

Yatırılarak Tedavi Edilen Çocukluk Çağı Üriner Sistem Enfeksiyonunda Antibiyotik Duyarlılık Profili, Tek Merkez Deneyimi

Rabia Nur TEMİZ*, Gamze ÖZGÜRHAN*, Duygu Övünç HACİHAMDİOĞLU*

Yatırılarak Tedavi Edilen Çocukluk Çağı Üriner Sistem Enfeksiyonunda Antibiyotik Duyarlılık Profili, Tek Merkez Deneyimi

Amaç: Hastanemizde yatırılarak tedavi edilen çocukluk dönemi üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinin, antibiyotik duyarlılıkları ve direnç oranlarının saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, 2014-2015 yıllarında hastanemizde üriner sistem enfeksiyonu tanısı ile yatırılan ve idrar kültüründe üremesi olan 1 ay-18 yaş arası 105 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyaları bilgisayar otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı.

Bulgular: Hastaların 76'sı (%72.4) bir yaş altı, 29'u (%27.6) bir yaş üstü olarak saptandı. Üriner sistem enfeksiyonu tanısı konulmuş hastaların idrar kültürlerinde en sık izole edilen bakteri *Escherichia coli* (%70,5), 2. sıklıkta *Klebsiella spp.* (%23.8) olarak saptandı. Bu mikroorganizmalarda en fazla ampisilin direnci (%70,5), 2. sıklıkta amoksisilin klavulanik asit direnci (%55.2) saptandı. Karbapenem grubuna karşı direnç en düşük orandaydı (%1.9). Daha önce hastanede yatış öyküsü olan grupta, amikasin, gentamisin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMX), amoksisilin klavulanik asit, sefoksitin, sefuroksim, sefiksim, ampisilin, piperasilin tazobaktam direnci daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Önceden herhangi bir nedenle antibiyotik kullanan grupta amoksisilin klavulanik asit, sefoksitin, sefiksim direnci yüksek bulundu ($p<0.05$). Hastaneye herhangi bir nedenle yatış öyküsü olan grupta genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) direnci yüksek saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda, üriner sistem enfeksiyonu nedeni ile hastanemize yatırılarak tedavi verilen hastalardan izole edilen bakteriler olasılıkla önceden antibiyotik kullanımı ya da hastaneye yatış nedeni ile sık yeğlenen (amoksisilin klavulanik asit, TMP/SMX, sefiksim, sefuroksim aksetil, seftriakson) antibiyotiklere yüksek oranda dirençli olarak saptandı. Çalışmamızın sonucuna göre bölgenizde hastaneye üriner sistem enfeksiyonu tanısı ile yatırılan hastalarda ampirik olarak parenteral tedavide seftriakson, sefotaksim, sefuroksim, oral tedavide ise TMP/SMX, sefiksim tercih edilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu, çocuk, antibiyotik

Çocuk Dergisi 2017; 17(3):114-121

Antibiotic Susceptibility Profile of the Children Hospitalized for the Treatment of Urinary Tract Infection: One Center Experience

Objective: The aim of this study is to detect the bacterial microorganisms causing urinary tract infection (UTI) and their antimicrobial sensitivity, and resistance patterns.

Material and Methods: We examined the patients with a diagnosis of UTI aged 1 month to 18 years retrospectively in our hospital in the years 2014-2015.

Results: The study group included patients aged less ($n=76$; 72.4%), and more than 1 ($n=29$; 27.6%) year. *Escherichia coli* was found to be the most common etiological agent of UTI (70.5%), followed by *Klebsiella spp.* (23.8%). These microorganisms were observed to be mostly resistant to ampicillin and secondly to amoxicillin-clavulanic acid. Carbapenem resistance was at minimum level in this study (1.9%). In patients with previous history of hospitalization, higher rates of resistance were found against amikacin gentamicin, trimethoprim sulfamethoxazole, amoxicillin clavulanic acid, cefoxitin, cefuroxime, cefixime, ampicillin, piperacillin tazobactam ($p<0.05$). In the group that previously used antibiotics, higher resistance to amoxicillin clavulanic acid, cefoxitin, cefixime was found ($p<0.05$). In the group with a hospitalization history due to any reason, extended spectrum beta-lactamase resistance was found to be higher ($p<0.05$).

Conclusion: The bacteria isolated from hospitalized patients were observed to be highly resistant to most commonly used antibiotics preferred probably based on their previous administration or their use for hospitalized patients. In this study, it has been suggested that in our region for hospitalised patients with UTI, ceftriaxone, cefotaxime, cefuroxime for empirical parenteral treatment whereas for oral treatment trimethoprim sulfamethoxazole, cefixime may be preferred

Keywords: Urinary tract infection, child, antibiotic

J Child 2017; 17(3):114-121

Alındığı tarih: 30.06.2017

Kabul tarihi: 20.07.2017

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Duygu Övünç Hacıhamdioğlu, SBU Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Telsiz Mah., Balıklı Kazlıçeşme Yolu Cd.

No: 1, 34020 Zeytinburnu/İstanbul

e-posta: duyguovunc@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), çocukluk dönemi boyunca üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra 2. sıklıkta görülür⁽¹⁾.

Üriner sistem enfeksiyonları en sık normal bağırsak

florasında bulunan enterik bakterilerden (*Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.) kaynaklanır. Daha az sıklıkla da mantar, parazit, virüs gibi başka patojenler sorumlu tutulur^(1,2).

Gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımı ve buna bağlı daha dirençli bakterilerin oluşması ülkemiz ve birçok ülke için giderek artan bir sorundur. Antibiyotik duyarlılıkları ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye değişmektedir. Özellikle idrar kültürü sonuçları beklenirken başlanacak ampirik antibiyotik seçimi sırasında o bölgeyi yansıtan güncel antibiyotik direnç profillerinin dikkate alınması gerekir⁽³⁾. Bu çalışmamızda, güncelleştirilmiş tedavi protokolleri ortaya koyabilmek, bölgemizde çocukluk dönemi ÜSE etkenlerinin saptanması, antibiyotik duyarlılıkları ve direnç oranlarının belirlenmesinde amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2014-2015 yıllarında hastanemizin Çocuk Kliniğine ÜSE tanısı ile yatırılan 1 ay-18 yaş arası hastalar dâhil edildi. Hastaların dosyaları bilgisayar otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı. Lokal Etik Kurul onayı alındı.

Hastanemizde büyüme geriliği, sarılık, kusma, beslenmede azalma, hipereksitabilite, letarji, hipotermi, ağırlık kaybı klinik bulguları olan yenidoğan ve infantlardan, <24 ay olup, odağı olmayan ateşi olanlardan abdominal, sırt, yan ağrısı, ateş, hâlsizlik, bulantı, kusma gibi pyelonefrit düşündürülen semptomu olan ve dizüri, ani miksiyon gereksinimi (urgency), sık voiding (frequency), inkontinans, suprapubik hassasiyet ve idrarda koku gibi sistiti düşündürecek semptomları olan çocuk hastalardan ÜSE ön tanısı ile idrar analizi ve idrar kültürü testleri yapılmaktadır. İki yaş altında olup, ateş yakınması eşlik edenlerden kateterle, tuvalet eğitimi olanlardan ise orta akım idrarı ile idrar örnekleri alınmaktadır. Semptomu olan hastaların idrar analizlerinde pyüri, bakteriyüri, nitrit ya da lökosit esteraz pozitifliği olanlara idrar kültürü sonuçlanana kadar ampirik antibiyotik başlanmaktadır.

Oral alımı yetersiz, inatçı kusmaları olan, fizik incelemede hipovolemi bulguları, hipotonik, çevreye ilgisi azalmış ya da genel durumu kötü olarak değer-

lendirilen hastalar ile 3 aydan küçük olanlar yatırılarak parenteral olarak tedavi edilmektedir.

İdrar örnekleri 0.01 ml'lik kalibre edilmiş standart öze ile %5 koyun kanlı agar ve "eosin metilen blue" agar besiyerine ekilerek 35±2°C'de 18-24 saat aerob koşullarda inkübe edildi. Orta akım idrarı ile 100.000 cfu/ml ve üzeri, kateter ile 50.000 cfu/ml ve üzeri üreme ve tek mikroorganizma üremesi pozitif kültür olarak kabul edildi. Üreyen bakteri türüne göre identifikasyon seçildi ve VITEK II otomatik bakteri identifikasyon cihazı (VK2C 4726, Marcy-1'Etoile/France) ile identifikasyon ve antibiyogram yapıldı. Çıkan sonuçlar kısıtlı antibiyogram kuralına uygun olarak değerlendirildi.

İdrar kültür sonucu pozitif olanlara ÜSE tanısı konulmakta ve kültür antibiyograma göre tedavi planı yeniden gözden geçirilmektedir.

Ayaktan tedavi ile poliklinikten takip edilen hastalar, ÜSE sırasında yapılan ultrasonografide belirlediğimiz ve izlemde devam eden orta ve şiddetli hidronefrozu (pelvis anteroposterior, A/P çapı 10 mm ve üzeri) olanlar, hidroüreter, duplikasyon, kist gibi üriner sistem patolojisi olanlar kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus gibi kronik hastalık öyküsü olanlar, kronik ilaç tedavisi alanlar ve 0-1 ay aralığında olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

İstatistiksel Yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Nicel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen yaşları 1-135 ay arasında değişen 105 hastanın yaş ortalaması 17.5±28.1 ay (medyan 4.4 ay) bulundu. Hastaların 76'sı (%72.4) bir yaş altı, 29'u (%27.6) bir yaş üstü olarak saptandı. Epidemiyolojik ve klinik özellikler Tablo 1'de, başvuru yakınmalarının dağılımı Şekil 1'de gösterildi.

Tablo 1. Epidemiyolojik ve klinik özellikler.

Parametreler	n	%
Yaş		
0-12 Ay	76	72.4
≥12 Ay	29	27.6
Cinsiyet		
Kız	55	52.4
Erkek	50	47.6
Yıl		
2014	62	59.0
2015	43	41.0
Hidronefroz*		
(-)	92	87.6
(+)	13	12.4
Öncesinde Hastanede Yatış		
(-)	62	59.0
(+)	43	41.0
Öncesinde Antibiyotik Kullanımı		
(-)	85	81.0
(+)	20	19.0

*Pelvis anterior-posterior çapı <10 mm.

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı konulmuş hastaların idrar kültürlerinde en sık izole edilen bakteri *Escherichia coli* (*E.coli*) (%70,5), ikinci sıklıkta *Klebsiella* spp. (%23.8) idi ve bu bakterilerin %33.3'ü genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) pozitif olarak saptandı.

Bu mikroorganizmalarda en fazla ampicilin direnci, ikinci sıklıkta amoksisilin klavulanik asit direnci görüldü. Karbapenem grubuna karşı direnç en düşük orandaydı. Antibiyotik direnç oranlarının dağılımı Tablo 2'dedir.

Bir yaş altı ve ≥12 ay çocuklar arasında amikasin, gentamisin, trimetoprim-sülfamethoksazol (TMP/SMX), amoksisilin klavulanik asit, sefoksitin, sefuroksim, sefiksim, ampicilin, sefuroksim aksetil, ertapenem, imipenem, meropenem, piperasilin tazobaktam, nitrofurantoin, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sefepim direnci anlamlı farklılık göstermedi ($p<0.05$). 2015 yılında amikasin direnci ve amoksisilin klavulanik asit direnci 2014 yılından anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Yıllara göre antibiyotik direnç oranları Tablo 3'te verilmiştir.

Escherichia coli üreyen ve *E.coli* dışı bakteriler üreyen grupta amikasin, gentamisin, TMP/SMX, amok-

Tablo 2. Antibiyotik direnç oranlarının dağılımı .

Antibiyotik Direnci	n	%
Ampisilin	74	70,5
Amoksisilin klavulanik asit	58	55.2
Piperasilin tazobaktam	53	50,5
Sefuroksim aksetil	45	42.9
Sefuroksim	43	41.0
Sefiksim	42	40.0
TMP/SMX	40	38.1
Seftriakson	40	38.1
Sefotaksim	40	38.1
Seftazidim	39	37.1
Sefepim	38	36.2
Sefoksitin	36	34.3
Nitrofurantoin	23	21.9
Gentamisin	14	13.3
Amikasin	13	12.4
İmipenem	3	2.9
Ertapenem	2	1.9
Meropenem	2	1.9

sisilin klavulanik asit, sefoksitin, sefuroksim, ampicilin, sefuroksim aksetil, meropenem, piperasilin tazobaktam, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sefepim direncinde anlamlı farklılık gösterilmedi ($p<0.05$). *E.coli* üreyen grupta sefiksim, ertapenem, imipenem, nitrofurantoin direnç oranı *E.coli* dışı bakteriler üreyen gruptan anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$). *Klebsiella* üreyen ve *Klebsiella* dışı bakteriler üreyen gruplar arasında amikasin, gentamisin, TMP/SMX, amoksisilin klavulanik asit, sefoksitin, sefuroksim, sefiksim, ampicilin, sefuroksim aksetil, ertapenem, imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, nitrofurantoin, seftazidim, sefepim direnci farklılık göstermedi ($p<0.05$). *Klebsiella* üreyen grupta seftriakson, sefotaksim direnç oranı *Klebsiella* dışı bakteriler üreyen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

Hastanede yatış öyküsü olan grupta amikasin, gentamisin, TMP/SMX, amoksisilin klavulanik asit, sefoksitin, sefuroksim, sefiksim, ampicilin, sefuroksim aksetil, piperasilin tazobaktam, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sefepim direnci hastanede yatış öyküsü olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Hastanede yatış öyküsü varlığına göre antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi Tablo 4'te gösterilmiştir. Önceden herhangi bir nedenle antibiyotik kullanan grupta amoksisilin klavulanik asit, sefoksitin, sefiksim direnci, kullanmayan gruba göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Hastaneye herhangi bir nedenle yatış öyküsü olan

Tablo 3. Yıllara göre antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotik	2014 Yılı		2015 Yılı		p
	n	%	n	%	
Amikasin	4	6,5	9	20,9	0.027
Gentamisin	7	11,3	7	16,3	0.460
TMP/SMX	19	30,6	21	48,8	0.059
Amoksisilin klavulanik asit	29	46,8	29	67,4	0.036
Sefoksitin	18	29,0	18	41,9	0.173
Sefuroksim	25	40,3	18	41,9	0.875
Sefiksim	24	38,7	18	41,9	0.746
Ampisilin	41	66,1	33	76,7	0.241
Sefuroksim aksetil	27	43,5	18	41,9	0.864
Ertapenem	0	0,0	2	4,7	0.086
İmipenem	2	3,2	1	2,3	1.000
Meropenem	0	0,0	2	4,7	0.165
Piperasilin Tazobaktam	27	43,5	26	60,5	0.088
Nitrofurantoin	15	24,2	8	18,6	0.496
Seftriakson	23	37,1	17	39,5	0.800
Sefotaksim	22	35,5	18	41,9	0.508
Seftazidim	22	35,5	17	39,5	0.673
Sefepim	22	35,5	16	37,2	0.856

Karşılaştırma ki-kare test (Fischer test) ile yapılmıştır. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4. Hastanede yatış öyküsü varlığına göre antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi.

Antibiyotik	Hastanede Yatış Öyküsü Yok		Hastanede Yatış Öyküsü Var		p
	n	%	n	%	
Amikasin	3	4,8	10	23,3	0.005
Gentamisin	4	6,5	10	23,3	0.013
TMP/SMX	15	24,2	25	58,1	0.000
Amoksisilin klavulanik asit	26	41,9	32	74,4	0.001
Sefoksitin	12	19,4	24	55,8	0.000
Sefuroksim	17	27,4	26	60,5	0.001
Sefiksim	16	25,8	26	60,5	0.000
Ampisilin	39	62,9	35	81,4	0.041
Sefuroksim aksetil	19	30,6	26	60,5	0.002
Ertapenem	0	0,0	2	4,7	0.165
İmipenem	0	0,0	3	7,0	0.066
Meropenem	0	0,0	2	4,7	0.165
Piperasilin Tazobaktam	23	37,1	30	69,8	0.001
Nitrofurantoin	10	16,1	13	30,2	0.086
Seftriakson	15	24,2	25	58,1	0.000
Sefotaksim	14	22,6	26	60,5	0.000
Seftazidim	14	22,6	25	58,1	0.000
Sefepim	14	22,6	24	55,8	0,000

Karşılaştırma Ki-kare test (Fischer test) ile yapılmıştır. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

grupta ESBL direnci daha yüksek saptandı ($p < 0.05$). Önceden antibiyotik kullanım öyküsünün varlığına göre antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi Tablo 5’de ve ESBL pozitif bakteri üremesi olanların demografik ve klinik verileri Şekil 2’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Önceden antibiyotik kullanım öyküsünün varlığına göre antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi.

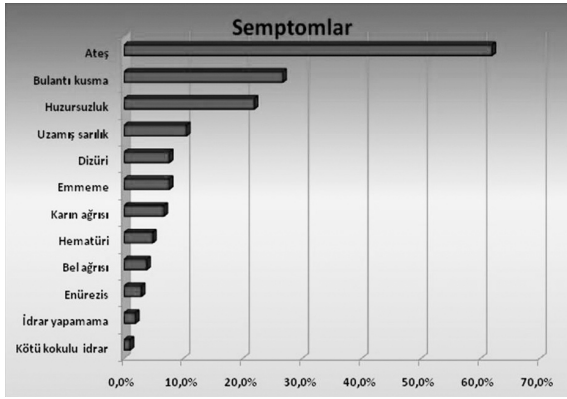
Antibiyotik	Önceden Antibiyotik Kullanımı Yok		Önceden Antibiyotik Kullanımı Var		p
	n	%	n	%	
Amikasin	9	10,6	4	20,0	0.250
Gentamisin	13	15,3	1	5,0	0.223
TMP/SMX	29	34,1	11	55,0	0.084
Amoksisilin klavulanik asit	42	49,4	16	80,0	0.013
Sefoksitin	25	29,4	11	55,0	0.030
Sefuroksim	31	36,5	12	60,0	0.054
Sefiksim	30	35,3	12	60,0	0.042
Ampisilin	57	67,1	17	85,0	0.114
Sefuroksim aksetil	33	38,8	12	60,0	0.085
Ertapenem	2	2,4	0	0,0	0.489
İmipenem	3	3,5	0	0,0	1.000
Meropenem	2	2,4	0	0,0	1.000
Piperasilin Tazobaktam	38	44,7	15	75,0	0.015
Nitrofurantoin	17	20,0	6	30,0	0.331
Seftriakson	28	32,9	12	60,0	0.025
Sefotaksim	28	32,9	12	60,0	0.025
Seftazidim	27	31,8	12	60,0	0.019
Sefepim	27	31,8	11	55,0	0.052

Karşılaştırma ki-kare test (Fischer test) ile yapılmıştır. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde ÜSE tedavisinde antibiyotik direnci giderek artan bir sorun hâline gelmiştir. Hekimlere her ülke ve her bölgenin kendi epidemiyolojik verilerindeki ÜSE etkenlerine ve antimikrobiyal direnç paternlerine göre tedavi ve profilakside kullanacakları antibiyotikleri kullanmaları önerilmektedir⁽³⁾. Çalışmamızda, hastaneye ÜSE tanısı ile yatırılan 1 ay-18 yaş arası çocuk yaş grubunda antibiyotik duyarlılıkları incelenmiş olup, bölgemizdeki antibiyotik direnç profili ortaya konmuştur.

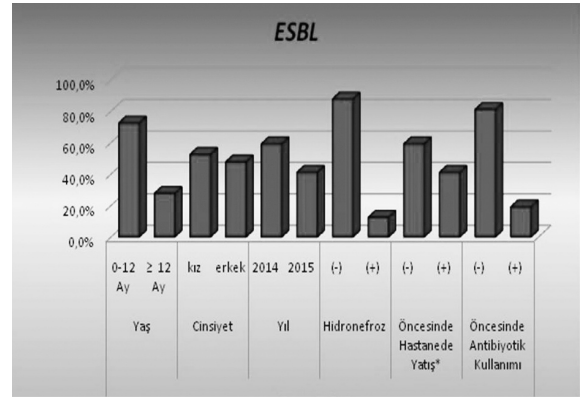
Genel olarak ÜSE kız çocuklarda daha fazla görülür⁽⁴⁾. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha fazla ÜSE görüldü. Aldırmaz Ağartan ve ark.’nın⁽⁵⁾ çalışmasında, ÜSE ön tanısı ile gönderilen 1100 idrar örneğinden 204 üreme saptanmış. Üremelerin yaşa göre dağılımı 0-1 yaş %48, 2-6 yaş %35.8 ve 7-12 yaş %16.2 saptanarak yaşla beraber azalma göstermiş. Aynı zamanda 1 ay-1 yaş arasındaki grupta da %72.4 oranı ile diğer yaş gruplarına göre daha fazla ÜSE görüldü. Bu oranın yüksek olması olasılıkla çalışmamızın yatan hastalar üzerinde yapılmasına bağlı olabilir.



Şekil 1.

Qureshi ve ark.'nın⁽⁶⁾ araştırmalarında pediatri ünitesinde ÜSE tanısı alan 0-15 yaş arasındaki çocukların (n=100) en sık yakınması ateş (%92) olarak bulunmuş ve bunu dizüri (%68) takip etmiştir. Elzouki ve ark.'nın⁽⁷⁾ çalışmasında, farklı gelişim evrelerindeki ÜSE semptomu olan 112 çocuğun poliklinik başvuru anındaki en sık yakınma bel ağrısı olarak saptanmış, ikinci sıklıkla ateş, bunu ishal ve kusma izlemiştir. Kolombia'da yapılan bir çalışmada, acil servis veya poliklinikte 0-14 yaş arası çocuklardan ÜSE şüphesi nedeni ile alınan idrar kültürü pozitif olan 144 hastanın semptomları; ateş (%79.9), kusma (%32.6), irritabilite (%28,5), karın ağrısı (%28,5), dizüri (%20.8), ishal (%15) olarak sıralanmıştır⁽⁸⁾. Çalışmamızda da, ateş %61.9'la literatürle uyumlu olarak en sık yakınma olarak saptanmıştır. Bunu sırasıyla bulantı-kusma (%26.7), huzursuzluk (%21.9) izlemektedir. Çalışmamızda, dizüri (%7.6) ve bel ağrısı (%3.8) daha geri planda saptandı. Bu fark olasılıkla çalışmamıza yalnızca yatan hastaları dâhil etmemize, piyelonefrit ile uyumlu sistemik semptomları olanların daha fazla yatış endikasyonu taşımaya, yatan hastaların çoğunun 1 yaş altında olup, yakınmalarını henüz dile getirememelerine bağlı olabilir.

Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık etken olarak *E.coli* görülmektedir. Bunu çeşitli çalışmalarda *Klebsiella* spp. suşları izlemektedir^(9,10). *E.coli*'lerin mannoz dirençli P fimbrialarının olması bakterinin üroepitelyal hücrelere yapışmasını sağlayarak ÜSE'ye neden olur. Bu yüzden enterik bakteriler içinde en sık etken olarak *E.coli* görülmektedir. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesinde Vurgun ve ark.'nın⁽¹¹⁾ çocuk polikliniğine başvuran ve ÜSE



Şekil 2.

tanısı alan ve yaşları 2 ay-14 yıl arasında değişen 265 hastada yaptıkları çalışmada, en sık patojen olarak *E.coli* izole edilmiştir. Ancak bu çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak *E.coli*'yi *Staphylococcus* spp. izlemektedir. *Staphylococcus* spp. türü bakteriler üriner sistem yanı sıra özellikle koagülaz negatif olanları deride de kolonize olabilmektedir⁽¹²⁾. Bu da örnek alım sırasındaki ister kateter, ister orta akım olsun bulaş olasılığını akla getirmektedir.

Benzer şekilde dünyanın çeşitli ülkelerinde ÜSE en sık etkeni *E.coli* olarak belirlenmiştir. Kuzey İtalya'da Caracciolo ve ark.'nın⁽¹³⁾ yaptığı çalışmada, (n:275 %53'ü kız), en sık etken *E.coli* 2. sıklıkta *Proteus* olarak saptanmıştır. Bunları *Pseudomonas*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* takip etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin Utah Eyaleti'nde Edlin ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ yaptığı çalışmada, en yaygın üropatojenler *E.coli* ve sırasıyla *Enterococcus*, *Proteus* ve *Klebsiella*'dır. Çalışmamızda da beklene uygun olarak *E.coli*, idrar kültüründe en sık izole edilen bakteridir ve bunu *Klebsiella* spp. izlemektedir. Bu mikroorganizmalar temel olarak prepsiyum derisi ve enterik kaynaklıdır. Sirkumsizyonun ÜSE sıklığını 10 kata yakın bir oranda azaltmaktadır⁽²⁾. Bu nedenle yineleyen ÜSE olan erkek çocuklara önerilebilir. Özellikle üriner sistemde anatomik bir patolojisi olmayanlarda, enterik kaynaklı mikroorganizmalar ile üriner sistem epitelinin kontaminasyonunu en aza indirebilmek için perine temizliği ve tuvalet eğitimi olanlarda da ek olarak miksiyon alışkanlıklarının gözden geçirilmesi gerekiyor görülmektedir.

Üriner sistem enfeksiyonları tedavisinde gelişen yük-

sek direnç tüm dünyada sorun hâline gelmiştir. Direnç gelişen antibiyotikler arasında ampisilin ön sırada yerini almıştır. Bu nedenle tek başına ampisilin kullanımı önerilmemektedir ⁽¹⁵⁾.

Çetin ve ark.'nın ⁽¹⁰⁾ yaptığı çalışmada, *E.coli* için invitro antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde günlük pratikte sıkça kullanılan ampisilin, ampisilin sulbaktam, amoksisilin klavulanik asit ve TMP/SMX direncinin %50'den fazla olduğu saptanırken, aminoglikozid grubu antibiyotikler ve sefalosporinlere karşı duyarlılığın daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da, ampisiline karşı direnç (%70,5) diğer çalışmalara göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu da olasılıkla solunum yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklerin vücudun diğer alanlarındaki mikroorganizmalarda neden olduğu direncin giderek artan bir sorun olacağını göstermektedir.

Ziyaretli Şanlı ve ark.'nın ⁽³⁾ 2008 yılında İstanbul'da çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine başvuran hastaların idrar kültür üremelerini değerlendirdikleri çalışmada, en sık izole edilen *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Proteus* spp. izolatları için etkin antibiyotiklerden olan karbapenemlere karşı hiç direnç gözlenmemiştir. Neyse ki çalışmamızda da benzer şekilde, *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında karbapenemlere direnç düşük oranda saptandı.

Bölgemizde ÜSE tedavisinde oral kullanımda yeğlenen sefiksime direnci, *E.coli* suşlarında %33.8 iken, *E.coli* dışı bakterilerde %54.8 bulundu ($p<0.05$). Ayrıca parenteral tedavide yeğlediğimiz seftriakson ve sefotaksim direnci, *Klebsiella* suşlarında diğer bakterilere oranla anlamlı olarak yüksek bulundu. Buna göre oral tedavide başlangıç için sefiksime ya da parenteral tedavide seftriakson *E.coli* için etkin bir tedavi seçeneği iken, ikinci sıklıkta görülen *Klebsiella* türleri için tedavi yanıtı zayıf yaratabilir. Dolayısı ile ÜSE ön tanımlı hastalara da tedavi öncesinde kesinlikle kültür antibiyogram yapılmasının önemi bir defa daha karşımıza çıkmaktadır.

Ülkemizden Mir ve ark.'nın ⁽¹⁶⁾ çalışmasında ampisilin direnci %67'den %75'e, seftazidim direnci %5'ten %8.25'e, TMP/SMX direnci %49'dan %61'e, netilmisin direnci %10'dan %15.75'e, siprofloksasin direnci %9'dan %10.25'e, imipenem/meropenem direnci %1'den %1.25'e artmıştır. Aynı çalışmada,

piperasilin tazobaktam direnci ve sefepim direnci de yokken, sırasıyla %17,5, %10,75 oranına yükselmiş olarak bulunmuştur. Amoksisilin klavulanik asit direnci ise %28 olarak aynı kalmıştır.

Çalışmamızda, 2015 yılında bir yıl gibi kısa bir süre içinde, öncesine göre amikasin ve amoksisilin klavulanik asit direnci artmıştır ($p<0.05$). Çalışmamızda önceden herhangi bir nedenle antibiyotik kullanma öyküsü olan grupta amoksilin klavulanik asit, sefoksitin, sefiksime direncinin daha yüksek olması ($p<0.05$), hastanede yatış öyküsü olan grupta amikasin, gentamisin, TMP/SMX, amoksilin klavulanik asit, sefoksitin, sefuroksim, sefiksime, ampisilin, sefuroksim aksetil, piperasilin/tazobaktam, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sefepim direncinin daha yüksek saptanması ($p<0.05$), antibiyotik direnci gelişimindeki olasılıkla en önemli sorunun antibiyotik kullanım yaklaşımları olduğunu desteklemektedir.

Yakın zamana kadar ESBL üreten bakterilerle ÜSE, hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarda görülmekteydi. Artık tüm dünyada toplum kaynaklı ESBL üreten bakteriler ÜSE etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Sınırlı sayıda yapılmış olan çalışmalarda toplum kaynaklı ESBL üreten bakterilerin ÜSE'ye yol açmasındaki risk faktörleri son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsünün olması, geçirilmiş ÜSE öyküsü, üriner sistem anomalilerinin varlığı (VUR, hidronefroz, displastik böbrek) ve son 6 ay içinde ÜSE profilaksisi almış olması olarak değerlendirilmiştir ⁽¹⁷⁾. Ancak hangi durum olursa olsun dirençli suşların toplumda yayıldığı gerçeğini değiştirmez. Sonuç olarak, aynı aileden farklı bireylerde de görülmesi bunu göstermektedir. Yine sağlıklı bireylerde fekal ESBL üreten gram negatif enterik bakterilerin taşınması da bunu desteklemektedir. Hayvanlardan insanlara geçen dirençli mikroorganizmalar da, toplumdaki bu döngüye katkı sağlamaktadır ⁽¹⁸⁾.

Çalışmamızda, hastanede yatış öyküsü olan grupta ESBL direnci, hastanede yatış öyküsü olmayan gruptan daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Çalışma grubumuzda 2014 yılında ertapenem ve meropenem direnç yokken, 2015 yılında %4,7 oranına artmıştır. Bu direnç artışının ESBL pozitif patojenlerin tedavisinde karbapenem grubu antibiyotiklerin giderek artan kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Deveci ve ark.'nın ⁽¹⁹⁾ Kızıltepe Devlet Hastanesine 2009 yılında başvurup ÜSE ön tanısı ile idrar kültürü istenen 1430 hastaya ait kayıtların retrospektif olarak incelenmesi ile yaptıkları çalışmada, antibiyotik duyarlılık testi çalışılan 139 izolatanın %13'ünde ESBL pozitifliği belirlenmiştir. Son yıllarda genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlerin özellikle nazokomiyal kökenli Gram negatif enfeksiyonlarda yaygın biçimde kullanımı bakterilerin bu antibiyotiklere karşı da direnç geliştirmelerine yol açmıştır. Conkar ve ark.'nın ⁽²⁰⁾ 2013 yılında Diyarbakır'da çocuk polikliniğinden gönderilen idrar kültürlerinde üreme olan 1167 idrar örneği üzerinde retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, *E.coli* suşlarının %46,4'ünde ve *Klebsiella* spp. suşlarının %39,5'ünde ESBL üretimi saptanmıştır. Ayrıca ESBL pozitif *E.coli* suşlarında imipenem direnci %6,2, amikasin direnci ise %9,4 olarak bulunmuştur. ESBL pozitif *Klebsiella* spp. suşlarında ise karbapenemlere direnç saptanmazken, amikasin direnci %11'dir. Piperasilin tazobaktama direnç oranı ise ESBL pozitif *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında sırasıyla %20 ve %50 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda, ESBL üreten mikroorganizma %33,3 olarak saptanmıştır. *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının sırasıyla %32,4'ünün ve %40'ının ESBL pozitif olduğu görüldü. ESBL pozitifliği ve direnç gelişiminin çocuklarda sık görülmesi, ÜSE'lerinin yineleme oranının çocuklarda fazla olması ve çocuklara gereksiz yere geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesine bağlı olabilir.

Dirençli mikroorganizmalara karşı geliştirilen daha güçlü antibiyotikler ise artan yan etki profilleri ile karşımıza çıkmaktadır. Örneğin, karbapenem grubundan imipenem konvülzyon ataklarını tetikleyebilmektedir ⁽²¹⁾. Ayrıca giderek kullanımı artan bu antibiyotik gruplarına karşı da ciddi direnç oranları bildirilmektedir. Yunanistan'da 2007 yılında yapılan bir çalışmada, çoklu ilaç direnci bulunan patojenlerle enfeksiyon nedeniyle kolistin kullanılan yoğun bakım hastalarında, kolistine dirençli *K. pneumoniae* ile bronşiyal ve bağırsak kolonizasyon oranı %37 olarak saptanmıştır ⁽²²⁾. Bu sonuçlar dirençli bakterilere karşı daha güçlü antibiyotik yerine akılcı antibiyotik kullanım politikaları ile de mücadele etmemiz gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın yalnızca yatan hasta grubunda yapılmış olması hasta yaş aralığımızın 2 yaş altında

yoğunlaşmasına ve sayısal olarak dar bir grup elde edilmesine yol açmıştır. Bu nedenle sık görülen bir hastalık için hasta sayısının düşük olduğu ve toplumu yansıtmadığı söylenebilir. Çalışmamızın retrospektif olarak yapılması nedeni ile hasta kayıtlarına bağımlı olmamız, hastaların önceki yatış ve antibiyotik kullanımını gibi bazı ayrıntılı bilgilerine ulaşmakta zorluğa yol açmıştır. Çalışma sonuçlarının doğrulanması için daha geniş serili ve prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızda ÜSE nedeni ile hastanemize yatırılarak tedavi verilen hastalardan izole edilen bakteriler sık yeğlenen ampisilin, amoksisilin klavulanik asit gibi antibiyotiklerin çoğuna yüksek oranda dirençli olarak saptanmıştır. Antibiyotik duyarlılık bulgularımız göz önünde bulundurularak, bölgemizde ÜSE tedavisinde ampirik olarak oral tedavide TMP/SMX, sefiksim, parenteral tedavide ise seftriakson, sefotaksim, sefuroksim yeğlenebilir. Ancak öncesinde mutlaka idrar kültürü uygun teknikle alınmalıdır. ÜSE profilaksisinde ise nitrofurantoin öncelikli olmak üzere TMP/SMX yeğlenebilir. Ülkemizde ve dünyada giderek artan antibiyotik direnç oranları göz önüne alındığında, sağlık hizmetinin tüm seviyesindeki hekimlere akılcı antibiyotik kullanımı hakkında bilgilendirme yapılması gerekiyor görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Emre S.** Üriner sistem enfeksiyonları. Pediatri, Neyzi O, Ertuğrul YT, editörler. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010;18:1491-5.
2. **Elder JS.** Urinary tract infections, In Nelson textbook of pediatrics, Behrman RE, Kliegman RM, Stanton BF, editors. Philadelphia. Elsevier 2016;538:2556-62.
3. **Ziyaretli Şanlı K, Türel Ö, Hatipoğlu N.** Çocuk idrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *JOPP Derg* 2011;3(1):27-34.
4. **Üstün C, Demir YS, Demir S.** Pediatrik yaş grubu toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının in-vitro antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2009;23(4):155-60.
5. **Aldırmaz Ağartan C, Kaya AD, Yücel M.** Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu etkenleri ile yaş ve cinsiyet ilişkisinin araştırılması. *DEÜ Tıp Fakültesi Derg* 2006;20(2):89-93.
6. **Qureshi AM.** Clinical presentation of urinary tract infection among children at Ayub Teaching Hospital, Abbottabad. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005;17(2):79-81.
7. **Elzouki AY, Mir NA, Jeswal OP.** Symptomatic urinary tract infection in pediatric patients-a developmen-

- tal aspect. *Int J Pediatr Nephrol* 1985;6(4):267-70.
8. **Echeverri CV, Serna-Higuera LM, Serrano AK.** Resistance profile for pathogens causing urinary tract infection in a pediatric population, and antibiotic treatment response, at a University Hospital 2010-2011. *Colombia Medica* 2014;45(1):39-44.
 9. **Keskinoğlu A, Mir S.** Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarının büyüme üzerine etkisi (ön çalışma). *Türk Ped Arş* 2008;43:139-42.
 10. **Çetin H, Öktem F, Örmeci AR.** Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında *Escherichia coli* ve antibiyotik direnci. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg* 2006, 13(2), 12-16.
 11. **Vurgun N, Ece A, Çetinkaya Z.** Çocuk idrar yolu enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg* 1996, 1996;3(3):77-81.
 12. **Rupp ME, Archer GL.** Coagulase negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis* 1994;19:231-43.
<https://doi.org/10.1093/clinids/19.2.231>
 13. **Caracciolo A, Bettinelli A, Bonato C.** Antimicrobial resistance among *Escherichia coli* that cause childhood community-acquired urinary tract infections in Northern Italy. *Italian J Pediatrics* 2011;7:1-4.
 14. **Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL.** Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol* 2013;190(1):222-7.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.069>
 15. **Gündüz T, Tosun S, Demirel MM.** Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik direnci: beş yıllık sonuçlar. *Pamukkale Tıp Derg* 2008;1(2):87-90.
 16. **Mir S, Erdoğan H, Güler S.** Çocuk yaş grubu idrar yolu enfeksiyonlarında ege bölgesi antibiyotik direnci. *Ege Tıp Derg* 2002;41(4):207-10.
 17. **Dayan N, Dabbah H, Weissman I.** Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum β -lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr* 2013;163(5):1417-21.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.078>
 18. **Falagas ME, Karageorgopoulos DE.** Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms. *J Hospital Infection* 2009;73:345-54.
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.02.021>
 19. **Deveci Ö, Yula E, Tekin A.** İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi* 2010;1(3):182-6.
 20. **Conkar S, Demirkaya S.** Çocuklarda idrar örneklerinden saptanan toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve 2013 yılı antibiyotik dirençleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2015;42(2):181-5.
 21. **Oktan B, Kısabay A, Yılmaz H.** İmipenem ile tetiklenen epileptik nöbet. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2013;8(1):24-30.
 22. **Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, Koratzanis E, Galani I, Papadomichelakis E, et al.** Colistin resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:786-90.
<https://doi.org/10.1093/jac/dk1562>