

Učestalost nalaza najčešćih bakterijskih uzročnika infekcije mokraćnog sustava u djece i njihova osjetljivost na antimikrobne lijekove

The frequency of most common organisms causing urinary tract infection in pediatric patients and their susceptibility to antimicrobial drugs

Carmen Prohaska-Potočnik, Marija Vesna Vukadinović, Haris Car*

Sažetak

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) česte su u djece, po učestalosti odmah iza infekcija dišnih putova. U male djece su pokazatelj abnormalnosti mokraćnog sustava, a u novorođenčadi mogu biti izvor bakterijemije/sepse. Ako se pravovremeno ne otkriju i ne liječe, mogu dovesti do trajnog oštećenja bubrega i hipertenzije.

Svrha ovog istraživanja bila je utvrditi učestalost najčešćih uzročnika IMS-a u uzorcima mokraće pacijenata Klinike za pedijatriju, te osjetljivost/otpornost tih uzročnika na najčešće upotrebljavane antimikrobne lijekove u toj populaciji.

Za urinokulture zasijano je, pomoću kalibrirane pipete, po 0,01 ml nerazrijeđene mokraće na standardne čvrste hranjive podloge. Obradeno je 550 uzoraka. Iz urinokultura sa značajnim brojem bakterija najčešće je izdvojena *Escherichia coli* (71%), zatim *Proteus mirabilis* (11%), *Klebsiella pneumoniae* (7%), *Enterococcus* (7%), *Pseudomonas* (2%) i *Morganella morganii* (2%). *Proteus* je češće nađen u dječaka (9/15), a *klebsijela* u djevojčica (7/9).

Od izdvojenih sojeva *E. coli*, 70% je otporno prema ampicilinu, a 30% prema kotrimoksazolu, pa ti lijekovi nisu prikladni za empirijsku profilaksu, ni za liječenje. Najdjelotvorniji su cefalosporini II. i III. generacije. U pretraženom uzorku bilo je 13% ESBL-pozitivnih sojeva *E. coli*, 9/12 u dječaka, 6/9 u prvom mjesecu života.

Preporuča se stalno praćenje spektra osjetljivosti/otpornosti u najčešće izdvojenih uzročnika IMS-a u djece, radi procjene odabira pravog lijeka za empirijsku primjenu.

Ključne riječi: infekcije mokraćnog sustava (IMS), djeca, antibiotici, otpornost, *Escherichia coli*

Summary

After respiratory infections, urinary tract infections (UTI) are most common in pediatric patients. In young children, UTI is a marker for urinary tract abnormalities and in the newborn it may be associated with bacteraemia. In infants/early school age children it may lead to renal scarring, hypertension and rarely to the end stage renal failure.

The aim of the present study was to identify the most common bacteria, causative agents of UTI in urine of pediatric patients, as well as their susceptibility to antimicrobial drugs commonly used for UTI prevention and treatment in children.

Urine cultures were seeded (inoculated), 0,01 ml of undiluted urine samples, with calibrated pipette on standard nutrient media. In urine cultures with significant bacterial count, *Escherichia coli* was the most common organism isolated (71%), followed by *Proteus mirabilis* (11%), *Klebsiella pneumoniae* (7%), *Enterococcus* (7%), *Pseudomonas* (2%) and *Morganella morganii* (2%). *Proteus* is more often found in boys (9/15) and *Klebsiella* in girls (7/9).

* **Zavod za mikrobiologiju, parazitologiju i bolničke infekcije**, KB Sestre milosrdnice, Zagreb (Carmen Prohaska-Potočnik, dr. med.; Marija Vesna Vukadinović, dr. med., primarius u mirovini; Haris Car, dipl. ing.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Carmen Prohaska-Potočnik, dr. med., Zavod za mikrobiologiju, parazitologiju i bolničke infekcije KB Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Primljeno / *Received* 2007-11-14; Ispravljeno / *Revised* 2007-12-27; Prihvaćeno / *Accepted* 2008-02-29

Resistance against ampicillin in isolated *E. coli* strains were 70% against cotrimoxazol 30%. Their use in empirical treatment is inadequate. In the investigated samples 13% ESBL-positive strains of *E. coli* were found, 9/12 in boys, 6/9 during the first month of life.

To evaluate the options for empirical treatment, permanent follow up of sensitivity/resistance pattern in the most commonly isolated causative agents of UTI in pediatric patients is recommended.

Key words: Urinary tract infection (UTI), children, Antibiotic resistance, *Escherichia coli*

Med Jad 2008;38(1-2):5-11

Uvod

U dječjoj populaciji najčešće su infekcije dišnih putova, a slijede ih infekcije mokraćnog sustava (IMS). Zahvaćaju uglavnom donji mokraćni sustav, a ako se ne prepoznaju i pravodobno ne liječe, mogu zahvatiti i bubrege.^{1,2} U prvoj godini života, naročito u novorođenčadi, češće su u dječaka, a kasnije u djevojčica. Dominantni uzročnik je *Escherichia coli*, normalni stanovnik debelog crijeva.¹⁻⁷

Rana dijagnoza IMS-a u djece važan je pokazatelj abnormalnosti urotrakta, a u novorođenčadi i ishodište sepse. Cilj ranog otkrivanja bakteriurije i liječenja IMS-a u djece, osobito dojenčadi je, osim smirivanja akutnih simptoma, sprečavanje progresivnog oštećenja bubrega.^{2,6,8}

Liječenje se provodi prema antibiogramu uzročnika, a u hitnim slučajevima postupa se prema ranijem iskustvu (empirijski).^{1,2,8} Poznavanje najčešćih uzročnika IMS-a i njihove lokalne osjetljivosti na antimikrobne lijekove su, uz kliničku sliku i dob djeteta, važni parametri na koje treba obratiti pozornost prilikom odabira antimikrobnih lijekova.^{2,9}

Svrha i cilj ovoga rada je istraživanje učestalosti nalaza najčešćih uzročnika IMS-a u uzorcima mokraće djece, dostavljenih iz Klinike za pedijatriju Kliničke bolnice i utvrđivanje njihove osjetljivosti na najčešće primijenjene antimikrobne lijekove. Slična istraživanja u nas nismo našli u dostupnoj literaturi.

Uzorak i metode

Od travnja do srpnja 2006. godine, na mikrobiološke pretrage upućeno je iz Klinike za pedijatriju 550 uzoraka mokraće.

Uzorci mokraće prikupljeni su metodom srednjega mlaza u djece koja mogu kontrolirati mokrenje, a pomoću vrećice u djece koja ne mogu kontrolirati mokrenje (uz pomoć roditelja).¹⁴ Uzorci su dostavljeni u laboratorij unutar jednog sata od njihova prikupljanja. U slučaju odgode pretrage, uzorci se čuvaju u hladnjaku na +4°C i zasiju unutar šest sati od njihova prikupljanja.

Urinokulture su radene iz nerazrijeđene mokraće. Kalibriranom pipetom zasije se 0,01 mililitar uzorka na čvrste hranjive podloge.^{9,10} Identifikacija izdvojenih bakterija vršena je standardnim mikrobiološkim metodama,^{11,12} a testovi osjetljivosti na antimikrobne lijekove, disk-difuzijskom metodom na čvrstoj Mueller-Hintonovoj hranjivoj podlozi.¹³

Rezultati urinokultura, odnosno učestalost najčešće izdvojenih uzročnika u značajnom broju, prikazani su grafički prema dobi i spolu djece. Prikazani su i rezultati testova osjetljivosti (antibiogrami) izdvojenih sojeva *E. coli*, prema najčešće upotrebljanim lijekovima.

Rezultati

Pretraženo je 550 uzoraka mokraće, a iz 130 izdvojene su uropatogene bakterije u značajnom broju (Tablica 1), nešto češće u djevojčica (68/52) nego u dječaka (63/48) (Tablica 2). U prva tri mjeseca života izdvojene su nešto češće u dječaka (Tablica 3).

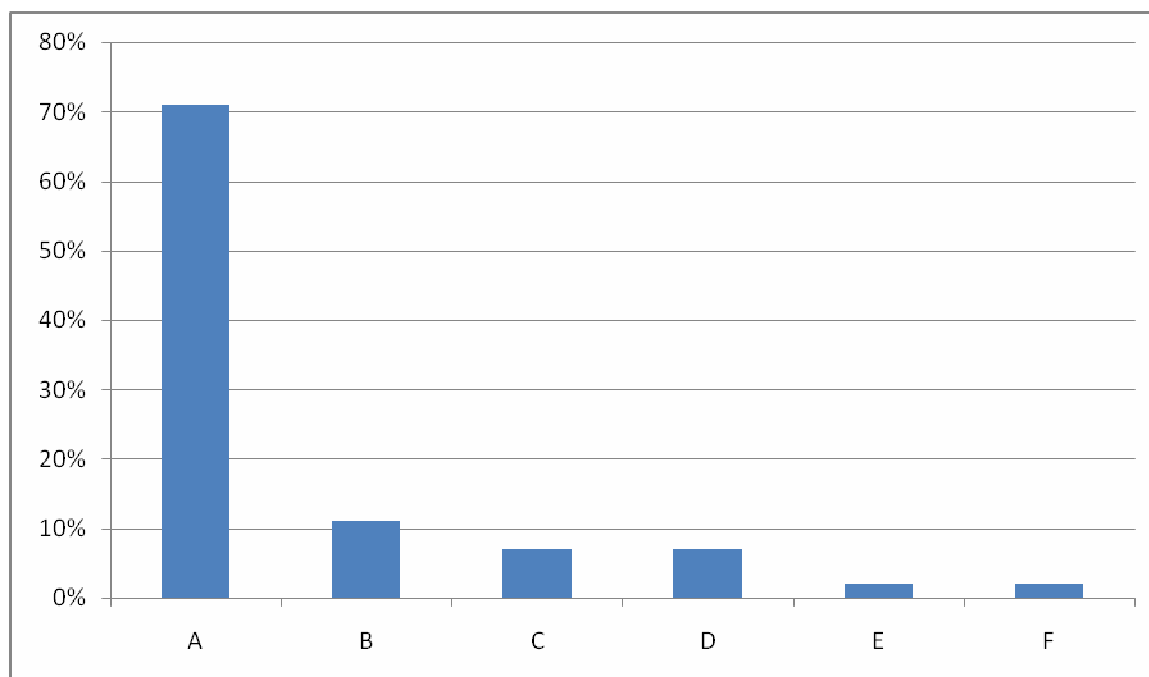
Najčešće je to bila *E. coli* (71%), rjeđe *P. mirabilis* (11%), *K. pneumoniae* i *Enterococcus* po 7%, te ostale bakterije ukupno 3% (Tablica 2 i Slika 1).

Tablica 1. Rezultati mikrobiološke analize uzoraka mokraće u djece obzirom na spol
Table 1. Microbiological findings in children urine due to gender

Rezultati urinokultura/Urine culture results							
Spol Gender	Sterilno No growth Br/No	%	Fiziološka flora kože Normal skin flora Br/No	%	Patogeni izolati Pathogens Bt/No	%	Ukupno Total n
Djevojčice Girls	190	56,01	82	24,04	68	19,94	340
Dječaci Boys	91	43,33	56	26,66	63	30,00	210

Tablica 2. Učestalost nalaza patogenih izolata u uzorcima mokraće djece obzirom na spol
 Table 2. Prevalance of uropathogens in children urine due to gender

Patogeni izolati <i>Uropathogens</i>	Djevojčice <i>Girls</i> Br/No	%	Dječaci <i>Boys</i> Br/No	%	Ukupno <i>Total</i> n
<i>Escherichia coli</i>	50	53,77	43	43,23	93
<i>Proteus mirabilis</i>	6	40	9	60	15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	77,77	2	22,22	9
<i>Enterococcus</i>	4	44,44	5	55,55	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	3	100	3
<i>Morganella morganii</i>	1	50	1	50	2



A – *Escherichia coli* B – *Proteus mirabilis* C – *Klebsiella pneumoniae*
 D – *Enterococcus* E – *Pseudomonas spp.* F – *Morganella*

Slika 1. Učestalost nalaza uropatogena u uzorcima mokraće djece sa značajnom bakteriurijom
 Figure 1. Prevalence of uropathogens in urine samples of children with significant bacteriuria

Tablica 3. Učestalost najčešćih patogenih izolata iz uzoraka mokraće djece obzirom na dob i spol
 Table 3. Prevalence of most common pathogens isolated in children urin cultures due to age and sex

Dob Age	Escherichia coli						Proteus mirabilis						Klebsiella pneumoniae						Enterococcus					
	Ž/G		M/B		Ukupno Total		Ž/G		M/B		Ukupno Total		Ž/G		M/B		Ukupno Total		Ž/G		M/B		Ukupno Total	
	Broj No	%	Broj No	%	Broj No	%	Broj No	%	Broj No	%	Broj No	%	Broj No	%	Broj No	%	Broj No	%	Broj No	%	Broj No	%	Broj No	%
0-3 mj. 0-3 months	11	22	18	41,86	29	31,18	1	16,66	1	11,11	2	13,33	3	42,86	2	100	5	55,55	2	50	0	0	2	22,22
4-6 mj. 4-6 months	3	6	7	16,28	10	10,75	1	16,66	0	0	1	6,66	1	14,28	0	0	1	11,11	1	25	2	40	3	33,33
7-9 mj. 7-9 months	5	10	2	4,65	7	7,53	1	16,66	0	0	1	6,66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-12 mj. 10-12 months	11	22	7	16,28	18	19,35	0	0	3	33,33	3	20,00	1	14,28	0	0	1	11,11	0	0	1	20	1	11,11
2-5 god. 2-5 years	9	18	3	6,98	12	12,90	2	33,33	5	55,55	7	46,66	1	14,28	0	0	1	11,11	0	0	2	40	2	22,22
6-8 god. 6-8 years	3	6	2	4,65	5	5,38	1	16,66	0	0	1	6,66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9-11 god. 9-11 years	1	2	3	6,98	4	4,30	0	0	0	0	0	0	1	14,28	0	0	1	11,11	0	0	0	0	0	0
12-14 god. 12-14 years	3	6	1	2,32	4	4,30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	25	0	0	11,11
15-18 god. 15-18 years	4	8	0	0	4	4,30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ukupno Total	50	100	43	100	93	100	6	100	9	100	15	100	7	100	2	100	9	100	4	100	5	100	9	100

Ž/G = Djevojčice/Girls, M/B = Dječaci/Boys

Prema antibiogramu izdvojenih sojeva *E. coli* (Tablica 4), najdjelotvorniji antimikrobni lijekovi su cefalosporini II. i III. generacije. Otpornost se najčešće javlja prema ampicilinu (71%). Prema sulfometoksazol+trimetoprimu, koji se često prepo-

ručuje za empirijsku primjenu, bilo je otporno 30% sojeva.

ESBL-pozitivni sojevi (13%) češće su izdvojeni u dječaka (9/12) u prvom mjesecu života (6/9) (Tablica 5).

Tablica 4. Osjetljivost/ otpornost sojeva *Escherichia coli* na antimikrobne lijekove
Table 4. Sensitivity /resistance of *Escherichia coli* strains to antimicrobial drugs

Antimikrobni lijekovi <i>Antimicrobial drugs</i>	Osjetljiv <i>Sensitive</i>		Otporan <i>Resistant</i>		Ukupno <i>Total (n)</i>
	Broj/No	%	Broj/No	%	
Ampicilin	31	30,39	71	69,60	102
Cefaleksin	86	84,31	16	15,69	102
Cefuroksim	89	87,26	13	12,74	102
Ceftibuten	89	87,26	13	12,74	102
Ceftriakson	89	87,26	13	12,74	102
Ceftazidim	89	87,26	13	12,74	102
Koamosiklav	84	82,35	18	17,64	102
Gentamicin	82	80,39	20	19,60	102
Kotrimoksazol	71	69,60	31	30,39	102
Nitrofurantoin	64	62,74	38	37,25	102
Pipemidinska kiselina	84	97,67	2	2,32	86

Tablica 5. Dob i spol djece u kojih je u urinokulturi izdvojena ESBL-pozitivna *Escherichia coli**
Table 5. Age and sex of children with ESBL-positive *Escherichia coli* in urine culture*

Pacijenti <i>Patients</i>	Spol <i>Sex</i>	Dob <i>Age</i>	CFU/ml
1. H.	M/B	10 dana/days	10 ⁴
2. I.P.	M/B	3 tjedna/weeks	10 ⁵
3. K.P.	M/B	9 mjeseci/months	10 ⁵
4. K.I.	M/B	4 mjeseca/months	10 ⁵
5. P.I.	M/B	23 dana/days	10 ⁴
6. S.T.	M/B	10 mjeseci/months	10 ⁴
7. S.M.	M/B	1 mjesec/month	10 ⁴
8. V.M.	M/B	1 mjesec/month	10 ⁵
9. S.A.	M/B	17 dana/days	10 ⁵
10. Š.	Ž/G	10 dana/days	10 ⁵
11. T.L.	Ž/G	3 godine/years	10 ⁶
12. V.H.	Ž/G	2 mjeseca/months	10 ⁴

M/B - Dječaci/Boys , Ž/G - Djevojčice/Girls

* Napomena uz Tablicu 5: uzorke oba djeteta sa samo jednim inicijalom dobili smo s Odjela za nedonošćad. Djeca nisu dobila ime, pa postoji samo podatak o prezimenu.

* Table 5 note: We received from the Neonatology Ward samples of both children with only one initial. The children have no name so there is only their surname.

Rasprava

Najčešći uzročnici infekcija mokraćnog sustava su bakterije crijevne flore, koje mogu kolonizirati perineum i vanjsko spolovilo, a infekcije nastaju kada te bakterije prođu kroz uretru (uzlazno) u inače sterilan mokraćni mjehur. Prilikom pretraga u uzorcima mokraće možemo u takvih pacijenata naći bakterije koje koloniziraju područje izvodne mokraćne cijevi ili vanjsku trećinu uretre i kad nisu izazvale IMS.

Bakteriološki je pretraženo 550 uzoraka mokraće djece, upućenih u bakteriološki laboratorij iz Klinike za pedijatriju. Iz 138 uzoraka (25%) izdvojena je flora kože u mješovitoj kulturi, što je samo znak, da se ni hvatanjem srednjeg mlaza mokraće u djece koja mogu kontrolirati mokrenje, niti prikupljanjem uzoraka mokraće pomoću vrećice u manje djece nije izbjegla kontaminacija mokraće bakterijama s kože, što su zapazili i drugi autori.¹⁵ Stoga se, za objektivan nalaz, u djece koja još ne mogu kontrolirati mokrenje, preporuča primjena katetera ili punkcija mokraćnog mjehura,^{16,17,18} iako su to invazivni zahvati.

Iz pretraženih uzoraka mokraće najčešće je izdvojena *E. coli* (71%), što se navodi i kao najčešći uzročnik IMS-a u literaturi.^{1,4,19,20,21} Citirani autori našli su je u 65-83% uzoraka mokraće pacijenata s utvrđenom IMS-om. *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* i *Enterococcus* našli smo u ispitivanim uzorcima u znatno manjem broju. Prema podacima iz literature^{5,6,20,21} ove bakterije znatno rjeđe izazivaju IMS u izvanbolničkih pacijenata. Ostale uvjetno patogene bakterije, nalaze se vrlo rijetko, kao i u ovom istraživanju.

Bakteriurija se javlja u djece oba spola svih dobnih skupina.¹ U prvoj je godini života nešto češća u dječaka, a kasnije, osobito u školskoj dobi, češća je u djevojčica.^{1,6,8,20} Prikazani rezultati ovog istraživanja slažu se s tim navodima.

Smjernice za primjenu empirijske terapije IMS-a mogu biti samo okvirne, tj. opće i orijentacijske, a konačni odabir djelotvornog lijeka ovisiti će o poznavanju lokalne osjetljivosti uzročnika.^{2,9} Osjetljivost izdvojenih sojeva *E. coli* iz mokraće djece sa sumnjom na IMS u našem uzorku, pokazuje da su najdjelotvorniji lijekovi cefalosporini II. i III. generacije, a od uroantiseptika pipemidinska kiselina. Potom slijede cefaleksin, amoksicilin+klavulonska kiselina i gentamicin. Drugi autori naveli su slične podatke.^{21,22,23} Izdvojeni sojevi u nas najčešće su otporni prema ampicilinu (70%). Isto su našli Prais i sur. iz Izraela,⁸ a čak i nešto više Uzunović – Kamberović na području Zenice i Doboja.²³ Lazarević i sur.⁵ našli su još 1995. godine 80% ampicilin-otpornih sojeva,

dok se istovremeno osjetljivost na gentamicin, cefotaksim i nitrofurantoin kretala od 90-100%. Yuksel i sur. iz Turske, našli su 2003. da je 74% njihovih izolata otporno prema ampicilinu, a 61% prema sulfometoksazol+trimetoprimu, dok su skoro svi bili osjetljivi na ceftriakson.⁷ U našem uzorku zapažen je porast otpornosti prema nitrofurantoinu i sulfometaksazol+trimetoprimu (38%, odnosno 31%), pa se u našoj populaciji ove lijekove ne bi trebalo upotrebljavati za empirijsku terapiju, kao ni za profilaksu. U našem istraživanju našli smo 13 ESBL-pozitivnih sojeva *E. coli*, od toga 9 u dječaka u 1. godini života. Slična istraživanja u našoj sredini nismo našli u nama dostupnoj literaturi.

Zaključak

Mikrobiološkim pretragama 550 uzoraka mokraće djece sa sumnjom na IMS, u 23,77% slučajeva izdvojene su uvjetno patogene bakterije. Najčešće je to bila *E. coli*, a znatno rjeđe *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* i *Enterococcus*, što se podudara s podacima iz literature. Najdjelotvorniji antimikrobni lijekovi bili su cefalosporini II. i III. generacije, a od uroantiseptika pipemidinska kiselina. Sulfometoksazol+trimetoprim bio je nedjelotvoran za 30% izolata, pa nije prikladan za empirijsko antimikrobno liječenje, kao ni profilaksu IMS-a.

Preporuča se stalno praćenje djelotvornosti antimikrobnih lijekova prema najčešćim uzročnicima IMS-a na lokalnoj razini.

Literatura

1. Kenda R. Liječenje infekcija mokraćnog sustava u djece – novosti i stari problemi. Paediatr Croat. 2002; 46:87-94.
2. Škerk V, Krhen I, Kalenić S i sur. Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. Liječ Vjesn. 2004;126:169-181.
3. Oberiter V. Infekcija urinarnog trakta. Liječ Vjesn. 1967;89:474-6.
4. Modarres S, Oskoi NN. Bacterial etiologic agents of urinary tract infection in children in the Islamic Republic of Iran. Eastern Mediterranean Health Journal. 1997;3:290-5.
5. Lazarević G, Petreska D, Pavlović S. Antibiotic sensitivity of bacteria isolated from the urine of children with urinary tract infections from 1986 to 1995. Srp Arh Celok Lek. 1998;126:423-9.
6. Qureshi AM. Organisms causing urinary tract infections in pediatric patients at Ayub Teaching Hospital Abbottabad. www.ayubmed.edu.pk/JAMC/PAST/17-1/Azhar.htm

7. Yuksel S, Ozturk B, Kavaz A. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:413-16.
8. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 2003;88:215-18.
9. Pandak N, Fornet-Šapčevski J, Križanović B i sur. Osobitosti i empirijska antimikrobna terapija infekcija mokraćnog sustava u bolesnika liječenih na Odjelu za zarazne bolesti Opće bolnice Dr. Josip Benčević u Slavanskom Brodu. *Infektol Glasn*. 2006;26:75-9.
10. Prohaska Potočnik C, Vukadinović MV. *Corynebacterium urealyticum* uzročnik bolničkih infekcija mokraćnog sustava. *Infektol Glasn*. 2004;24:213-20.
11. Car H. Učestalost nalaza najčešćih bakterijskih uzročnika infekcija mokraćnog sustava u djece i njihova osjetljivost na antimikrobne lijekove (diplomski rad), Zagreb, Zdravstveno veleučilište, 2006, str. 14.
12. Mlinarić Galinović G, Ramljak Šešo M i sur. Specijalna medicinska mikrobiologija i parazitologija. Zagreb: Merkur A.B.D; 2003.
13. Kalenić S, Mlinarić-Missoni E i sur. Medicinska bakteriologija i mikologija. Zagreb: Merkur A.B.D; 2001.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement. 2005;25:33-4.
15. L. Paul Roy. Childhood urinary infections. *Aust Prescr*. 1999;22:40-3.
16. Smith M. Screening for urinary infections in asymptomatic infants and children. U: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, Ottawa: Health Canada, 1994, str. 220-230.
17. Alper BS, Curry SH. Urinary tract infection in children. *Am Fam Physician*. 2005;72:2483-8.
18. Hellerstein S. Urinary tract infections in children: why they occur and how to prevent them. *Am Fam Physician*. 1998;57:2440-46, 2452-2454.
19. Hernandez-Porras M, Salmeron-Arteaga G, Medina-Santillan R. Microbial resistance to antibiotics used to treat urinary tract infections in Mexican children. *Proc West Pharmacol Soc*. 2004;47:120-1.
20. Ahmed SM, Swedlund SK. Evaluation and treatment of urinary tract infections in children. *Am Fam Physician*. 1998;57:1573-1580, 1583-1584.
21. Gales AC, Jones RN, Gordon KA et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998). *J Antimicrob Chemother*. 2000;45:295-303.
22. Berret SP, Savage MA, Rebec MP, i sur. Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community-acquired urinary tract infection in Britain. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:359-65.
23. Uzunović-Kamberović S. Antibiotic resistance of coliform organisms from community-acquired urinary tract infection in Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina, *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:344-8.