antibiotic resistance

Giriş

Antibiyotik direnci bütün dünyada kabul görmüş sağlık tehditlerinden biridir. Bakteriyele antibiyotik direnci, mevcut tedavilerin zorlaşmasına yol açar ve ek ekonomik yük getirir (1). Antibiyotik direnci doğal bir süreçtir, fakat son yıllarda artan antibiyotik kullanımı sonucunda direnç oranlarında aşırı artış gözlenmektedir, direnç eğilimleri bu şekilde devam ederse 2050 yılında antibiyotik direncine bağlı her yıl 10 milyon kişinin öleceği tahmin edilmektedir (2).

İdrar yolu enfeksiyonlar (İYE) yaygın enfeksiyonlar arasındadır, 6 yaşından önce %1-7 oranında İYE insidansı bildirilmiştir (3), bu nedenle antibiyotik direnç modelleri için tipik örnekler sunabilir. İYE şüphesi olan çocuklarda en yaygın yönetim stratejisi kültür sonuçlarını beklerken ampirik antibiyotik tedavisi başlamaktır, çünkü yaşı küçük çocuklar böbrek hasarlanması ve böbrek yetmezliği dahil olmak üzere akut veya kronik komplikasyonlara daha hassastır (4). Yerel duyarlılık oranlarının bilinmesi İYE'lerde uygun ampirik tedavinin seçimi için önemlidir. Bu çalışma çocuklarda toplumla ilişkili İYE hastalarından en sık izole edilen *Escherichia Coli* (E. Coli)'nin antibiyotik direnç oranlarını incelemektedir.

Yöntem

Ocak 2012- Aralık 2018 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümünde retrospektif kesitsel bir çalışma yapılmıştır. İdrar kültür sonuçları ve olguların demografik bilgileri tıbbi kayıtlarından elde edildi.

Veriler, aşağıdaki yaş kategorilerinde sınıflandırılmıştır: bebekler (<2 yaş), okul öncesi yaş (3-5 yıl), okul yaşı (6-11 yıl) ve ergenlik sonrası yaş (12-17 yıl). Yaş grupları, çocuklar için tipik hasta popülasyonlarına dayanarak seçildi.

Kategorik veriler için frekans ve oranlar kullanıldı. Farklılıkları karşılaştırmak için ki-kare ve ki-kare için trend testleri kullanıldı. Tüm analizler 2 taraflıydı ve p <0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizi R (v3) yazılımı (<http://www.R-project.org>) kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Toplam 13738 kültür izolatının 11251'inde kültürde üreme olmazken, 1854 (%14) idrar izolatında *E. coli* üremesi oldu. Bu izolatların çoğu (%83) kız çocuklarından elde edildi. Kültürlerin yaş dağılımı cinsiyete göre değişmekte idi: kız çocuklarında izolatların %49'u 6-11 yaş arası idi, geriye kalan izolatlar sırasıyla %17, %22'i ve %12'ı 2 yaş altı, 2-5 ve 12-18 yaş arası olgulardan elde edildi. Erkeklerde 2-5 yaş, 6-12 ve 13-17 yaş grubundaki olgularda sırasıyla %15, %14 ve %11'sinden izole edildi (Tablo 1).

TABLE 1: Yaş ve cinsiyete göre idrar izolatlarının oranları

	Erkek	Kız	Total
<2 yaş	173 (%60)	229 (%17)	402(%24)
2-5 yaş	40 (%14)	307 (%22)	347 (%21)
6-11 yaş	44 (%15)	673 (%49)	717 (%43)
12-18 yaş	30 (%11)	167 (%12)	197 (%12)
Toplam	287	1376	1663

Escherichia coli'nin direnci ampisilin (AMP), ampisilin-sulbaktam (SAM), amoksilin/klavunat (AMC) ve trimetoprim/sulfametoksazol (TMP)'e sırasıyla %66, %59, %46 ve %48 ile en yüksekti, meropenem ve imipenem *E. coli*'ye karşı en aktif antibiyotikler (%0,1) idi, ardından fosfomisin (%0,6) ve nitrofurantoin (%4) diğer aktif antibiyotikler idi (Tablo 2). *E. coli*'nin amikasin ve gentamisin'e direnci sırasıyla %3 ve %14 olarak bulundu. *E. coli*'nin sefalosporinlere direnci çok yüksek idi: sefazolin'e %37, sefuroksim'e %35, seftriakson'e %32 ve seftazidim'e %24 direnç oranları bulundu. (Tablo 2).

TABLE 2: Yaş gruplarına göre direnç oranları (%)

	<2 yas	3-5	6-11	12-18	Toplam	p
Amikazin	5	1	3	0,5	3	<0,05
Gentamisin	21	13	11	10	14	<0,05
Amoksilin/Klavunat	51	44	45	37	46	<0,05
Ampisillin	73	69	64	55	66	<0,05
Ampisilin/Sulbaktam	61	62	57	54	59	<0,05
Trimetoprim/sulfametoksazol	49	50	49	36	48	<0,05
Nitrofurantoin	3	4	4	5	4	0,12
Sefazolin	49	36	33	31	37	<0,05
Sefuroksim	47	33	31	30	35	<0,05

Seftriakson	43	33	27	27	32	<0,05
Seftazidim	33	23	22	19	24	<0,05
Siprofloksasin	24	16	17	20	19	0,07
İmipenem	0	0,3	0	1,0	0,1	0,68
Meropenem	0	0	0,2	0	0,1	0,53
Piperasilin/Tazobaktam	12	15	13	11	13	0,93
Sefaperazon/Sulbaktam	17	13	11	11	13	<0,05
Aztreonam	30	20	17	19	21	<0,05
Fosfomisin	0,5	0,7	0,4	1	0,6	0,79

Yıllara göre antibiyotik direncinin değerlendirilmesinde, sefalosporinlere direnç oranları anlamlı yükseldiği gözlemlendi: buna göre sefazolin direnci 2012 yılında %32 iken 2016 yılında %41'e yükseldi, sonraki yıllarda %40 civarında kaldı. Sefuroksim ve seftriakson direnç oranlarında benzer şekilde yükseldi, sonraki yıllarda yüksek oranlarda devam ettiği görüldü. Siprofloksasin direnç oranları 2012 yılında %17 iken 2017 yılında %23'e kadar anlamlı şekilde yükseldiği görüldü. Diğer ajanların direnç oranlarında yıllar içinde değişiklik gözlenmedi (Tablo 3).

TABLE 3: Yıllara göre antibiyotik direnç değişimleri (%)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	p
Amikazin	3	5	3	2	2	2	2	0,07
Gentamisin	10	10	18	18	17	17	11	0,12
Amoksilin/Klavunat	41	39	37	48	44	45	38	0,55
Ampisilin	76	69	64	66	58	64	64	<0,05
Ampisilin/Sulbaktam	49	53	67	62	55	65	63	<0,05
Trimetoprim/sulfametoksazol	46	48	52	48	40	47	52	0,85
Nitrofurantoin	4	1	6	5	4	2	4	0,76
Sefazolin	32	34	37	40	41	40	39	<0,05
Sefuroksime	29	33	38	36	37	40	38	<0,05
Seftriakson	26	28	37	34	33	35	34	<0,05
Seftazidim	23	20	21	27	26	28	28	<0,05
Siprofloksazin	17	16	17	23	17	23	19	<0,05
İmipenem	0	0	0	0	0,6	0	0	0,49
Meropenem	0	0	0	0	0	0,6	0	0,24
Piperasilin/Tazobaktam	10	11	15	17	11	14	11	0,73
Sefaperazon/Sulbaktam	15	11	11	15	12	13	15	0,65
Fosfomisin	0	0,6	0	0	0	0	2	0,6
Aztreonam	24	23	16	22	19	21	22	0,96

Tartışma

Bu çalışmada, çocuklardan elde edilen idrar örneklerinde E.coli'nin ampisilin, amoksilin/klavunat ve trimetoprim/sulfametoksazol ve sefazolin'e yüksek oranda dirençli olduğu gösterilmiştir. Birinci seçenек antibiyotiklere direncin, 2 yaş altındaki yaş grubunda en yüksek olduğu gözlemlenmiş ve yaş ile direnç oranlarının düştüğü ortaya konmuştur. Ampisilin-sulbaktam ve tüm sefalosporinlere direncin yıllar geçtikçe kademeli arttığı bulundu.

İdrardan izole edilen bakterilerin direnç oranlarındaki artış, Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nden (ECDC) elde edilen raporlarda belgelenmiş, E. coli izolatlarının yarısından fazlasının, en az bir antibiyotik direnci olduğu bildirilmiştir (5). Bu çalışmada AMP (%66, AMC (% 46) ve TMP (% 48)'e karşı yüksek direnç oranları bulunmuştur. Ülkemizde yapılan yakın tarihli bir çalışmada TMP direnci %51, AMP direnci %70 ve AMC direnci %36 olarak bulunmuştur (6). Ülkemizde çocuklarda yapılan çalışmalarda 2008 yılından sonraki çalışmalarda bu antibiyotiklere direnç seviyelerinin daha önceki yıllara oranla azaldığı bildirilmiş, bunun nedeni olarak ampirik antibiyotik tercihinin azaldığı ileri sürülmüştür (7). Bu çalışmada yıllar göre SAM'a direnç yükselmiş, AMP'ye direnç ise düşüş göstermiştir, TMP direnci ise hep yüksek düzeyde kalmıştır. Erişkin İYE klavuzlarında antibiyotik direnci % 20'yi aştığında, o antibiyotiğin ampirik kullanımını önerilmemektedir (8), bu nedenle AMP, AMC ve TMP'nin bölgemizdeki çocuklarda İYE'nin ampirik tedavisi için uygun olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda sık reçete edilen sefazolin (%37), sefuroksim (%35) ve seftriakson (%32) direnç oranlarının yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda sefalosporinlere karşı yüksek direnç, muhtemelen GSBL üreten bakterilerin yüksek sıklığıydı, bu gibi durumlarda, ciddi İYE'lerde bir aminoglikosid en makul ampirik seçim

olacaktır.

Bu çalışmada, amikasin ve gentamisin dirençleri sırasıyla %3 ve %14 idi ve 2012-18 zaman diliminde anlamlı bir yükselme görülmedi. Aminoglikozitler, GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.* enfeksiyonları için karbapenemleri son seçenek olarak bırakmak için üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı bir seçenek olarak önerilmektedir (9). Bu çalışmada, aminoglikozitler %20'nin altında direnç oranlarına sahipti, bu nedenle şiddetli İYE'lerde tercih edilebilirler.

Bitsori ve ark. (10) nitrofurantoin direncinin düşük olduğunu bildirmekte ve çocuklarda İYE'de ampirik tedavi için alternatif bir tedavi önermektedirler. Bizim sonuçlarımız çocuklarda alt İYE alternatif tedavisinin ampirik seçeneklere dahil edilmesini düşündürmektedir. Bununla birlikte, idrardaki mükemmel atılımına rağmen, kanda yeterli konsantrasyona ulaşmadığından üst İYE'lerde nitrofurantoin önerilmemektedir (11). Antibiyotik direncinde hasta yaşının bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir, hasta yaşı ne kadar küçükse, idrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik direnç oranı yükseldiği gösterilmiştir (12). Bu çalışmadan elde edilen veriler genel antimikrobiyal direncin 2 yaş altında çok yüksek olduğunu, 2 yaşından sonra direnç oranlarının düşme eğiliminde olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda, aminopenisilin ve sefalosporinlerde *E. coli* direncinin yaş büyüdükçe anlamlı derecede düştüğü gözlemlendi.

Sonuç olarak, amoksisilin, trimetoprim/sulfametoksazol, amoksisilin/ klavunat, ampisilin/sulbaktam, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler gibi sıklıkla reçete edilen antibiyotikler pediatrik İYE için ilk seçenek olarak düşünülmemelidir, yaş grubu uygun olanlarda alt İYE'ler için nitrofurantoin veya fosfomisin uygun alternatiflerdir. Yüksek ateşi ve genel durumu kötü olan üst İYE'li olgularda aminoglikozitler hala bir seçenek olarak durmaktadır. Antimikrobiyal direnç, hastanın çocuk yaşına göre değişir; bu nedenle, ampirik antibiyotik reçete edildiğinde hastanın yaşı dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 15;352:i939.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Rev Antimicrob Resist*. 2016. 2017.
3. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry, BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. American Medical Association (AMA); 2007 Jul 11;298(2):179–86.
4. Price E, Pallett A, Gilbert RD, Williams C. Microbiological aspects of the UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidance on urinary tract infection in children. *J Antimicrob Chemother*. 2010 May;65(5):836–41.
5. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm; 2018 Nov;:1–108.
6. 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 Apr;14(2):176.e1–176.e5.
7. Aykan SB, Ciftci IH. [Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a meta-analysis]. *Mikrobiyol Bul*. 2013 Oct;47(4):603–18.
8. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press (OUP); 2011 Mar 1;52(5):e103–20.
9. 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.
10. Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol*. Springer Berlin Heidelberg; 2014 Jun;29(6):1053–8.
11. 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*. *BMJ*; 2003 Mar;88(3):215–8.
12. Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics (AAP); 2010 Apr;125(4):664–72.