



Güney Hindistan'da Bir Eğitim Hastanesindeki Çocuklarda Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Mikrobiyolojik ve Antimikrobiyal Profili

Microbiological and Antimicrobial Profile of Urinary Tract Infection in Children from a Teaching Hospital in South India

Bhuvanesh Sukhlal Kalal¹, Rajni B. Patel²

¹ St. John's Tıp Fakültesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Bengaluru, Hindistan

² Yenepoya Tıp Fakültesi Hastanesi, Hastane Yönetimi Bölümü, Mangaluru, Hindistan

Özet

Giriş: İdrar yolu enfeksiyonları önemli bir sağlık sorunu olmakla birlikte pediatrik popülasyon arasında görülen bütün enfeksiyonların %3'ünden sorumludur. Yükselen antibiyotik direnci ile ilgili her geçen gün sayısı artan raporlar özellikle antibiyotik suistimalinin yaygın olduğu ülkelerde antimikrobiyal etkinliğin devamlı takibinin yapılmasının gerekliliğinin altını çizmektedir. Bu retrospektif çalışma, bakteriyel izolatların pediatrik popülasyonda yaygın biçimde kullanılan antibiyotiklere karşı direncini incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, Haziran 2012 ile Aralık 2012 tarihleri arasında güney Hindistan'da bir eğitim hastanesini ziyaret eden pediatrik hastaların (1 aylıktan 15 yaşa kadar) idrar izolatları ve onların antibiyotik duyarlılıklarına ait kayıtlar değerlendirildi.

Bulgular: Test edilen 342 örnekten 62'sinde (%18.1) önemli ölçüde üreme görüldü ve bunların 42 (%67.8)'si beş yaş altı ağırlıklı olarak erkek popülasyonda elde edildi. En yaygın üriner patojeni olan *Escherichia coli* (%48.4) sefalosporin (%87.5) ve florokinolonlara (%81.7) en yüksek direnci gösterirken en düşük direnci nitrofurantoin (%30) ve aminoglikozite (%38.3) gösterdi.

Sonuç: Pediatrik popülasyonda idrar yolu enfeksiyonuna (İYE) yol açan üriner patojenler, İYE tedavisinde ampirik kullanım için önerilen antibiyotiklerin birçoğuna karşı yüksek oranda dirençliler. Bölgesel denetleme programlarının geliştirilmesi ulusal İYE kılavuzunun uygulamaya konmasında gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik duyarlılığı, çocuklar, *Escherichia coli*, Hindistan, direnç

Abstract

Objective: Urinary tract infections are an important healthcare issue and are responsible for nearly 3% of all infections among the pediatric population. There are increasing reports on rising antibiotic resistance and these reports stress the continual surveillance of antimicrobial efficacy, particularly in countries with wide antibiotic abuse. This retrospective study aims to analyze the resistance of bacterial isolates to commonly used antibiotics in pediatric populations.

Material and Methods: In this study, records of all urine isolates and their antibiotic susceptibility profile from pediatric patients (1 month to 15 years) visiting a teaching hospital in south India in between June 2012 and December 2012 were evaluated.

Results: Of 342 samples tested, 62 (18.1%) showed significant growth, and 42(67.8%) were from children under 5 years of age, with male predominate. *Escherichia coli* (48.4%) the most prevalent urinary pathogen, resistant to cephalosporin (87.5%) and fluoroquinolones (81.7%) and lowest resistance to nitrofurantoin (30%) and aminoglycoside (38.3%),

Conclusion: The uropathogens causing UTI in the pediatric population are highly resistant to most of the antibiotics recommended for empiric use in the therapy of UTI. Development of regional surveillance programs is necessary for implementation of national UTI guidelines.

Keywords: Antibiotic susceptibility, children, *Escherichia coli*, India, resistance

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Bhuvanesh Sukhlal Kalal

Department of Biochemistry, Yenepoya Medical College; and Yenepoya Research Centre, Yenepoya University, Mangaluru, 575018, Karnataka-India

E-mail: bhuvanesh611@gmail.com

©Telif Hakkı 2017

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği - Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Pediatric Infectious Diseases Society - Available online at www.cocukenfeksiyon.org

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), pediatrik popülasyonda yaygın bir bakteriyel enfeksiyondur. Yaşamın ilk on yılında tahmini İYE insidansı erkeklerde %1 kızlarda ise %3'tür (1). İlk İYE sonrasında ilk 6-12 ay boyunca İYE prevalansı infantlar ve çocuklarda %30'a kadar çıkmaktadır (2). Tedavi edilmemiş İYE tekrarlayan enfeksiyon, sepsis ile sonuçlanan piyelonefrit, erken doğum ve böbrek hasarı gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceği için zamanında değerlendirme ve tedavi büyük öneme sahiptir (3). Antimikrobiyaller ve tercih edilen ilaçların kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) seçilmiş dönemlerinde uygun dozajlarda (tercihen azaltılmış miktarda) yazılması önerilmektedir (4). Antibiyotiklerin uygunsuz ve yaygın kullanımı, çok ilaca dirençli patojenlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (5).

Bu retrospektif çalışmada, İYE tedavisi için bir eğitim hastanesine gelen pediatrik popülasyondan belgelenen idrar izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarını ve mikrobiyolojik profillerini inceledik.

Gereç ve Yöntemler

Güney Hindistan'da bir hastanenin yatan hasta ve ayakta tedavi edilen hasta bölümlerinden Haziran 2012 ve Aralık 2012 tarihleri arasında toplanan kültürde pozitif olan idrar izolatları üzerinden retrospektif bir çalışma yürütüldü. İdrarın ilk örneğinden üreyen patojen(ler) analiz edildi.

Örnek işleme, ayırma ve patojenlerin tespiti standart protokol gereğince ve başka yerde de tarif edilen şekilde yürütüldü (6,7). Kısaca, iyi karışmış idrar örneğinden bir öze dolusu kadarı %5 koyun kanlı Sistin Laktöz Elektrolitten Yetersiz (CLED) agarda aşılandı. Önemli ölçüde üreme gösteren örnek, ki bu da $\geq 10^4$ koloni oluşturucu birimdir (CFU/mL) anlamlı bulunarak ileri tespit ve duyarlılık testlerine alındı. Duyarlılık testi, Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile yürütüldü ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü 2012 kılavuzuna göre yorumlandı. Tekrarlanan örnek (zaten dahil edilmiş aynı hastadan), ikiden fazla organizmanın ürettiği örnekler ve perineal kontaminasyonun kanıtı olanlar analize dahil edilmedi.

İstatistiksel analizler SPSS 16 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) üzerinde yürütüldü. Ki-kare testi (χ^2) ve z testi %95'lik güven ile cinsiyet alt grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkları tanımlamak için kullanıldı. Olasılık faktörü (p) 0.05'ten düşük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma dönemi boyunca, toplamda 342 idrar numunesi kültür için toplandı ve bunlardan 62 (%18.1)'si anlamlı üreme gösterdi. Altmış iki izolattan 42'si beş yaş altı çocuklara aitti ve erkek/kız oranı 1.5/1 idi (Tablo 1). Ortalama yaş 3'tü (IQR 1, 6) ve %56.5'i erkekti.

Gram-negatif bakteriler izolatların %79'unu oluştururken *E. coli* (%54.8) en yaygın patojen olarak bulundu. Cinsiyetler arasında ayırma oranında anlamlı bir fark saptanmadı [$\chi^2 = 7.696$ (8), $p = 0.4637$] (Tablo 2).

Antimikrobiyal duyarlılık paterni, izolatların çoğunun sefalosporin ve nitrofurantoine dirençli; aminogliserite duyarlı ve florokinolon antibiyotiklere karşı daha düşük duyarlılığa sahip olduğunu ortaya çıkardı. Bireysel üriner patojenlerin antibakteriyel direnç eğilimi Tablo 3'te verilmiştir.

Tartışma

İYE çok yaygın bir pediatrik rahatsızlık olduğu için tanısı ve tedavisi çocuk sağlığı, antibiyotik direnç gelişimi ve sağlık bakım maliyetleri açısından önemlidir (3,8,9). Üriner patojenlerin prevalansı ve antimikrobiyal duyarlılığı zaman ve coğrafi alan ile farklılık gösterebilir. Dolayısıyla, İYE'nin yerel etyolojisini gözlemlemek ampirik tedaviyi yönlendirme açısından yararlı olacaktır (10,11).

Bu retrospektif çalışma, İYE'nin yaş ve cinsiyet açısından dağılımını ve güney Hindistan'da sağlık hizmeti arayan pediatrik popülasyondaki üriner patojenlerin antibiyotik direnç paternlerini vurgulamaktadır. Diğer çalışmalara benzer şekilde bizim çalışma kohortumuzda etkilenmiş olan erkek oranı daha yüksekti (10,12). Daha önceki bir rapor, sünnit edilmemiş erkek çocukların İYE'ye yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu, bunun sebebinin ise mikroorganizmaların

Tablo 1. Kültür pozitif idrar örneklerinin yaş ve cinsiyet bakımından dağılımı

Yaş	Erkek (%) n= 35	Kadın (%) n= 27	Toplam (%) n= 62	Z testi	p
1 ay-1 yaş	13 (37.1)	10 (37.0)	23 (37.1)	0.0082	0.9935
2-5 yaş	12 (34.3)	7 (25.9)	19 (30.6)	0.7	0.4769
6-10 yaş	5 (14.3)	8 (29.6)	13 (21.0)	1.5	0.1422
11-15 yaş	5 (14.3)	2 (7.4)	7 (11.3)	0.9	0.3947

$\chi^2 = 2.698$ (3), $p = 0.4406$.
Parantez içindeki rakamlar yüzdelik dilimi ifade etmektedir.

Tablo 2. Hasta cinsiyetleri arasında izolatların sıklık dağılımı

İzolatlar	Erkek (%) n= 35	Kadın (%) n = 27	Toplam (%) n = 62	Z testi	p
<i>Citrobacter</i> spp.	1 (2.9)	0	1 (1.6)	0.9	0.3723
<i>Escherichia coli</i>	17 (48.6)	13 (48.1)	30 (48.4)	0.0	0.9688
<i>Enterobacter</i> spp.	5 (14.3)	1 (3.7)	6 (9.7)	1.4	0.1617
<i>Klebsiella</i> spp.	3 (8.6)	2 (7.4)	5 (8.1)	0.2	0.8635
NFGNB	3 (8.6)	1 (3.7)	4 (6.5)	0.8	0.4366
<i>Proteus</i> spp.	0	2 (7.4)	2 (3.2)	1.6	0.1019
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1 (3.7)	1 (1.6)	1.1	0.2513
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (11.4)	4 (14.8)	8 (12.9)	0.4	0.6919
<i>Candida</i> spp.	2 (11.4)	3 (11.1)	5 (8.1)	0.0	0.9705

$\chi^2 = 7.696$ (8), $p = 0.4637$. NFGNB: Non-fermenting gram-negatif basili.
Parantez içindeki rakamlar yüzdelik dilimi ifade etmektedir.

Tablo 3. Pediatrik popülasyondan izole edilen bakteriyel patojenlerin antibiyotik direnç paternleri (%),

İzolatlar	n	Amp	Sz	Stks	Spz	Saz	PT	Gn ^a	Net	AK	Cot	Nit	Nks	Cip	Lef	Mrp	Spm
<i>Citrobacter</i> spp.	1	100	100	100	100	100	100	100	0.0	0.0	100	100	100	100	100	0.0	100
<i>Escherichia coli</i>	30	100	90.0	86.7	86.7	86.7	46.7	76.7	40.0	36.7	80.0	30.0	86.7	86.7	76.7	20.0	80.0
<i>Enterobacter</i> spp.	1	100	100	100	100	100	0.0	0.0	100	0.0	100	100	100	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>Klebsiella</i> spp.	7	100	71.4	71.4	71.4	71.4	42.9	71.4	28.6	42.9	71.4	85.7	57.1	57.1	28.6	0.0	57.1
NFGNB	4	-	-	-	50.0	50.0	0.0	25.0	0.0	25.0	-	-	-	50.0	-	25.0	-
<i>Proteus</i> spp.	2	100	100	100	100	100	0.0	50.0	100	100	100	100	100	100	50.0	0.0	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	-	-	-	50.0	25.0	25.0	75.0	25.0	25.0	-	-	-	75.0	-	25.0	-
<i>Enterococcus</i> spp.	8	87.5	-	-	-	-	-	62.5	-	-	-	12.5	87.5	75.0	-	-	-
Toplam	57	97.9	92.3	91.6	79.7	76.2	30.6	57.6	41.9	32.8	90.3	71.4	88.6	68.0	51.0	10.0	67.4

n: İzolat sayısı, Amp: Ampisilin, Sz: Sefazolin, Sftk: Sefotaksim, Spz: Sefoperazon, Saz: Seftazidim, PT: Piperasilin + tazobaktam, Gn: Gentamisin, Net: Netilmisin, AK: Amikasin, Cot: Co-trimoksazol (trimetoprim-sulfametoksazol), Nit: Nitofurantoin, Nks: Norfloksazin, Cip: Ciprofloksazin, Lef: Levofloksazin, Mrp: Meropenem, Çpm: Sefepim, NFGNB: Non-fermenting gram-negatif basili; ^a: *Enterococcus* spp. için yüksek seviyede gentamisin, - : Test edilmedi.

prepüs altında gelişmesi ve idrar yoluna girmesi olduğunu bildirmiştir (13). Birkaç eski raporla uyumlu olarak *E. coli* bizim çalışmamızda da en yaygın biçimde karşılaştığımız türdü (5,10,14). Ancak, ülkenin diğer bölgelerinde yapılan çalışmalar ya örneklem büyüklüğündeki farklılıklar, coğrafi lokasyon ya da popülasyon dolayısıyla farklı ayrışma oranları göstermiştir.

Antibiyotik direnci dünya çapında önemli bir klinik sorun haline gelmiş ve yıllar içerisinde yükseliş göstermiştir (15). Patojenlerin antimikrobiyal duyarlılık paterni bölge, hasta popülasyonu ve sağlık kuruluşunun türü bakımından çeşitlilik gösterir (9,16). Bizim ortamımızdaki izolatların çoğunluğu çoklu ilaç direncine sahipti. Ampisilin ve sefalosporinlere (birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak) direnç daha yaygın olarak gram-negatif basillerde görüldü. İzolatların %61'i İYE tedavisinin temeli olan florokinolonlara karşı direnç gösterdi. Bu eğilimler, bu hasta çocuklarda daha önce uygulanan antimikrobiyal tedaviyi, farklı türdeki enfeksiyonların artması sebebiyle daha

fazla antibiyotik kullanımını ve sıklıkla klinik olarak kabul edilen zaman diliminden daha kısa süren kendi kendine ilaç kullanımına işaret etmektedir (17,18). Düzgün bir antibiyotik politikasının olmayışı ve hastane enfeksiyon kontrol uygulamalarının eksikliği bakterilerde direnç genlerinin ortaya çıkması ve yayılmasına yol açmaktadır (17-19). Karbapenemlere direnç, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreticilerinde yaygın olarak görülmüştür (%25). Dirençli gram-negatif enfeksiyonlarına karşı karbapenemler son savunma hattı oldukları için bu antibiyotiklere direnç daha yüksek morbidite, mortalite, masraf ve uzamış hastanede kalış süresiyle sonuçlanabilir (20). İyi klinik uygulamaları kalan sınırlı antibiyotiklerin kullanımına rehberlik etmelidir. Bölgesel denetleme programları, Hindistan'da İYE tedavisi rehber kılavuzunun güncellenmesi için gereklidir.

Bu çalışmanın sınırlılıkları aşağıdaki gibidir: Retrospektif çalışma İYE için mevcut olan verileri engelledi; sadece hastaneye gelen hastalar çalışmaya dahil edildi; topluluktaki

İYE iyi bir şekilde değerlendirilmedi; idrar örnekleri toplamada çeşitlilik ve klinik yanıt ve sonuç üzerinde yetersiz veri.

Sonuç

E. coli çocuklarda İYE'den sorumlu olan en yaygın patojendir. Pediatrik popülasyonda İYE'ye sebep olan üriner patojenler İYE tedavisinde ampirik kullanım için önerilen birçok antibiyotiğe karşı oldukça dirençliler. İyi klinik uygulamalar ve bölgesel denetleme programları, tedavi kılavuzunu güncellemek için gerekli olacaktır.

Teşekkür

Yenepoya Üniversitesi Yenepoya Araştırma Merkezi, Mangaluru'da Dr. Nagaraj K'ye makaleyi ve önerileri eleştirel açıdan okuduğu için, Dr. Neevan D'souza ve Bayan Megha Nair'e statik analiz ile ilgili yardımları için teşekkür ederiz.

Hasta Onamı: Çalışma laboratuvar verilerinin retrospektif bir incelemesi olduğu için hasta onamı alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Tasarım - BSK; Denetleme - BSK; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - RBP; Analiz ve/veya Yorum - RBP; Literatür Taraması - BSK, RBP; Yazıyı Yazan - BSK, RBP; Eleştirel İnceleme - BSK, RBP

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:379-400. vi. [CrossRef]
2. Stein R, Dogan HS, Hoebke P, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol* 2015;67:546-58. [CrossRef]
3. Indian Society of Pediatric Nephrology, Vijayakumar M, Kanihar M, Nammalwar BR, Bagga A. Revised statement on management of urinary tract infections. *Indian Pediatr* 2011;48:709-17. [CrossRef]
4. Mishra OP, Abhinay A, Prasad R. Urinary infections in children. *Indian J Pediatr* 2013;80:838-43. [CrossRef]
5. Nagaraj S, Kalal BS, Kamath N, Muralidharan S. Microbiological and antimicrobial profile of pathogens associated with pediatric urinary tract infection: A one year retrospective study from a tertiary care teaching hospital. *National Journal of Laboratory Medicine* 2014;3:4-7. [CrossRef]
6. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 21st Informational Supplement, CLSI-2012. M100-S21, Vol.31 No.1. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
7. Collee G DP, Fraser G, Marmian P. Mackey and MacCartney's Practical Medical Microbiology. 14th ed. Singapore: Churchill Livingstone Publishers. 2003;2.
8. Najar MS, Saldanha CL, Banday KA. Approach to urinary tract infections. *Indian J Nephrol* 2009;19:129-39. [CrossRef]
9. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13:269-84. [CrossRef]
10. Gupta P, Mandal J, Krishnamurthy S, Barathi D, Pandit N. Profile of urinary tract infections in paediatric patients. *Indian J Med Res* 2015;141:473-7. [CrossRef]
11. Akhtar MS, Mohsin N, Zahak A, et al. Antimicrobial sensitivity pattern of bacterial pathogens in urinary tract infections in South Delhi, India. *Rev Recent Clin Trials* 2014;9:271-5. [CrossRef]
12. Kalal BS, Nagaraj S. Urinary tract infections: a retrospective, descriptive study of causative organisms and antimicrobial pattern of samples received for culture, from a tertiary care setting. *Germs* 2016;6:132-8. [CrossRef]
13. Laway MA WM, Patnaik R, Kakru D, Ismail S, Shera AH, Shiekh KA. Does circumcision alter the periurethral uropathogenic bacterial flora. *Afr J Paediatr Surg* 2012;9:109-12. [CrossRef]
14. Taneja N, Chatterjee SS, Singh M, Singh S, Sharma M. Pediatric urinary tract infections in a tertiary care center from north India. *Indian J Med Res* 2010;131:101-5. [CrossRef]
15. Nickel JC. Urinary Tract Infections and Resistant Bacteria: Highlights of a Symposium at the Combined Meeting of the 25th International Congress of Chemotherapy (ICC) and the 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), March 31-April 3, 2007, Munich, Germany. *Rev Urol* 2007;9:78-80. [CrossRef]
16. 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;352:i93
17. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T* 2015;40:277-83. [CrossRef]
18. Saha S, Nayak S, Bhattacharyya I, et al. Understanding the patterns of antibiotic susceptibility of bacteria causing urinary tract infection in West Bengal, India. *Front Microbiol* 2014;5:463. [CrossRef]
19. Kapil A. Taming antimicrobial resistance: a national challenge. *Natl Med J India* 2015;28:1-3. [CrossRef]
20. Xu Y, Gu B, Huang M, et al. Epidemiology of carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) during 2000-2012 in Asia. *J Thorac Dis* 2015;7:376-85. [CrossRef]