

## ÇOCUKLUK ÇAĞI İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA İLK TEDAVİ SEÇENEĞİ NE OLMALIDIR?

### WHAT IS THE FIRST CHOICE IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION IN CHILDHOOD?

Dr. Sevgi Mir, Dr. Osman Dönmez, Dr. Caner Kabasakal, Dr. Ferah Sönmez, Dr. Alphan Cura

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Bornova-İZMİR

#### ÖZET

*Çocukluk yaş idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE) idrar kültür sonucu elde edilinceye kadar körleme ilaç tedavisi başlanması gerekmektedir. Son yıllarda kotrimoksazole (SMX-TM'e) direnç gelişiminin artması hekimleri yeni arayışlara yöneltmiştir.*

*Bu çalışmada bölgemizdeki birincil İYE 'larında bakteriyel rezistans oranı ile SMX-TM'in etkinliği ve sefuroksim aksetil, sulbaktam-ampisilin İYE 'larındaki yeri belirlenmek istenmiştir. Çalışmaya birincil İYE 'nu olan ve kemoterapi kullanmamış 60 çocuk alındı. İYE tanısı idrar kültürü ve Fuchs- Rosenthal kamerası ile anlamlı sayıda bakteriüri saptanmasıyla kondu. Rastgele 20 'şer kişilik 3 gruba ayrılan çocuklara idrar ve kan örnekleri alındıktan sonra 10 günlük SMX-TM veya sefuroksim aksetil yada sulbaktam-ampisilin tedavisi başlandı. İzlemede değerlendirmeye gelmeyen 10 hasta ile idrar kültüründe üreme olmayan 6 hasta çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan hastaların yaş dağılımı 6 ay ile 11 yaş arasında olup yaş ortalamasında  $4,9 \pm 3,2$  yıl ve kız erkek oranı 1,2 idi.*

*Çalışmadaki 44 hastanın 29'unda E. coli, 6'sında Klebsiella pneumonia, 5'inde Proteus mirabilis, 2'sinde Staf. aureus, 1'inde Pseudomonas saptandı. E. coli suşlarının % 44,8'i SMX-TM'e dirençli bulunurken alt İYE'da SMX-TM tedavisi ile % 62,5, sefuroksim aksetil ile %66,7 sulbaktam-ampisilin ile %75 oranlarında başarı elde edilmiştir. Üst İYE 'larında ise sefuroksim (%100) ile elde edilen yanıtlar hem SMX-TM (%40), hem de sulbaktam-ampisilin (%85,7) ile sağlanan başarıdan anlamlı düzeyde üstündür ( $p < 0,05$ ).*

*Bu sonuçlara göre birincil alt İYE'larında sulbaktam-ampisilin kullanılabilir ve SMX-TM ilk seçenek olarak önerilirken; üst İYE 'larında sefuroksim aksetil kullanılabilir.*

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, idrar yolu enfeksiyonu, tedavi, antibiyotikler.

#### SUMMARY

*The treatment of the urinary tract infections (UTI) in childhood is necessary, before the culture and sensitivity results. Physicians are searching for new therapy models in recent years, because of resistance developing to co-trimoxazol (SMX-TM).*

*In this study, we want to determine the efficacy of and resistance to SMX-TM and efficacy of cefuroksim akcethyl and sulbactam-ampicilline in UTI in this region of Turkey. Study group consisted of sixty children with the first UTI and without medication. UTI was diagnosed by urinary cultures and significant bacteriuria in Fuchs-Rosenthal camera. Children were selected randomly in three groups after the blood biochemistry, urine analysis, culture and sensitivities were checked, and treated with SMX-TM, cefuroksim akcethyl or sulbactam-ampicilline for ten days. Ten children we missed to follow and six with no growth in urinary culture were excluded from the study. The age range of 44 children included in this study was 6 months to 11 years and the mean age was  $4.9 \pm 3.2$  years; and the ratio of girls to boys was 1.2.*

*Out of 44, E. Coli growth in 29, Klebsiella pneumonia in 6, Proteus mirabilis in 5, Staphylococcus aureus in 2 and Pseudomonas in 1 children were detected in urinary cultures. 44.8 % of E. Coli was found resistant to SMX-TM, and lower UTI were successfully treated with SMX-TM in 62.5%, with cefuroksim akcethyl in 66.7% and with sulbactam-ampicilline in 75%. The treatment of upper UTI with cefuroksim akcethyl (100%) was significantly successful ( $p < 0.005$ ) versus SMX-TM (40%) and sulbactam-ampicilline (85.7%).*

*In conclusion, sulbactam-ampicilline may be used and SMX-TM may be the first choice drug in the treatment of the first UTI episodes, and upper UTI may be treated with cefuroksim akcethyl.*

**Key words:** Child, urinary tract infection, treatment, antibiotics.

## GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocukluk çağının en önemli bakteriyel enfeksiyonlarından biridir. Çocukluk çağı boyunca semptomatik İYE'nu geçirme riski kızlarda % 3, erkeklerde % 1,1 kadardır (1). İYE'larının tanısı kadar tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Çocukluk yaşlarında İYE'larında idrar kültürü sonucu elde edilinceye kadar çoğu zaman körlere ilaç tedavisi başlanması gerekmektedir. Son yıllarda çocukların birincil İYE'larında bakteriyel rezistans görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir. 1980 - 1984 yılları arasında yapılan Göteborg çalışmasında E. coli enfeksiyonlarında rezistansın ampisilin için %11-30, SMX-TM ve TM için % 5 - 10 dolayında olduğu bildirilmiştir (2). Bakteriyel rezistans ve bakteriyel özellikler coğrafik bölgelere göre değişim göstermektedir. Günümüzde İYE ilaç seçiminde, literatür bilgilerinden çok bölgesel özelliklere göre elde edilen verilerin dikkate alınması önerilmektedir.

Bu çalışmada bölgemizdeki birincil İYE'larında körlere seçilen SMX-TM'in bakteriyel rezistans oranı, etkinliği ve sefuroksim, ampisilin-sulbaktamın İYE'larındaki yeri belirlenmek istenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dah'na Aralık 1995 ile Mayıs 1996 tarihleri arasında başvuran ilk kez İYE tanısı almış ve daha önceden kemoterapi kullanmamış 60 çocuk çalışmaya alındı. İYE tanısı ile tedavinin değerlendirilmesinde orta idrar örneğinde semptomatik ve asemptomatik hastalarda >105 koloni yapan ünite/ml tek tip patogen mikroorganizma üretilmesi veya semptomatik hastalardan >103 koloni yapan ünite/ml mikroorganizma üretilmesi ve Fuchs-Rosenthal kamarasında mm<sup>3</sup>'te >10 bakteri sayılarak anlamlı bakterüri saptanması gibi kriterler kullanıldı (2). İYE olan hastalar 99Tc-DMSA incelemesinde uptake azalması kriterlerine göre değerlendirildi.

Hastaların sedimantasyonun 25mm/saat'in üstünde olması, CRP'nin > 0.5 mg/dl olması, osmolaritenin < 300 olması ve ateş yüksekliği (>38.5°C aksiller), böbreğin 99 Tc-DMSA ile sintigrafik incelemesinde uptake azlığı (hipoaktivite) ve uptake kaybı kriterlerinden üç veya daha fazlasını taşıyanlar üst, iki veya daha az kriter taşıyanlar alt İYE olarak yorumlandı.

Başvurma sırasına göre rastgele 20'şer kişilik üç gruba ayrılan hastalardan idrar ve kan örnekleri alındıktan sonra idrar kültür sonuçları beklenmeden 10 günlük antibiyotik tedavisine başlandı. İlk gruba SMX-TM 30 mg/kg/gün iki dozda per oral, ikinci gruba sefuroksim aksetil 30 mg/kg/gün iki dozda per oral ve

üçüncü gruba ampisilin-sulbaktam 50mg/kg/gün iki dozda per oral uygulandı. Tedavinin 48. saatinde yakınmaları kaybolan hastalara tedavinin sekizinci gününde klinik, biyokimyasal incelemeler ve idrar kültürü yinelenildi. İlk başvurudaki bulgular ile karşılaştırıldı. Tedaviye yanıtız olanlarda antibiyograma göre duyarlı antibiyotikler seçilerek tedavi değiştirildi. Sonuçlar Fisher's exact testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

İzlemde değerlendirmeye gelmeyen 10 hasta ile idrar kültüründe üreme olmayan altı hasta çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 44 hastanın 38'i kız, 6'sı erkek ve kız/erkek oranı ise 1,2 idi. Hastaların yaş dağılımı 6 ay ile 11 yaş olup yaş ortalaması 4,9± 3,2 yıldır (Tablo-1).

Tablo 1: Hastaların yaş ve cins dağılımı

GRUP	KIZ	ERKEK	TOPLAM	YAŞ
I	12	1	13	4,8 ± 3,7
II	13	3	16	4,6 ± 2,3
III	13	2	15	5,5 ± 3,5
TOPLAM	38	6	44	4,9 ± 3,2

Çalışma grubunu oluşturan hastalar tedavi uygulamasına göre üç gruba ayrılıp, birinci gruba SMX-TM, ikinci gruba sefuroksim aksetil ve üçüncü gruba sulbaktam-ampisilin başlandı. İdrar kültüründe üreme olan hastalar **Tablo-2'de** gösterilmiştir.

Tablo 2: İYE'lu çocuklarda saptanan mikroorganizmalar

ETKEN	GRUP			
	I	II	III	TOPLAM
E. coli	11	8	10	29
Kleb. pneumonia	-	3	3	6
Prot. mirabilis	1	3	1	5
Staf. aureus	1	1	-	2
Pseu. aeruginosa	-	-	1	1
Morga, morgagnii	-	1	-	1
TOPLAM	13	16	15	44

Birinci gruptaki 13 çocuğun 11'inde E. coli, birinde Stafilokokus aureus, birinde Proteus mirabilis; İkinci gruptaki 16 çocuğun sekizinde E. coli, üçünde Proteus mirabilis, üçünde Klebsiella pneumonia, birinde Stafilokokus aureus, birinde Morganella morgagnii; Üçüncü gruptaki 15 hastanın 10'unda kültürde E. coli, üçünde Klebsiella pneumonia, birinde Proteus mirabilis ve birinde de Pseudomonas aeruginosa saptanmıştır (**Tablo -2**). Her üç grupta da önde gelen bakterinin E. coli olduğu, bunu Klebsiella pneumonia, Proteus

mirabilis ve diğerlerinin izlediği görülmüştür. Hasta grupları üst ve alt İYE'na göre ayrı ayrı değerlendirilerek körleme başlanan tedaviye alınan yanıtları **Tablo - 3**'de gösterildi. Üst İYE'lu çocukların tedaviye verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında Grup-I ile Grup-II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ). Alt İYE'lu hastaların tedaviye verdikleri yanıt anlamlı fark göstermiyordu ( $p > 0.05$ ).

Birinci gruptaki alt İYE'nu saptanan ve SMX-TM başlanan sekiz çocuğun beşinde (% 62,5) yanıt alınırken, sefuroksim aksetil başlanan ikinci gruptaki dokuz alt İYE'lu çocuğun 6 (% 66,7) ve ampisilin-sulbaktam başlanan üçüncü gruptaki 8, alt İYE'lu çocuğun 6'sında (% 75,0) körleme tedaviye yanıt alındı. Birinci grupta üst İYE saptanan beş hastanın ikisinde (% 40,0) SMT-TM ile yanıt alınırken, ikinci grupta sefuroksim ile 7 hastanın tümünde (% 100,0) ve üçüncü grupta ampisilin-sulbaktam ile 7 hastanın 6'sında (%

85,7) olumlu yanıt sağlandı. Alt ve üst İYE'ları birlikte değerlendirildiğinde alınan yanıtlar birinci grupta % 53,8 olup ikinci grupta % 81,3 ve üçüncü grupta % 80 olarak saptandı (**Tablo-3**).

44 hastanın 29'unda E. coli, 6'sında Klebsiella pneumonia, 5'inde proteus, 2'sinde Staf. aureus, 1'inde Pseudomonas aeruginosa, birinde Morga, margagni izole edilmiştir. İzole edilen E. coli'lerin 13'ü (% 44,8) SMX-TM'e, 3'ü (% 10,3) sefuroksim aksetile, 6'sı (% 20,7) ampisilin-sulbaktama dirençli bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Klebsiella pneumonia saptanan 6 hastanın % 66,7'sinde SMX-TM, % 33,3'ünde ampisilin-sulbaktam, Proteus mirabiliste ise % 80 SMX-TM, % 20 ampisilin-sulbaktam direnci saptandı. Kullanılan antimikrobial ajanların içinde en yüksek oranda direncin SMX-TM'e karşı olduğu görülmüştür. Kültürde üretilen bakterilerin antibiyogramlarında rezistans sıklığı **Tablo-4**'de verilmiştir.

**Tablo 3:** Tedavi gruplarının alt ve üst İYE'larında alınan yanıt

GRUP	n	ÜST n	YANIT (%)	ALT n	YANIT (%)	TOPLAM n	YANIT %
I	13	5	2 (40,0)	8	5 (62,5)	7	53,8
II	16	7*	7(100,0)	9	6 (66,7)	13	81,3
III	15	7	6(85,7)	8	6(75,0)	12	80,0
TOPLAM	44	19 (43.2)		25 (56.8)		32	72,7

\* grup I ile karşılaştırıldığında  $p < 0.05$

**Tablo 4:** Çocuk yaşlardaki İYE'larında antibakteriel ilaçlara dirençli bakteri sıklığı

Anti-mikrobial ajan	E. coli n:29	Staf. aureus n:2	Kleb. n:6	Prot. mirabilis n:5	Pseu. aeruginosa n:1	Morg. aeruginosa n:1	TOPLAM n:44
SMX-TM	13 (%44.8)	2	4 (%66.7)	4 (%80.0)	1 (%56.8)	1	25
Sefuroksim aksetil	3* (%10.3)	1	-	-	1	1	6 (%13.6)
Ampisilin-sulbaktam	6* (%20.7)	1	2 (%33.3)	1 (%20)	1	1	12 (%27.3)

\* SMX -TM grubu ile  $p < 0.05$

## TARTIŞMA

Çocukluk yaş grubundaki bakteriyel enfeksiyonlarında ilk sırayı alan idrar yolu enfeksiyonları yenidoğanda erkek çocuklarda; buna karşın bir yaşından itibaren kız çocuklarda daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada hastalarımız altı ay ile 11 yaş arasında dağılım göstermekte olup yaş ortalaması  $4,9 \pm 3,2$  yıl olarak bulunmuştur. Klasik bilgilerle uyumlu bir şekilde kırkdört hastanın 38'ini kızlar oluşturmuştur. Çocukluk yaş grubunda İYE'lerinin alt ve üst ayırımı ile lokalizasyonunu yapmak oldukça güçtür. Ayırımı indirekt medotlar önerilmektedir. Çalışmamızda birden fazla kriter kullanılarak İYE lokalizasyonu yapılmış 44 hastanın 19'u üst, 25'i alt İYE olarak değerlendirilmiştir. Birincil İYE'lerinde bile üst İYE yüksekliği (19/44 % 43,2) dikkat çekici **olup** ülkemizde idrar yolu enfeksiyonlarının erken dönemde tanınmadığını göstermektedir. İYE'lerinin oluşmasında değişik mikroorganizmalar sorumlu tutulmakta ve birincil İYE'lerinin %70-90'nından E.colinin sorumlu olduğu bildirilmektedir (3,4). Çalışmamızda kültürde üremesi olan 44 çocuğun 29'unda (% 65.9) E. coli saptanmıştır. Son yıllarda literatürde İYE'lerinde bakteriyel direnç görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir. Mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç geliştirme mekanizmalarının başında beta laktamaz sentezi yapmaları gelmekte, ancak bunun yanısıra kromozomal ve plazmidde bağlı olarak direnç gelişmektedir (5). Türkiye'de yapılan çalışmalarda Yıldırım ve ark. İYE olan çocukların % 52'sinde, Baysal ve ark. % 62, Aktepe ve ark. % 50'nin üzerinde SMX-TM direnci saptamışlardır (4,6,7). İsveç Göteborg'da 1980-1984 yılları arasında yapılan çalışmada SMX-TM'e karşı %7, Tappin ve ark. SMX-TM'e % 11; Raj kumar ve ark. İYE olan 112 çocukta SMX-TM'e % 7, Leibouici ve ark. erişkin hastalarda SMX-TM'e % 28-59 arasında direnç oluştuğunu bildirmişlerdir (2,8,9). Çalışmamızda E. coli suşlarında SMX-TM'e % 44,8, Sefuroksim aksetile % 10,3 (SMX-TM ile  $p < 0,05$ ), ampisilin-sulbaktam % 20,7 (SMX-TM ile  $p < 0,05$ ) oranlarında direnç olduğu saptanmıştır. Saptadığımız SMX-TM direnci ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumlu, ancak dış kaynaklı çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar bakteriyel rezistansın coğrafik bölgelere göre değişim gösterdiği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca gerek bu çalışma ve gerekse Türkiye'de bölgesel yapılan diğer çalışmalar, görülen antibiyotik direncinin daha çok SMX-TM rezistansından kaynaklandığını göstermektedir. Çalışmamızda 44 hastanın 29'unda E. coli üretilmiş antibiyogramlara göre % 44,8'inde SMX-TM dirençli olduğu bulunmuştur. Birincil İYE'lu 13 hastanın 11'inde % 45,8'de E. coli direnci saptanırken

körleme olarak başlanan SMX-TM tedavisinden % 53,8 dolayında yanıt alınmıştır. Bu sonuç kültür antibiyogram sonuçlarının olumsuzluğuna rağmen, körleme başlanan SMX-TM tedavisine olumlu yanıt alınabildiğini göstermiştir. Diğer taraftan İYE'lerinin lokalizasyonlarına göre antibiyotik yanıtına bakıldığında 44 hastanın 19'unda üst, 25'inde alt İYE saptanmış, SMX-TM tedavisi ile alt İYE'lerinde % 62,5 körleşme başlanan tedaviye yanıt alınmıştır. Ampisilin-sulbaktam ile % 75, sefuroksim aksetil ile % 66,7 oranlarında başarılı olunmuştur.

Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde bölgemiz de E. coli enfeksiyonlarında SMX-TM direncinin yüksek olduğu, ancak körleme başlangıç tedavisinde kültür antibiyograma göre in vivo koşullarda yanıtın (toplamda % 53.8 - alt İYE'de % 62.5) daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu da bize öncelikle alt İYE'lardaki körleme başlangıç tedavisinin seçiminde SMX-TM'nin maliyeti de göz önünde tutularak ilk seçenekler arasında yer alması gerektiğini göstermiştir. Birincil İYE'lerinde klinik ve laboratuvar incelemeler ışığında üst İYE kuşkusuz taşıyan hastalarda ise sefuroksim aksetil tedavisinin yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

Çalışmamız birincil alt İYE'lerinde ampisilin-sulbaktam ve SMX-TM'in kullanılabilirliğini, SMX-TM'in körleme başlangıç tedavisi için ilk seçenek olarak önerilirken, üst İYE'lerinde sefuroksim aksetilin yararlı olacağını göstermiştir. Ancak bu konuda daha kesin yargıya ulaşılabilmesi için bu hasta gruplarının uzun süreli izlemlerindeki atak ve remisyon sıklıklarının araştırılan çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Jonies KV, Asscher AW. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux. In: Edelman CM (ed:), Pediatric Kidney Disease (2 nd ed). Little Brown and Company, Boston 1992, pp: 1943- 1991.
2. Jodal U, Hansson S. Urinary Tract Infection. In; Holliday MA, Barratt TM, Avner BD (eds), Pediatric Nephrology (3 rd ed). Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, London, Sidney, Tokyo 1994, pp:950-962.
3. Kher KK, Leichter HE. In: urinary Tract Infection (ed: Kher KK, Makker SP). Clinical Pediatric Nephrology. McGraw-Hill, Inc. New york, st Louis, San Francisco. 1992, pp: 227-322.
4. Yıldırım Y, Dallar Y, Ekici S, Tanyer G. Çocukların akut üriner enfeksiyonlarının tedavisinde günde tek doz sefiksimin günde iki doz Trimetoprim/Sulfametaksazol ile karşılaştırılması. Ankem . 1995; 9(4): 337-350.
5. Burns JL. Mechanisms of bacterial resistance. Pediatr Clin N Am 1995; 42(3):497-508.
6. Baysal B, Saniç A. Çeşitli örneklerden izole edilen gram negatif mikroorganizmaların antimikrobiklere

- duyarlılıkları. *Ankem Derg* 1991; 5(2): 100.
7. Aktepe OC, Öncül Ö, Gözalan A, Gencer B, Güvener E. Üriner sistemden izole edilen *E. coli* suşlarının ko-trimoksazole duyarlılığı. *Ankem Derg* 1995; 9(2): 118.
  8. Tappin DM, Murphy AV, Mocan H, et al. Prospective study of Children with First Acute symptomatic *E. coli* Urinary Tract Infection. *Acta Pediatr Scand* 1989; 78: 923-929.
  9. Rajkumar S, Saxena Y, Rajagopal V, Sierra MF. Trimethoprim in pediatric urinary infection. *Child Nephrol Urol*. 1988-89; 9(1-2): 77-81.