



Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Antibiyotik Direnç Dağılımı; Beş Yıllık Bir Değerlendirme

Distribution of Antibiotic Resistance in Urinary Tract Infections in Children; a Five-Year Evaluation

Hayrunnisa Bekis Bozkurt¹(iD), Çiğdem Eda Balkan²(iD)

¹ Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

² Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Makale atfı: Bekis Bozkurt H, Balkan ÇE. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik direnç dağılımı; beş yıllık bir değerlendirme. J Pediatr Inf 2020;14(3):146-153.

Öz

Giriş: Çalışmamızda çocukluk çağında görülen üriner sistem enfeksiyonlarının zamanında ve uygun tedavisini planlayabilmek için son 5 yıl içindeki etken mikroorganizmaları, antibiyotik direnç oranlarını ve yıllar içindeki değişimini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda, veriler hastanemiz otomasyon sisteminden mikrobiyoloji laboratuvar kayıtları taranarak elde edildi. İdrar kültürleri orta akım veya torba kültürü ile toplandı. İdrar kültürlerinde tek bir mikroorganizmada 105 koloni üreme olması pozitif idrar kültürü olarak değerlendirildi. Beş yıllık sürede toplam 4938 idrar kültürü geriye dönük olarak tarandı.

Bulgular: Gram-negatif (%83.4) ve gram-pozitif (%16.6) etkenlerden olmak üzere toplam 613 (%12.4) pozitif idrar kültürü tespit edildi. Gram-negatif üreyen etkenlerde en fazla *Escherichia coli* %68.3 oranında bulunurken, bunu *Proteus* spp. %16.4, *Klebsiella* spp. %10.6 oranı ile takip etti. Gram-pozitif etkenlerde ise en fazla *Enterococcus* spp. %42.2 oranıyla görüldü. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) (+) organizmaların oranı 2013 yılında %9.4 (9/96) iken 2017 yılında bu oranın %21.6 (22/102)'ya çıktığı tespit edildi. Ampisilin direnci en yüksek *Klebsiella* suşlarında (%79.6) görülürken en düşük (%44) *Proteus* suşlarında görüldü. Yıllar içinde ampisilin direncinde artış (%54.2'den %66.7'ye), trimetoprim-sülfametoksazol direncinde azalma (%54.2'den %45.1'e) olduğu belirlendi.

Sonuç: Hastanemizde GSBL direncinin artması, yüksek oranda ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit direnci, %24 civarında bulunan seftriakson direnci nedeniyle aminoglikozidlerin ve nitrofurantoinin empirik tedavide tercih edilebileceğini düşünüyoruz. Antibiyotik seçiminin idrar kültürü antibiyogram sonucuna göre özelleştirilmesi ve akılcı antibiyotik kullanımına yönelinmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, çocuk, üriner sistem enfeksiyonları

Abstract

Objective: In our study, we aimed to evaluate the prevalence of microorganisms, antibiotic resistance rates, and changes over a five-year period in order to plan timely and appropriately the treatment of urinary tract infections in children.

Material and Methods: In this retrospective study, data were obtained by screening the microbiology laboratory records from the automation system of our hospital. Urine samples were collected by the midstream urine or bag culture. 105 colonies with a single microorganism in a urine culture were evaluated as positive urine culture. A total of 4938 urine cultures were retrospectively screened over a five-year period.

Results: Of the total 613 (12.4%) positive urine cultures, 83.4% were identified as gram-negative and 16.6% as gram-positive. The most common bacteria in gram-negative growth was *Escherichia coli* (68.3%), followed by *Proteus* spp. (16.4%) and *Klebsiella* spp. (10.6%). The most common bacteria in gram-positive agents was *Enterococcus* spp. 42.2%. While the ratio of the extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) (+) organisms in 2013 was 9/96 (9.4%), it was found to be 22/102 (21.6%) in 2017. The highest ampicillin resistance was observed in *Klebsiella* strains (79.6%) and the lowest in *Proteus* strains (44%). Increased ampicillin resistance (54.2% to 66.7%) and decreased trimethoprim/sulfamethoxazole resistance (54.2% to 45.1%) were found over the years.

Conclusion: We think that aminoglycosides and nitrofurantoin can be effectively used as an alternative option in empirical treatment due to increased resistance to ESBL, ampicillin, and amoxicillin clavulanate. Antibiotic selection should be customized according to the results of urine culture antibiogram.

Keywords: Antibiotic resistance, child, urinary tract infections

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Çiğdem Eda Balkan

Kafkas Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Kars-Türkiye

E-mail: cigdemedabalkan@gmail.com

Geliş Tarihi: 07.02.2020

Kabul Tarihi: 24.04.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 27.11.2020

©Telif Hakkı 2020 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), çocukluk çağıının en yaygın enfeksiyonlarından olup önemli morbidite sebeplerinden biridir. Bu enfeksiyonlar, zamanında ve uygun antibiyotikler ile tedavi edilmezse böbrek yetmezliği, yüksek kan basıncı ve büyüme ve gelişim geriliği gibi ciddi sonuçlar doğabilir (1,2). Süt-çocuğu döneminde özgül olmayan belirtiler ile ortaya çıkabilirdiği için İYE, tanısı zor bir hastalıktır (3). Klinik pratikte bilinen komplikasyonlar sebebiyle bu hastalara ampirik tedavi önerilmektedir. Ampirik tedavide yaygın olarak kullanılan antibiyotikler ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve sefalosporin grup antibiyotiklerdir (4). Ancak, ampirik tedavilerin zamanla ciddi antibiyotik direncine sebep olduğu da kanıtlanmıştır (5). Morbidite ve mortaliteyi anlamlı derecede azaltmak amacıyla uygun antibiyotiğı belirlemek için farklı bölgelerde organizmaları ve İYE'lerin antibiyotik dirençlerini araştırmak gereklidir. Çalışmamızın amacı, çalışma bölgesinde İYE'ye sebep olan mikroorganizmaları, antibiyotik direnç oranlarını ve beş yıllık süre zarfındaki değişimleri araştırarak bölgemiz için optimum antibiyotik rejimini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler

Bölgesel etik kurulunun onayı alındıktan sonra (25.07.2018/80576354-050-99/144) hastanemiz pediatrik ayakta hasta polikliniğine 1 Ocak 2013-1 Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran ve yaşları 0-16 arasında değişen hastalar çalışmaya dahil edildi. Veriler, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarı kayıtlarının otomasyon sistemi ile taranması sonucunda elde edildi. İdrar örnekleri, %5 kanlı agar ve eozin metilen mavisi agar (EMB) içerisinde 37°C'de 18-24 saat durdu. Kültürde üreyen mikroorganizmalar, IMVIC testleri kullanılarak geleneksel bir yöntem ile tanımlandı. Antibiyotik duyarlılıkları,

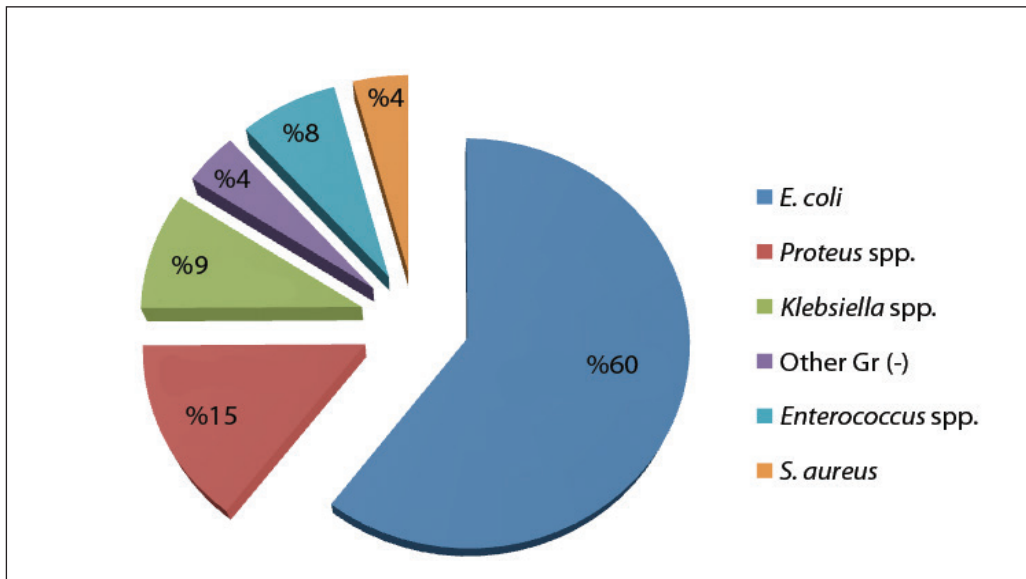
EUCAST kriterleri doğrultusunda Mueller-Hinton agar kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı. Phoenix sistemi (PHX), elle tanımlanamayan bakteriler için kullanıldı. PHX, bakterilerin hızlı tanınması ve antimikrobiyal duyarlılık testi için tam otomatik bir sistemdir. Tek mikroorganizma ile 105 koloni varlığı pozitif idrar kültürü olarak değerlendirildi. İdrar örnekleri, orta akım idrar veya torba kültürü ile toplandı. İki yaş altı çocuklarda veya tuvalet eğitimi tamamlamamış olanlarda idrar örnekleri torba ile alındı. İki yaş üstü veya tuvalet eğitimi olan çocukların ailelerine orta akım idrar anlatıldı ve temiz orta akım idrar toplandı. Rekürren İYE'si veya idrar yolu anormallikleri olan hastalar, üriner katater gerekenler ve yoğun bakımdaki hastalar çalışma dışında tutuldu. Beş yıllık süreç içerisinde toplamda 4.938 idrar kültürü retrospektif olarak tarandı. Sadece laboratuvara gönderilen örnekler çalışıldı için hasta onamı aranmadı.

İstatistiksel Analiz

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS ver. 20.0 Inc. Chicago, IL, ABD) 22.0 paket programı tüm istatistiksel değerlendirmeler için kullanıldı. Normalite varsayımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı ve kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında betimsel ve sıklık analizleri ile Ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular

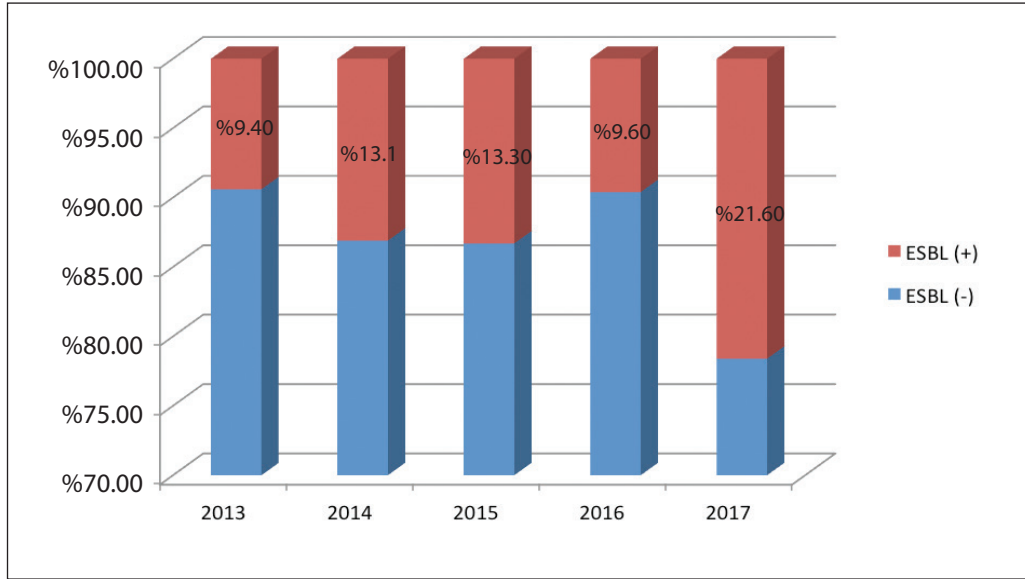
Yaşları 1 ay ile 16 yıl arasında değişen hastalardan toplamda 4938 idrar örneği alındı. %83.4'ü gram-negatif ve %16.6'sı gram pozitif bakteriler olmak üzere toplamda 613 örnekte (%12.4) üreme görüldü. Pozitif idrar kültürü olan erkek ve kız hasta sayısı sırasıyla 251 (%40.9) ve 362 (%59.1) idi. Hastaların yaşı 55.11 ± 48.18 aydı. Hastaların %38.7'si ≤ 2 yaş iken %61.3'ü iki yaştan daha büyüktü.



Şekil 1. İdrar kültüründe izole edilen mikroorganizmaların dağılımı.

Tablo 1. Yılları içerisinde gram-negatif bakterilerin dağılımı

	2013 (n)	2014 (n)	2015 (n)	2016 (n)	2017 (n)	Total
<i>Escherichia coli</i>	62	86	71	67	63	349
<i>Proteus spp.</i>	21	9	16	21	17	84
<i>Klebsiella spp.</i>	8	4	8	17	17	54
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3	3	0	3	10
Diğer*	4	5	0	3	2	14
Toplam	96	107	98	108	102	511

*Diğer: *Enterobacter*, *Morganella* ve *Citrobacter*. (p < 0.05)**Şekil 2.** Beş yıllık süreçte GSBL pozitifliği.

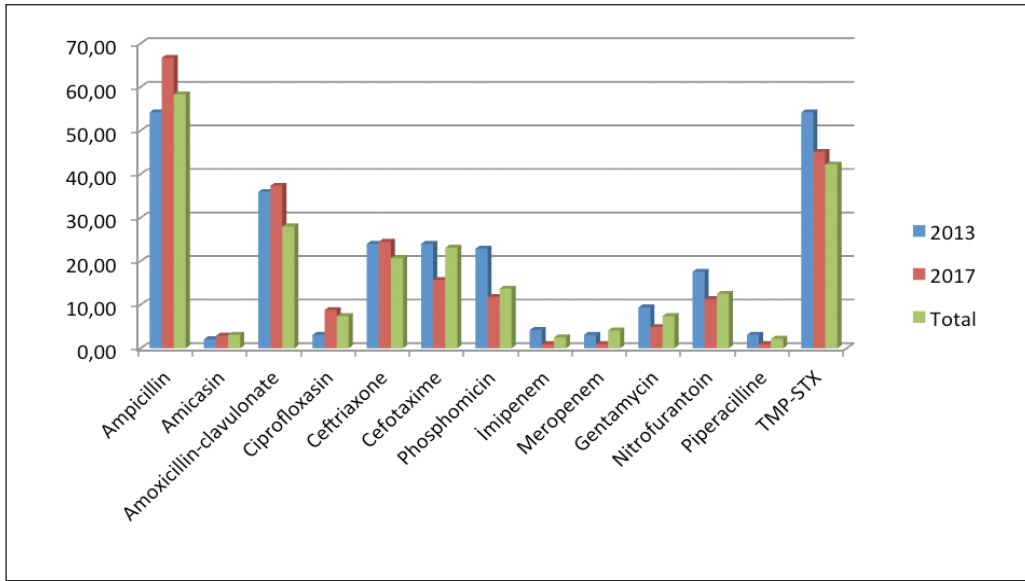
Tanımlanan mikroorganizmalar şunlardı: hastaların %60'ında *Escherichia coli* (n= 349), %15'inde *Proteus spp.* (n= 84), %9'unda *Klebsiella spp.* (n= 54) ve %8'inde *Enterococcus spp.* (n= 43) (Şekil 1). En yaygın izolatlar gram-negatif bakteriler olmakla birlikte en sık izole edilen %63.8 ile *E. coli* idi ve bunu sırasıyla *Proteus spp.* ve *Klebsiella spp.* %16.4% ve %10.6 ile izledi. Yıllar içerisinde *Klebsiella* suşları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.00) (Tablo 1). Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitifliği gram-pozitif bakterilerde saptan-

mamakla birlikte sadece gram-negatif bakterilerde bulundu. GSBL pozitiflik sıklığı, *E. coli* için %14.9, *Klebsiella spp.* için %7.4 olarak saptandı. 2013 yılında GSBL (+) organizmaların oranı 9/96 (59.4) iken bu oran 2017 yılında 22/102 (%21.6)'ye çıkmıştır (Şekil 2). Gram-pozitif mikroorganizmalar arasında *Enterococcus* %42.2 ile en sık görülen etkeni ve bunu koagülaz negatif *Staphylococcus* (KNS) %23.5 ile, *Staphylococcus aureus* %22.5 ile ve *Streptococcus spp.* %7.8 ile takip etti (Tablo 2). Beş yıllık süre içerisinde metisilin-dirençli suşların sayısında artış

Tablo 2. Yılları içerisinde gram-pozitif bakterilerin dağılımı

	2013 (n)	2014 (n)	2015 (n)	2016 (n)	2017 (n)	Total
<i>Enterococcus spp.</i>	12	15	9	4	3	43
MSKNS/MRKNS*	7 (7/0)	3 (3/0)	2 (2/0)	5 (3/2)	7 (4/3)	24
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA/MRSA)**	15 (12/3)	2 (1/1)	1 (1/0)	3 (2/1)	2 (2/2)	23
<i>Streptococcus spp.</i>	2	1	0	5	0	8
Diğer***	1	1	2	0	0	4
Toplam	37	22	14	17	12	102

* MSKNS: Metisilin-duyarlı koagülaz negatif *Staphylococcus*, MRKNS: Metisilin-dirençli koagülaz negatif *Staphylococcus*.** MSSA: Metisilin duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisilin-dirençli *S. aureus*.*** *Edwardsiella tarda*, *Bacillus spp.*



Şekil 3. Beş yıllık süreç içerisinde gram-negatif bakterilerin antibiyotik direnci.

gözlendi (Tablo 2). KNS'de etken ve kontaminasyon arasında bir ayırım yapılmadı. İdrar kültürü sadece klinik şüphesi olan hastalar için istendi. Kontaminasyonu önlemek için hastalardan idrara çıkmadan önce bölgeyi sabunlu suyla yıkamaları istendi. Yalancı negatif sonuçlara sebep olabileceği için idrar verilmesinden önce antiseptik kullanımı uygun bulunmadı.

Gram-negatif bakteriler içerisinde ampisilin, amoksisilin klavulanat ve TMP-SMX'e yönelik sırasıyla %58.3, %28 ve %42.2 oranında yüksek direnç tespit edilirken amikasin, meropenem ve piperasilin için sırasıyla %3.1, %4.1 ve %2.2 oranında düşük direnç saptandı. Hastaların %7.4'ünde gentamisin direnci, seftriakson direnci ise hastaların %20.7'sinde görüldü. Beş yıllık süre içerisinde ampisilin direnci sıklığı %54.2'den %66.7'ye yükselirken TMP-SMX direnci %54.2'den %45.1'e, fosfomisin direnci %22.9'dan %11.8'e, sefotaksim direnci %24'ten %15.7'ye ve gentamisin direnci %9.4'ten %4.9'a indi (Şekil 3).

En yaygın Gram-negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları incelendiğinde *E. coli* suşlarında ampisilin direnci %57.6, amikasin direnci %2.1, amoksisilin klavulanat direnci %29.1 ve TMP-SMX direnci %57.2 bulundu. *Proteus* suşları için amikasin direnci %6.1, sefotaksim direnci %21.4 ve TMP-SMX direnci %54.8 oranında tespit edildi. Ampisilin direnci sıklığı oranı en yüksek *Klebsiella* suşlarında (%79.6), en düşük *Proteus* suşlarında (%44) görüldü. Piperasilin direnci hiçbir *Proteus* suşunda bulunmazken %1.9'luk oranla *E. coli* suşlarında ve %2.6'lık oranla *Klebsiella* spp'de tespit edildi. Nitrofurantoin direnci %5.6'lık oranla en yaygın *E. coli* suşlarında bulundu. Seftriakson direnci de %24.4'lük oranla neredeyse en sık *E. coli*'de ama fosfomisin direncinin en yüksek sıklığı %15.5 oranla *Proteus* suşlarında bulundu (Tablo 3).

Gram-pozitif bakterilerde penisilin, ampisilin, eritromisin, sefoksitin, klindamisin ve TMP-SMX direnci sırasıyla %55.6,

%48.5, %49.5, %32.3, %39.6 ve %44.1 olarak bulundu. Van-komisin, linezolid ve sefepim dirençleri düşüktü ve sırasıyla örneklerin %1'i, %7.1'i ve %8.6'sında tespit edildi. Beş yıllık süreç içerisinde penisilin, ampisilin, eritromisin, sefoksitin ve klindamisin dirençlerinde bir düşüş görüldü (Şekil 4). Sadece laboratuvara gönderilen örnekler çalışıldığı için hasta onamı aranmadı.

Tartışma

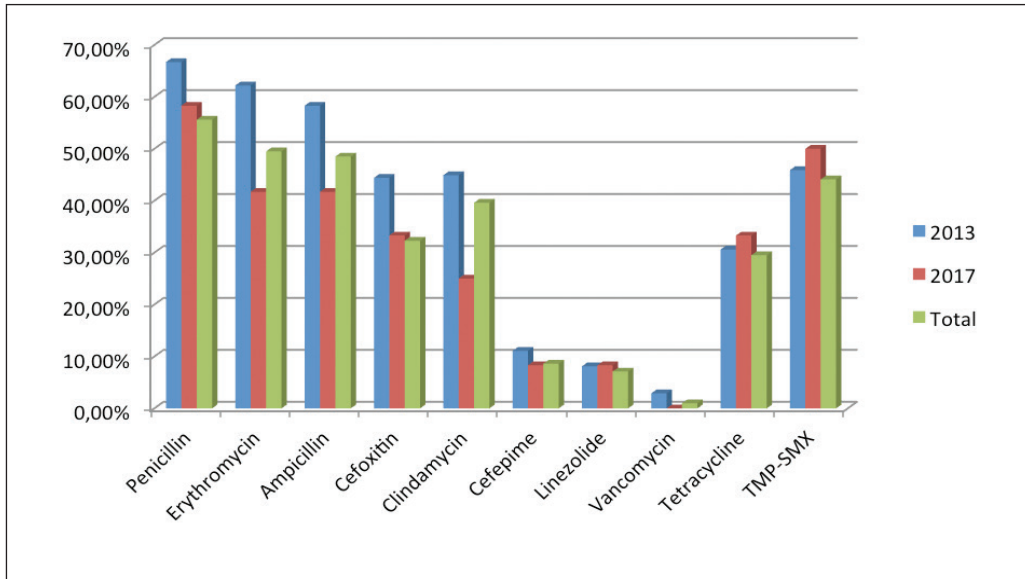
İYE'ler çocuklarda en sık rastlanılan enfeksiyonlardandır. Zamanında uygun antibiyotikler ile tedavi edilmedikleri müddetçe ciddi komplikasyonlara sebep olabilirler. Tedavi edilmediklerinde önemli bir morbidite sebebi oldukları için ampirik tedavi önerilmektedir. Oral tedavide en çok tercih edilen etkenler amoksisilin klavulanat, TMP-SMZ, sefuroksim ve sefiksim iken parenteral tedavide en çok seftriakson, sefotaksim, gentamisin ve piperasilin kullanılmaktadır. Ancak, ampirik tedavi zaman içerisinde antibiyotik direnci problemini de beraberinde getirmiştir (5-7). Bu sebeple, hastanın yaşı ve cinsiyeti ile bölgesel olarak en yaygın mikroorganizmayı ve antibiyotik direnç oranını belirlemek önemlidir.

İYE, erkeklere oranla kızlarda daha çok görülmektedir. Ancak, daha genç çocuklarda (2 yaş altı) durum tam tersidir (8). Bu çalışmada hastaların %59.1'i kız çocuğuydu. İki yaş altı erkek çocuklarında İYE %57'lik oranla daha yaygın olmakla birlikte iki yıl içinde bu oran kızlarda %72.3'e çıktı. Hastalarımızın yaş aralığı 1 ay-16 yıl idi (ortalama 55 ay).

Çocuklarda en yaygın İYE sebebi gram-negatif basili, en yaygın etken de *E. coli* bulunmuştur (9). Türkiye'de yürütülen çalışmaların çoğunda en yaygın bakteri *E. coli* olsa da en yaygın ikinci ve üçüncü bakteriler coğrafik bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da İpek ve arkadaşları ve Senel ve arkadaşlarının çalışmalarına uygun olarak en

Tablo 3. En yaygın gram-negatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları

	<i>Escherichia coli</i> %	<i>Proteus spp.</i> %	<i>Klebsiella spp.</i> %
Ampisilin	57.6	44	79.6
Amikasin	2.1	6.1	3.7
Amoksisilin-klavulanik asit	29.1	12.2	31.5
Sefotaksim	22.9	21.4	27.8
Seftriakson	24.4	9.5	27.8
Siprofloksasin	9.2	3.6	3.7
Ertapenem	6	2.4	5.6
Imipenem	2	1.8	1.9
Fosfomisin	13.2	15.5	13
Gentamisin	6.3	9.5	9.3
Nitrofurantoin	5.2	13.6	16.7
Norfloksasin	7.7	9.5	9.3
Meropenem	4	3	1.9
Levofloksasin	8.7	3.6	1.9
Piperasilin	2.6	0	1.9
TMP-SMZ	57.2	54.8	64.8

**Şekil 4.** Beş yıllık süreç içerisinde gram-pozitif bakterilerin antibiyotik direnci

yaygın ikinci etken *Proteus spp* ve üçüncüsü de *Klebsiella spp* olarak bulundu (10,11). Bazı çalışmalarda *Klebsiella spp* ikinci etken olarak bulunurken üçüncülüğü *Enterobacter türü* almıştır (12,13). Başka bir çalışmada KNS'ler en yaygın ikinci bakteri olarak bulunmuştur (14). Bu çalışmada ise en yaygın gram-pozitif bakteri olarak *Enterococcus* tespit edildi. Literatürde benzer veriler mevcut olsa da en yaygın gram-pozitif bakteriler olarak KNS ve *S. aureus* suşlarını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (15,16). Ayrıca, yıllar içerisinde *Klebsiella* suşları ve *Staphylococcus spp.*'nin metisilin-dirençli formlarını da bulduk.

Yaygın antibiyotiklere *Klebsiella* suşlarının direnci, *E. coli*'ye kıyasla daha yüksekti. Bu iki bulgu da akılcı antibiyotik kullanımının teşvik edilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Bir diğer sorun da GSBL-pozitif bakterilerin artışıydı. Beta-laktamaz üretimi, gram-negatif bakterilerin beta-laktam antibiyotiklere karşı en önemli direnç mekanizmasıdır. Eğer bir bakteri beta-laktamaz sentezliyorsa beta-laktam grup antibiyotiklerin beta-laktam halkasında amit bağlara yapışabilir ve böylelikle bu antibiyotiği etkisiz hale getirebilir. Bu edinilmiş özellik bakterilerin genetik yapıları tarafından sentezlenip ak-

Tablo 4. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda elde edilen antibiyotik direnç oranları

	Yıl	Anlamli üreme sayısı/ Toplanan toplam idrar	İdrar toplama yöntemi	En yaygın bakteri	GSBL(+) (%)	En yüksek antibiyotik direnci % (en yaygın bakteriye göre)	Lowest Antibiotic Resistance % (according to the most common bacteria)
Temiz ve arkadaşları 31	2008	889/6535	Torba kültürü/ orta akım idrar	<i>E.coli</i>		Ampisilin (76.1%) Amoksisilin klavulonat (65.7%)	Amikasin (0) Meropenem (0)
Üstün ve arkadaşları 30	2009	175	Orta akım idrar/ kateterizasyon	<i>E.coli</i>	-	Ampisilin (48%) Timp-Smx (39%)	Gentamicin (8%) Amikasin (0)
Deveci ve arkadaşları 19	2010	483/14301	Torba/orta akım/ suprapubik aspirasyon	<i>E.coli</i>	13	Amoksisilin klavulonat (94.4%) Ampisilin subktaam (88.9%)	Amikasin (1.1%) İmipenem (1.1%)
Şanlı ve arkadaşları 23	2010	1015 Gram negative agent	Torba/orta akım/ kateterizasyon/ suprapubik aspirasyon	<i>E.coli</i>		Ampisilin (71%) Timp-Smx (55%)	İmipenem (0) Nitrofurantoin (10.3)
Salduz ve arkadaşları 34	2010	197	Torba kültürü/orta akım idrar	<i>E.coli</i>	-	Ampisilin (71.3%) Timp-Smx (52.7%)	Cefixim (5.5%) Aminoglicocide (0)
Erdoğan ve arkadaşları 26	2011	51	Torba kültürü/orta akım idrar	<i>E. Coli</i>	-	Ampisilin (71.7%) Timp-Smx (54.3%)	Amikasin (2.2%) Ciprofloksasin (2.2%)
Güner ve arkadaşları 24	2012	2544	Torba kültürü/orta akım idrar	<i>E. Coli</i>	0.1-0.6	Ampisilin (69.9%) Timp-Smx (49.8%)	İmipenem (0) Nitrofurantoin (0.7%)
Gündem ve arkadaşları 18	2013	362	Torba kültürü/orta akım idrar	<i>E. Coli</i>	20.8	Sefuroksim (100%) (ESBL+) Timp-Sxm (84.4%)	Amikasin (7.8%) (ESBL+) İmipenem (4.7%)
Çoban ve arkadaşları 28	2014	392/10691	İdrar torbası	<i>E.coli</i>		Timp-Smx (43.1%) Sefalotin (37.9%)	Meropenem (0) Amikasin (3.2%)
Aylanç ve arkadaşları 25	2014	217	Torba/orta akım/ kateterizasyon/ suprapubik aspirasyon	<i>E.coli</i>		Ampisilin (51%) Timp-Smx (29.5%)	Amikasin (4%) Nitrofurantoin (6.5%)
Saeed ve arkadaşları 32	2015	130/300	Torba/orta akım/ kateterizasyon	<i>E.coli</i>	-	Penisilin (100%) Ampisilin (95.8%)	Amikasin (6.3%) Phosfomicin (14.6%)
Ekwealor ve arkadaşları 21	2016	215	Orta akım/torba	<i>S.aureus</i>		Amoksisilin klavulonik asit (82.8%) Sefuroksim (65.5%)	Nitrofurantoin (6.9%) Gentamicin (34.5%)
Kalal ve arkadaşları 35	2017	62/342	Torba kültürü/ orta akım idrar	<i>E.coli</i>	-	Sefalosporin (87.5%) Flurokinolon (81.7%)	Nitrofurantoin (30%) Aminoglicocide (38.5%)
Yaşar ve arkadaşları 27.	2018	518/1711	Torba kültürü/ orta akım idrar	<i>E.coli</i>	-	Ampisilin (80%) Timp-Smx (45%)	Meropenem (0.1%) Amikasin (0.2%)
Bu çalışma	2020	613/4938	Torba kültürü/ orta akım idrar	<i>E.coli</i>	14.9	Ampisilin (57.6%) Timp-Smx (57.2%)	Amikasin (2.1%) Nitrofurantoin (5.6%)

tarılabilir (17). Çalışmalarda, *E. coli* izolatlarında GSBL pozitifliği idrar kültürlerinin %13 ile %20.8'i arasında dağılım gösterirken (18,19) bir meta-analiz GSBL insidansının %28.4'e ulaşmış olduğunu bildirmiştir (20). Bizim çalışmamızda GSBL pozitifliği *E. coli* ve *Klebsiella* suşları için sırasıyla %14.9 ve %7.4 olarak bulunmuş, 2013 yılında %9.4 fakat 2017 yılında ise %21.6'ya kadar yükseldiği tespit edilmiştir. Literatür ile uyumlu olsa da yıllar içerisindeki artış endişe vericidir.

Gram-negatif bakterilerde en çok tercih edilen oral ilaçlar olan ampisilin, amoksisilin klavulonat ve TMP-SMZ direnci birçok çalışmada çok yüksek bulunmuştur (21-27). Bu çalışmada, literatüre paralel olarak, *E. coli* suşlarında ampisilin direnci %57.6, amoksisilin klavulonat direnci %29.1 ve TMP-SMZ direnci ise %57.6 bulundu. En yüksek ampisilin direnci *Klebsiella* suşlarında (%79.6) en düşüğü ise *Proteus* suşlarında (%44) belirlendi. Önceki çalışmalarda *Klebsiella* suşlarının ampisilin direnç oranı Çoban ve arkadaşları, Güner ve arkadaşları, Mir ve arkadaşları ve Yaşar ve arkadaşları tarafından sırasıyla %93.2, %88.2, %67 ve, %76% olarak tespit edilmiştir (24,27-29). Çalışmamızda ampisilin direncinde bir yükselme olsa da TMP-SMZ direnci düştü ve 2017 yılında %45.1 oranında kaldı. Diğer taraftan, fosfomisin, sefotaksim ve gentamisin direncinin azaldığını görmek pozitif bir durumdur.

Bu çalışmada gram-negatif bakteriler en düşük direnci amikasin, meropenem, piperasilin ve oral nitrofurantoin etkenlerine gösterdi. 2010 yılından önce meropenem ve amikasin direncinin hiç olmadığı çalışmalar mevcuttu. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda artan sıklıkta bu etkenlere karşı da direnç bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımız, Türkiye'de yürütülen çalışmaların sonuçları ile paralellik gösterdi (30,31,33). Son yıllarda yürütülmüş bazı çalışmalarda bildirilen en yaygın bakteriler ve antibiyotik dirençleri Tablo 4'te listelenmiştir. Gram-pozitif etkenler arasında penisilin, ampisilin ve TMP-SMZ direncinin yüksek olduğunu fakat vankomisin, linezolid ve sefepim direncinin düşük olduğunu saptadık. Yapılan çalışmalarda penisilin direnci genellikle yüksek olsa da ampisilin direnci bölgeden bölgeye değişkenlik göstermiştir. Kalal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *Enterococcus* suşlarının ampisilin ve siprofloksasin direnci sırasıyla %87.5 ve %75 olarak bulunmuş ama bu oranlar Saeed ve arkadaşları tarafından her iki antibiyotik için %20 olarak kaydedilmiştir (32, 34). Özdem ve arkadaşları vankomisin direnci saptamamış ancak ampisilin direncini %6.3, penisilin direncini %47.2 ve TMP-SMX direncini ise %14.8 oranında bildirmiştir (35). Benzer şekilde Yenişehirli ve arkadaşları vankomisin direnci tespit etmemiş ama ampisilin, penisilin ve siprofloksasin direnç oranlarını sırasıyla %8.7, %60.9 ve %15.2 olarak hesaplamıştır (36). Vankomisin-dirençli enterokokki suşları özellikle yoğun bakımdaki hastalarda çoklu parenteral antibiyotik kullanımı, invazif girişimlerin uygulanması ve altta yatan sekonder hastalıklar ile önemli bir sorun teşkil etmektedir (37,38). Ayakta hasta kliniklerinden yönlendirilen hastalarda vankomisin di-

renci beklenmemektedir (39). Bu çalışmada rekürren İYE'li hastalar, yoğun bakım alan hastalar ve katater kullanımının gerekli olduğu hastalar çalışma dışında bırakıldı. Vankomisin ve sefepim dirençlerini sırasıyla %1 ve %9.2 olarak belirlerken ampisilin direncinin Türkiye'de yürütülen diğer çalışmalardan daha yüksek olduğunu fark ettik. Pozitif bir sonuç ise beş-yıllık süreç içerisinde penisilin, ampisilin ve sefoksitin dirençlerinde gözlemlenen düşüştü. Ancak, her ne kadar düşük oranda olsa da vankomisin direnci varlığı ve yaygın antibiyotiklere (ampisilin, TMP-SMZ) karşı yüksek direnç endişe vericiydi.

Çalışmamızın bir sınırlılığı, idrar örneği verdiklerinde hastaların belirti ve bulgularını değerlendirememiş olmamızdı ve bu sebeple klinik bulgular ile uyumlu olmayan üreme olasılığı mevcuttu. Bir değer sınırlılık ise toplanan idrarın katater veya suprapubik aspirasyon ile alınmamış olmasıdır. Bu yüzden, orta akım idrar ve torba kültürü sebebiyle kontaminasyon riski bir hayli yüksekti.

Bu çalışma, bölgemizde çocuklarda idrar kültürü ve antibiyotik direncini araştırarak ilk kapsamlı çalışmaydı. Elde ettiğimiz bulgulara ve sonuçlara dayanarak GSBL, ampisilin, amoksisilin klavulonat ve seftriakson'a karşı artmış direnç sebebiyle ampirik tedavide aminoglikositlerin ve nitrofurantoin'in tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. İdrar kültürü antibiogramı sonuçlarına göre antibiyotik seçimi uyarlanmalı ve yüksek oranda gereksiz antibiyotik kullanımı göz önünde tutularak akılcı antibiyotik kullanımı teşvik edilmelidir. Çalışmamız, kontaminasyonu eleyerek daha da genişletilebilir. Biyokimyasal göstergeler, gelecek çalışmalar için yararlı olacaktır.

Etik Komite Onayı: Çalışma için, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 08576354-050-99/144, Tarih: 25.07.2018)

Hasta Onamı: Hastaların annelerinden yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - HBB; Tasarım - HBB; Denetleme - ÇEB, HBB; Kaynaklar - ÇEB, HBB; Veri toplanması ve/veya İşlemesi - ÇEB, HBB; Analiz ve/veya Yorum - ÇEB, HBB; Literatür Taraması - ÇEB, HBB; Yazıyı Yazan - ÇEB, HBB; Eleştirel İnceleme - ÇEB, HBB.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Okarska-Napierala M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging-Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol* 2017;13:567-73. [CrossRef]
2. Elder JS. Urinary tract infections. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:1829-34. [CrossRef]
3. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health* 2017;37:273-9. [CrossRef]

4. O'Brien K, Stanton N, Edwards A, Hood K, Butler CC. Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children presenting in primary care: exploratory study. *Scand J Prim Health Care* 2011;29:19-22. [\[CrossRef\]](#)
5. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* 2017;129:242-58. [\[CrossRef\]](#)
6. Özen M. İdrar yolu enfeksiyonları. Kara A (çeviri editörü). *Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Rehberi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008:102-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Tapısız A. Üriner enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımı. 8. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 10-14 Mayıs 2013, Antalya, konuşma metinleri ve bildiri özetleri kitabı, 37-41. [\[CrossRef\]](#)
8. Wald ER. Cystitis and pyelonephritis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demler-Harrison GJ (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2009:554-69. [\[CrossRef\]](#)
9. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Rev Microbiol* 2015;13:269-84. [\[CrossRef\]](#)
10. İpek IO, Bozaykut A, Arman DC, Sezer RG. Antimicrobial resistance patterns of uropathogens among children in İstanbul, Turkey. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011;42:355-62. [\[CrossRef\]](#)
11. Senel S, Karacan C, Erkek N, Göl N. A Single-center experience of antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. *Med Princ Pract* 2010;19:359-63. [\[CrossRef\]](#)
12. Yılmaz R, Karaaslan E, Özçetin M, Arslan B, Kilinc M, Kazancı NO ve ark. Çocuklarda idrar yolları enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *J Contemp Med* 2012;2:17-21. [\[CrossRef\]](#)
13. Yuksel S, Ozturk B, Kavaz A, Özçakar ZB, Acar B, Güriz H, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:413-6. [\[CrossRef\]](#)
14. Güneş H, Donma MM, Nalbantoğlu B. Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran çocuklarda idrar örneklerinden izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç durumları. *Cumhuriyet Med J* 2013;35:1-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Cebe A, Ayvaz A, Yıldız N, Çetinkaya S. Sivas ilinde çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında idrar kültür sonuçları: İlk tedavi seçimi nasıl olmalıdır? *Van Tıp Dergisi* 2008;15:7-12. [\[CrossRef\]](#)
16. Beyene G, Tsegaye W. Bacterial uropathogens in urinary tract infection and antibiotic susceptibility pattern in jimma university specialized hospital, southwest ethiopia. *Ethiop J Health Sci* 2011;21:141-6. [\[CrossRef\]](#)
17. Kuzucu Ç, Yetkin F, Görgeç S. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:28-35. [\[CrossRef\]](#)
18. Gündem NS, Çıkman A, Gülhan B. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production and antibiotic resistances of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* strains isolated from urine cultures. *J Clin Exp Invest* 2013;4:56-62. [\[CrossRef\]](#)
19. Devci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. *J Clin Exp Invest* 2010;1:182-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Aykan B, Çiftçi İH. Türkiye'de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: bir meta-analiz antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a meta-analysis. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:603-18. [\[CrossRef\]](#)
21. Ekwealor PA, Ugwu MC, Ezeobi I. Antimicrobial evaluation of bacterial isolates from urine specimen of patients with complaints of urinary tract infections in Awka, Nigeria. *Int J Microbiol* 2016:1-6. [\[CrossRef\]](#)
22. Kayaş L, Yolbaş İ, Ece A, Kayaş Y, Balık H, Kocamaz H. Causative agents and antibiotic susceptibilities in children with urinary tract infection. *J Microbiol Infect Dis* 2011;1:17-21. [\[CrossRef\]](#)
23. Şanlı KZ, Türel Ö, Hatipoğlu N, Yılmaz A, Şiraneci R. Çocuk idrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *JOPP Derg* 2011;3:27-34. [\[CrossRef\]](#)
24. Güner ŞN, Göktürk B, Bayrakçı US, Baskın E. Çocuklarda idrar örneklerinden saptanan toplum kaynaklı gram-negatif mikroorganizmaların dağılımı ve 2003-2010 yılları arasında antibiyotik direncindeki artışın değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2012;47:107-3. [\[CrossRef\]](#)
25. Aylanç H. Children with urinary tract isolated from cultures of microorganisms and antibiotic resistance rates. *Anatol J Clin Invest* 2014;8:121-5. [\[CrossRef\]](#)
26. Erdoğan H, Arslan H. Çocuklarda toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Nobel Med* 2011;7:15-8. [\[CrossRef\]](#)
27. Yaşar A, Yaşar B, Özkan EA, Savcı Ü. Yozgat yöresi çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonuna en sık sebep olan etkenler ve antibiyotik dirençleri. *Bozok Tıp Derg* 2018;8(2):53-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Çoban B, Ülkü N, Kaplan H, Topal B, Erdoğan H, Baskın E. Five-year assessment of causative agents and antibiotic resistances in urinary tract infections. *Türk Ped Arş* 2014;49:124-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Mir S, Dönmez O, Kabasakal C, Sönmez F, Cura A. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında ilk tedavi seçeneği ne olmalıdır? *Türk Nefrol Dial Transplant Derg* 1997;2:149-53. [\[CrossRef\]](#)
30. Üstün C, Demir YS, Demir S, Demirören S, Kurtoğlu MG. Pediatrik yaş grubu toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının in-vitro antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2009;23:155-60. [\[CrossRef\]](#)
31. Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuvarımızda idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. *Dicle Tıp Dergisi* 2008;35:234-9. [\[CrossRef\]](#)
32. Saeed CH, AL-Otraqchi KIB, Mansoor IY. Prevalence of urinary tract infections and antibiotics susceptibility pattern among infants and young children in Erbil city. *Zanco J Med Sci* 2015;19:915-22. [\[CrossRef\]](#)
33. Saldüz ZY, Yiğit Ö. Antibiotic susceptibility of bacteria isolated from children with urinary tract infection. *J Pediatr Inf* 2010;4:138-42. [\[CrossRef\]](#)
34. Kalal BS, Patel RB. Microbiological and antimicrobial profile of urinary tract infection in children from a teaching hospital in South India. *J Pediatr Inf* 2017;11:19-22. [\[CrossRef\]](#)
35. Özdem B. Which antibiotics should be the first choice for empiric therapy of urinary tract infections? *Ankara Med J* 2016;16:41-50. [\[CrossRef\]](#)
36. Yenişehirli G, Yenişehirli A, Bulut Y, Özveren G. İdrar kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarında antimikrobiyal direnç. *Klinik Dergisi* 2016;29:112-6. [\[CrossRef\]](#)
37. Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Distribution of clinical isolates at species level and their antibiotic susceptibilities in intensive care units patients. *J Turk Soc Intens Care* 2017;15:21-7. [\[CrossRef\]](#)
38. Mete E, Kaleli İ, Cevahir N, Demir M, Akkaya Y, Satılmış ÖK. Evaluation of virulence factors in enterococcus species. *Mikrobiyol Bul* 2017;51:101-14. [\[CrossRef\]](#)
39. Kalaycı Ö, Yurtsever SG, Güngör S, Uzun B, Kurultay N. Evaluation of in vitro antibiotic sensitivity of enterococci isolated from urine samples. *Klinik Dergisi* 2011;24:105-7. [\[CrossRef\]](#)