

Gram Negatif İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkenlerinin Antibiyotik Direnç Dağılımı: Tek Merkez Deneyimi

Antibiotic Resistance Distribution of Gram-Negative Urinary Tract Infectious Agents: Single Center Experience

Ayça KÖMÜRLÜOĞLU¹, Kübra AYKAÇ², Yasemin ÖZSÜREKÇİ², Sevgen TANIR BAŞARANOĞLU², Asiye BIÇAKÇIĞİL³, Ümran LİSTE³, Belgin ALTUN³, Banu SANCAK³, Ali Bülent CENGİZ², Ateş KARA², Mehmet CEYHAN²

¹Gürün Devlet Hastanesi, Sivas, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocukluk yaş grubunda en sık karşılaşılan enfeksiyonlar arasındadır. Bu çalışma ile üçüncü basamak bir hastanede idrar yolu enfeksiyonlarında etiyolojik ajanların değerlendirilmesi, antimikrobiyal direnç paternlerinin belirlenmesi, ampirik tedavi önerilerinin gözden geçirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi yataklı servis ve polikliniklerinden 01.01.2012-31.12.2015 tarihleri arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen ve Gram negatif (-) üreme saptanan 4421 idrar örneğinin kültür ve antibiyogram sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Gram negatif üreme saptanan 4421 örnekten %64.1'inde *Escherichia coli*, %17.1'inde *Klebsiella spp*, %7.4'ünde *Proteus spp* üremesi saptandı. Tüm gram negatif mikroorganizmalar birlikte değerlendirildiğinde; en yüksek direnç ampisilin (%75.1), sefazolin (%59), ampisilin-sulbaktam (%49.7), trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) (%45.2), sefiksim (%33.1) ve seftriaksona (%31.4) karşı saptandı. En düşük direnç meropenem (%3.2), ertapenem (%3.4), kolistin (%7.2), amikasin (%16.2), siprofloksasin (%21.1), piperasilin tazobaktama karşı (%23.2)'di.

Sonuç: Çalışmamızda çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında ilk seçenek olarak kullanılan birinci kuşak sefalosporinlere, ampisilin, ampisilin-sulbaktam ve TMP-SMX'e karşı yüksek direnç saptanmıştır. Tedavide başarılı olabilmek, morbidite ve uzun dönem sekellerini en aza indirebilmek için İYE nedeni olan patojenlerin sıklığı, yerel veya bölgesel antibiyotik dirençlerinin bilinmesi ve bu doğrultuda ampirik tedavinin düzenlenmesi gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Ampirik tedavi, Antibiyotik direnci, Çocuk, İdrar yolu enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: Urinary tract infection (UTI) is one of the most common infections in childhood. The aim of this study was to determine etiologic agents and antimicrobial resistance patterns in urinary tract infections and to evaluate empirical treatment suggestions in a tertiary care hospital.

Material and Methods: The culture and antibiogram results of 4,421 urine specimens, sent from Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital to the microbiology laboratory (between 01.01.2012 and 31.12.2015) were evaluated retrospectively.

Results: In 4421 samples where gram-negative (-) growth was detected, *Escherichia coli* was reported in 64.1%, *Klebsiella spp* in 17.1% and *Proteus spp* in 7.4%. Evaluation of all gram-negative microorganisms together, revealed the highest resistance against ampicillin (75.1%), cefazolin (59%), ampicillin-sulbactam (49.7%), trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) (45.2%), cefixim (33.1%) and ceftriaxone (31.4%). The lowest resistance was against meropenem (3.2%), ertapenem (3.4%), colistin (7.2%), amikacin (16.2%), ciprofloxacin (21.1%) and piperacillin tazobactam (23.2%).

Conclusion: In our study, high resistance was detected against ampicillin, ampicillin-sulbactam, first generation cephalosporins and TMP-SMX, commonly used as first-choice treatments in pediatric urinary tract infections. In order to be successful in the treatment and to reduce the morbidity and long-term sequelae, the frequency of pathogenic pathogens and local or regional antibiotic resistance should be known and empirical treatment should be arranged in this direction.

Key Words: Empirical treatment, Antibiotic resistance, Children, Urinary tract infections

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocukluk yaş grubunda en sık karşılaşılan enfeksiyonlar arasındadır, genellikle iyi prognozlu olmakla beraber tekrarlayan ve yeterli tedavi edilmeyen İYE'ler böbrek hasarına neden olabilir (1,2). İdrar yolu enfeksiyonu sıklığı yaş, cinsiyet ve coğrafi bölgelere göre değişir, yaklaşık olarak kızlarda %1-3, erkeklerde %1 civarında görülür (3). En sık izole edilen ajan *Escherichia coli*'dir, onu *Klebsiella* türleri ve *Proteus* türleri takip eder. Ancak son yıllarda komplike idrar yolu enfeksiyonlarında, anatomik anormalliklerde ve hospitalize edilen hastalarda *Enterococcus faecalis* ve yüksek dirençli gram negatif çomakların (*Pseudomonas spp* gibi) sıklığı artmıştır. Patojenlerin sıklığı yaş, cinsiyet, kateterizasyon, hospitalizasyon değişkenlerine göre çeşitlilik göstermektedir (4).

Pediyatrik İYE'ler yüksek morbidite ve renal skar gelişimi, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği gibi uzun dönemli komplikasyonlarla da ilişkilidir (5). Akut morbidite ve uzun dönem sekellerini en aza indirmek amacıyla hızlı ve uygun ampirik tedavi seçimi önem kazanmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonu tedavisine ampirik olarak başlanır ve kültür sonucuna göre değişiklik yapılabilir. Mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılığı ve direnci coğrafik olarak ve merkezlere göre çeşitlilik göstermekte ve elde edilen veriler hastanelerin antimikrobiyal politikalarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır (6).

Antibiyotik direnci dünya genelinde giderek büyüyen ve ilk basamak tedavinin seçimini etkileyen ciddi bir sorundur (7). Ampirik tedavide en sık kullanılan ilaçlar trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), sefalosporinler ve amoksisilindir. Oral ajanlar kullanım kolaylığı ve etkinlikleri nedeniyle ilk tercih olmaktadır. Parenteral antibiyotikler dirençli suşlar düşünüldüğünde ya da komplike İYE'lerde ampirik tedavide kullanılabilir (8).

Çocukluk çağı İYE'lerde en sık izole edilen bakteri olan *E.coli* ampirik tedavide kullanılan beta laktam antibiyotiklere ve TMP-SMX'e giderek artan oranda direnç göstermektedir. Bu nedenle profilaksi ve ampirik tedavide kullanılacak antibiyotik seçimi önem kazanmaktadır (9).

Bu çalışma ile üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde idrar yolu enfeksiyonlarında etiyolojik ajanların değerlendirilmesi, antimikrobiyal direnç dağılımlarının belirlenmesi ve ampirik tedavilerin gözden geçirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi yataklı servis ve polikliniklerinden 01.01.2012-31.12.2015 tarihleri arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen ve gram negatif (-) üreme saptanan 4421 idrar örneğinin kültür ve antibiyogram sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Klinik ve laboratuvar bulguları ile İYE'den şüphelenilen olgularda idrar örnekleri hastanın yaşı, klinik durumu ve uluslararası yönergelere göre değerlendirilerek, orta akım idrarı, idrar torbası veya kateterizasyon yöntemi ile alındı ve kültür için standart yöntemler kullanıldı (10). Örnekler 37°C'de 24-48 saat beklemeyi takiben değerlendirildi, ml'de 10⁵ ve daha fazla koloni oluşturan tek bakteri saptanması anlamlı üreme olarak kabul edildi. Üreyen bakteriler geleneksel yöntemlerle tanımlanıp; antibiyotik duyarlılıkları "The Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) yöntemlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile gerçekleştirildi. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretiminin saptanması amacıyla CLSI standartları doğrultusunda tarama ve doğrulama testleri yapıldı. Sefotaksim (30 µg) ve seftazidim (30 µg) disklerine 10 µg klavulanik asit eklenerek bir gece 35 °C'de inkübasyon sonrası karşılaştırıldı, kombinasyon diskleri etrafındaki inhibisyon zonu, klavulanik asit içermeyen disk etrafındaki inhibisyon zonundan 5 mm veya daha genişse, ESBL pozitif kabul edildi (11). Her bir hasta için pozitif kültür anındaki yaşı, cinsiyeti, doğum tarihi, örneğin gönderildiği bölüm kaydedildi. Her hasta tek bir kültür ile değerlendirmeye alındı. Kontaminasyon düşünülen örnekler çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21 programı kullanıldı. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortanca (median) olarak belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov /Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler normal dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (GO 16/151-41).

BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi yataklı servis ve polikliniklerinden çalışma süresi boyunca gönderilen 4421 idrar örneğinde gram negatif (-) anlamlı üreme saptanmıştı. Üreme saptanan idrar örneklerinin %87.7'si (n=3878) polikliniklerden, %12.3'ü (n=543) ise yatan hasta servislerinden gönderilmişti.

Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 1021 hasta (%23.1) 1 yaş altında, 1547 hasta (%34.9) 1-5 yaş arasında, 1018 hasta (%22.9) 6-10 yaş arasında, 835 hasta (%19.1) ise 10 yaş üzerindedir. Servis hastalarında ortanca yaş 3 yıl, poliklinik hastalarında ortanca yaş 4 yıl, tüm hastalarda ise ortanca yaş 4 yıldır (en küçük hasta yenidoğan, en büyük hasta 17 yaş). Servis hastalarının %51'i (n=277) erkek, %49'u (n=266) kız iken, poliklinik hastalarının %65'i (n=2786) kız, %35'i (n=1635) erkekti.

İncelenen 4421 idrar örneğinin 1283 (%29)'ünün hangi bölümden gönderildiği bilgisine ulaşıldı. Örneklerin %36.2'si (n=465)  ocuk Acil Polikliniği'nden, %10'u (n=128) Genel Pediatri Polikliniği'nden, %9.6'sı (n=123)  ocuk Cerrahisi Polikliniği'nden, %6.8'i (n=87)  ocuk Nefroloji Polikliniği'nden, %3.5'i (n=45)  ocuk  roloji Polikliniği'nden, %34'  (n=435) ise diğer polikliniklerden gönderilmişti.

İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımlı incelendiğinde 4421 örnekten %64.1'inde (n=2833) *E.coli*, %17.1'inde (n=754) *Klebsiella spp*, %7.4' nde (n=329) *Proteus spp*, %4.2'sinde (n=187) *Pseudomonas spp*, %2.8'inde (n=122) *Enterobacter spp*, %0.5'inde (n=23) *Acinetobacter spp*, %3.9'unda (n=173) diğer üremeler saptandı. Diğer bakterie türleri *Achromobacter*, *Aeromonas*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Raoultella*, *Salmonella*, *Serratia*, *Stenotrophomonas* t rleriydi.

Servis hastaları arasında en sık üreme %45.1 (n=245) ile *E.coli*, %27.1 (n=147) *Klebsiella spp*, %9.4 (n=51) *Pseudomonas spp*, %4.4 (n=24) *Proteus spp*, %4.4 (n=24) *Enterobacter spp*'di. Poliklinik hastaları arasında en sık üreme %66.7 (n=2588) *E.coli*, %15.7 (n=607) *Klebsiella spp*, %7.9 (n=305) *Proteus spp*, %3.5 (n=136) *Pseudomonas spp*, %2.5 *Enterobacter spp* (n=136)'di (şekil 1).

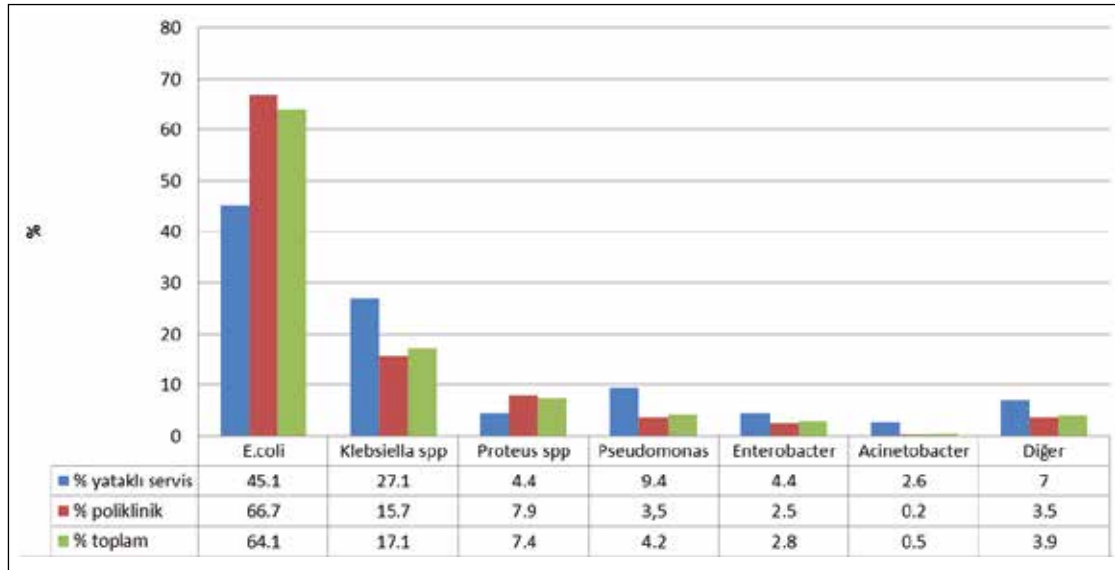
İdrar kültürü  remelerinin %63'  (n=2786) kız hastalara, %37'si (n= 1635) erkek hastalara aitti. Cinsiyetlere göre üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde, kız hastaların %75.8'inde (n=2111) *E.coli*, %13.1'inde (n=56) *Klebsiella spp*, %3.7'sinde (n=103) *Proteus spp*  remesi mevcuttu. Erkek hastaların %44.2'sinde (n=722) *E.coli*, %23.8'inde (n=389) *Klebsiella spp*, %13.8'inde (n=226) *Proteus spp*  remesi mevcuttu (şekil 2).

4421 idrar örneğinin 2418'i (%54.7) genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL)  retimi açısından değerlendirildi. 552  rnek (%22.8) ESBL pozitif, 1866  rnek (%77.2) ESBL negatif olarak saptandı.

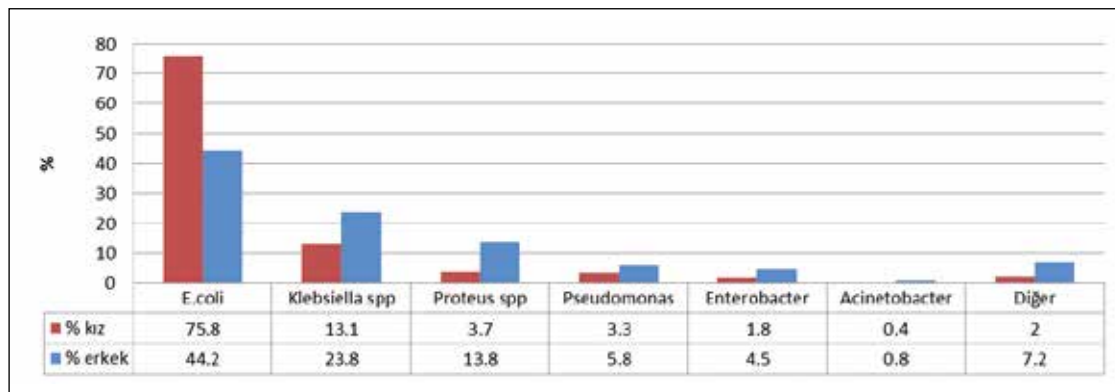
Antibiyotik Direnç Dağılımlarının Değerlendirilmesi

E.coli'nin en dirençli olduğu antibiyotikler ampisilin (%68.9), ampisilin-sulbaktam (%44.1), TMP-SMX (%46.7), sefazolin (%58.9), sefuroksim aksetil (%34.6), sefiksim (%31.3), seft-riakson (%31.5)'di. En duyarlı olduğu antibiyotikler ise kolistin (%100), meropenem (%98.7), ertapenem (%98.3), imipenem (%98.4), amikasin (%83.9), piperasilin tazobaktam (%77.7) ve sefepim (%73.2)'di.

Klebsiella spp'nin en dirençli olduğu antibiyotikler ampisilin (%100), ampisilin sulbaktam (%50.4), sefazolin (%47.1),



şekil 1: İdrar kültüründe üreyen gram (-) mikroorganizmaların dağılımlı.



şekil 2: İYE etkenlerinin cinsiyete göre dağılımlı.

seftriakson (%41.6), TMP-SMX (%38.6) iken en duyarlı olduğu antibiyotikler ise kolistin (%95.5), meropenem (%95), ertapenem (%94.1), imipenem (%95.5), sefoksitin (%90.3), amikasin (%85), siprofloksasin (%83.6), piperasilin tazobaktam (%68.9) idi.

Proteus spp'nin en dirençli olduğu antibiyotikler kolistin (%84), ampisilin (%54), TMP-SMX (%54), sefazolin (%25) iken, en duyarlı olduğu antibiyotikler meropenem (%98.8), sefoksitin (%96.9), seftazidim (%96.3), amikasin (%96), piperasilin tazobaktam (%89.1) ve sefepim (%88.5) olarak saptandı.

Pseudomonas türlerinin en duyarlı olduğu antibiyotikler kolistin (%96.6), amikasin (%86), sefepim (%85.5), seftazidim (%84.9), meropenem (82.7), siprofloksasin (%79), piperasilin tazobaktam (%69.7) idi.

Enterobacter türlerinin en dirençli olduğu antibiyotikler ampisilin, ampisilin- sulbaktam, sefazolin (%100), sefiksım (%86.8), seftriakson (%47.1), seftazidim (%40.5) iken en duyarlı olduğu antibiyotikler kolistin (%100), meropenem (%94.2), siprofloksasin (%93.2), TMP-SMX (%88.8), ertapenem (%84.5), imipenem (%84), amikasin (%70.2), piperasilin tazobaktam (%68.6)'di.

Acinetobacter türleri kolistine %100 duyarlıydı.

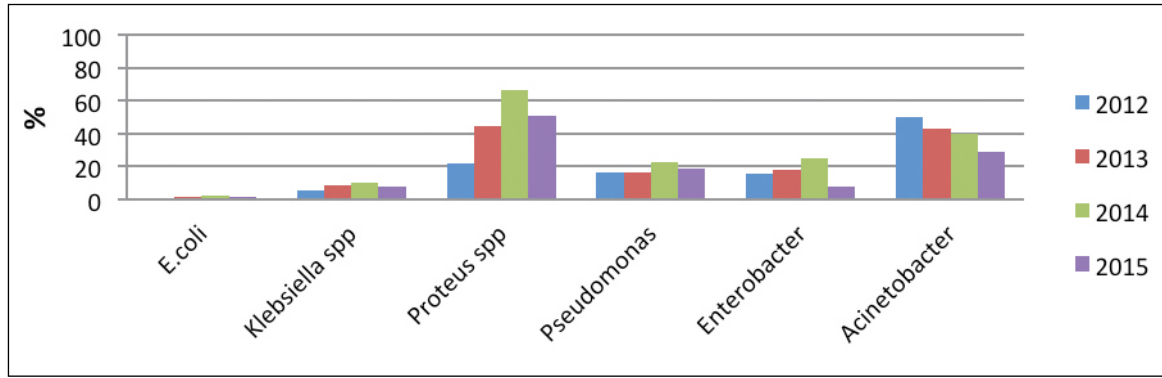
Tüm gram negatif mikroorganizmalar birlikte değerlendirildiğinde en yüksek direnç %75.1 ampisilin, %59 sefazolin, %49.7

ampisilin-sulbaktam, %45.2 TMP-SMX, %33.1 sefiksım, %31.4 seftriaksona karşı saptandı. En düşük direnç %3.2 meropenem, %3.4 ertapenem, %7.2 kolistin, %16.2 amikasin, %21.1 siprofloksasin, %23.2 piperasilin tazobaktama karşı saptandı (Tablo 1).

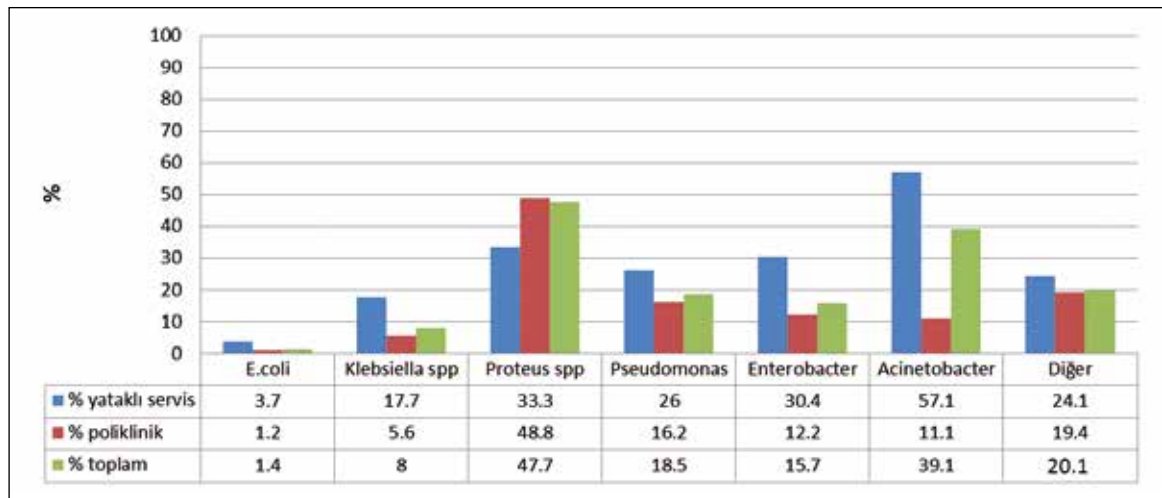
Karbapenem direnci yıllara göre değerlendirildiğinde 2012-2014 yılları arasında direncin arttığı, 2015 yılında ise azaldığı gözlemlendi (Şekil 3). Yıllar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.69$).

TARTIŞMA

Çocukluk yaş grubunda İYE önemli bir morbidite nedeni olup, İYE geçiren çocukların %12'sinde ve tekrarlayan İYE öyküsü olanların yaklaşık 1/4'ünde renal skar varlığı gösterilmiştir (12). Bu veriler İYE varlığında hızlı ve uygun bir şekilde tanı ve ampirik tedavinin önemini vurgulamaktadır. İdrar yolu enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç dağılımları yaşanan bölge ve zamana göre çeşitlilik göstermektedir (13). Ampirik tedavi seçiminde öncelikle bölgesel olarak belirlenmiş olan en sık saptanan etken ve en düşük direnç oranı göz önüne alınmalıdır. Antibiyotik seçiminde dikkate alınması gereken diğer kriterler ise hastanın klinik durumu, maliyet ve yan etki profili olmalıdır. Bu çalışmada, üçüncü basamak bir hastanede pediatrik yaş grubunda idrarda izole edilen gram



Şekil 3: Karbapenem direncinin yıllara göre dağılımı.



Şekil 4: Etkenlere göre karbapenem direnci.

Tablo 1: Etkenlere göre antibiyotik direnç dağımları.

%	E.coli (n=2049)			Klebsiella (n=754)			Proteus (n=329)			Pseudomonas (n=187)			Enterobacter (n=122)			Acinetobacter (n=23)			Toplam (n=4421)				
	S*	P†	T‡	S	P	T	S	P	T	S	P	T	S	P	T	S	P	T	S	P	T		
Ampisilin	76.5	68.2	68.9	100	100	100	62.5	53.7	54	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	86.1	74.1	75.1
Ampisilin sulbaktam	57.8	42.1	44.1	52.7	49.7	50.4	20	16	16.7	100	100	100	100	100	100	60	33.3	50	61.2	47.4	49.7		
Amikasin	27.1	15	16.1	27.8	16.7	18.9	4.3	4	4.1	18.2	11.6	13.1	34.8	28.5	29.8	58.3	25	45	26.7	14.8	16.2		
Sefiksım	47.8	29.7	31.3	46.8	36.1	38.2	31.6	7.2	8.8		100	100	87	86.7	86.8	100	100	100	49.1	31.1	33.1		
Sefazolin	76	55.5	58.9	0	53.3	47.1	23.1	25.4	25				100	100	100				72.4	56	59		
Sefoksitin	11.5	8.8	9	13.7	8.7	9.7	4.2	3	3.2		100	100	100	98.9	99.1	100	100	100	19.8	12.2	13.1		
Sefepim	41.1	25.1	26.8	55	31.3	36.9	40	8.8	11.5	18	13.2	14.5	50	20	24.1	57.1	50	53.3	40.2	23.6	26		
Sefuroksim aksetil	52	33	35	59	42	45	21	14	15		100	100	94	86	88	100	100	100	57	36	38		
Seftazidim	46.5	28.7	30.2	51.7	36.3	39.4	4.3	3.6	3.7	22	12.5	15.1	52.1	37.8	40.5	64.2	22.2	47.8	43.7	27.4	29.4		
Sefotaksim	34.4	24.4	25	100	100	75	100	50	50		100	100	100	100	100	100	100	100	42.1	25	26.2		
Seftriakson	51	30.2	31.5	49.5	40	41.6	11.8	4.5	4.9				53	45.6	47.1	100	100	100	47.5	29.7	31.4		
Gentamisin	25.1	14.8	15.7	26.6	16.6	18.5	34.7	20	21.1	14	11.8	12.4	17.4	6.1	8.3	42.8	11.1	30.4	25.4	15.2	16.5		
Piperasilin tazobaktam	28.3	21.7	22.3	40.6	28.8	31.1	8.7	39.8	10.9	28	31.1	30.3	33.3	30.9	31.3	37.5	25	33.3	30.4	22.3	23.2		
Meropenem	2.6	1.2	1.3	12.4	3.1	4.9	4.2	1	1.2	26.5	15	17.3	13	4.2	5.9	57.1	11.1	39.1	9.9	2.2	3.2		
İmipenem	3.1	1.4	1.5	16.5	4.5	6.9	66.7	81.4	80.4	26	17.1	19.4	17.4	15.7	15.9	57.1	12.5	40.9	15.3	10.7	11.2		
Ertapenem	4.3	1.4	1.7	16.3	5.9	7.8		2.7	2.5				27.2	12.8	15.5				9.4	2.7	3.4		
Siprofloksasin	36.5	21.9	23.2	20.6	16.4	17.2	43.5	21	22.6	24.3	20	21	18.2	4.1	6.8	53.8	11.1	36.4	30.1	20	21.1		
TMP-SMX	53.2	46.3	46.7	43.3	37.6	38.6	66.7	53.1	54	56.8	81.3	75.2	6.7	12.2	11.2	25	12.5	20	47.1	44.9	45.2		
Kolistin					6.3	4.5		84	84	4.3	3.1	3.5							3.5	7.9	7.2		

*S: Servis; †P: poliklinik; ‡T: Toplam; ††TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoksazol.

negatif bakterileri, oral ve parenteral antibiyotiklere duyarlılıklarını ve duyarlılığın yıllara göre dağılımı analiz edilerek, idrar yolu enfeksiyonlarında ampirik antibiyotik tedavi rehberlerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Çalışmamızda İYE'de en sık etken *E.coli* saptanmıştır (%64.1), onu sırasıyla *Klebsiella spp* (%17.1), ve *Proteus spp* (%7.4) takip etmiştir ve elde edilen veriler literatür ile uyumlu bulunmuştur. Yolbaş ve ark. (14) sonuçlarımıza benzer şekilde İYE'de en sık etkenlerin *E.coli* (%75.3), *Klebsiella spp.* (%20.7), *Proteus spp* (%2.7) olduğunu göstermişlerdir. McGregor ve ark.(15) çalışmasında *E.coli*'nin %84.7 ile en sık etken olduğu, *Proteus spp* %2.9 ve enterokok türlerinin %2.3 ile *E.coli*'yi izlediği belirtilmiştir. Yavaşcan ve ark. (16) 2005 yılında İzmir'de yaptığı çalışmada İYE etkenleri arasında %51.5 ile *E.coli* ilk, %11 ile Enterobacter ikinci, %8.2 ile *Proteus spp* üçüncü sırada bulunmuştur. Calzi ve ark. (1) 4596 gram negatif idrar kültürü üremesini incelediği çalışmada ise etken sıklığında *E.coli* ilk (%65.4), *Klebsiella spp* (%11.1) ikinci, Pseudomans (%8) üçüncü sırada bildirilmiştir. Çalışmamızda ESBL pozitifliği oranı %22.8 saptanmıştır, ülkemizden yapılan çalışmalarda İYE etkenleri arasında ESBL pozitifliği %11.6-40 arasında değişmektedir (17,18).

Ülkemizde İYE tedavisinde en sık reçete edilen ilaçlar amoksisilin, amoksisilin klavunat, sefalosporinler ve TMP-SMX'dir. En yaygın parenteral tedaviler ise aminoglikozitler ve üçüncü kuşak sefalosporinlerdir. Proflekside ise amoksisilin, sefiksim, nitrofurantoin, TMP-SMX kullanılmaktadır (13). Ülkemizde ampirik tedavide sıklıkla kullanılan ampisilin ve TMP-SMX'e karşı yüksek direnç oranları bildirilmektedir. Shao ve ark. (19) *E.coli* suşlarında TMP-SMX direncini %67, ampisilin direncini ise %78.9 olarak bildirmişlerdir. Calzi ve ark. (1) çalışmasında amoksisilin direnci *E.coli*'de %30 olarak saptanmıştır ve direncin yıllar içinde anlamlı şekilde artış gösterdiği belirtilmiştir (%26-%36). Sefuroksim, TMP-SMX dirençlerinde de yıllar içinde anlamlı olarak arttığı görülmüştür.2005 yılında Tayvan'dan yapılan ve gram negatif idrar kültürü üremelerini değerlendiren bir çalışmada ampisilin direnci *E.Coli*'de %92, diğer enterobacterlerde %88 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada sefuroksim direnci %50, siprofloksasin direnci %7 civarında bulunmuştur (20). Yavaşcan ve ark.(16) çalışmasında *E.coli* 'de ampisilin direnç oranı %81.5, TMP-SMX direnci %67 olarak bildirilmiştir. McGregor ve ark. (15) çalışmasında *E.coli* direnci yaş gruplarına göre incelenmiş, TMP-SMX duyarlılığı %76-92 arasında, ampisilin duyarlılığı %56-67, sefazolin duyarlılığı %92-94 arasında saptanmıştır. Konca ve ark. (13) çalışmasında ampisilin direnci *E.coli*'de %56.4, *Klebsiella spp*'de %78.3, *Proteus spp*'de %42.3, tüm gram negatifler içinde %60.1 bulunmuştur. TMP-SMX direnci *E.coli*'de %43.2, *Klebsiella spp*'de %30.4, *Proteus spp*'de %65.4, tüm gram negatifler içinde %44.2 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda İYE'de en sık ajan olan *E.coli*'de ampisilin direnci %68.9, TMP-SMX direnci %46.7, bulunmuştur. *Klebsiella spp*'de ampisilin direnci %100, TMP-SMX direnci %38.6, *Proteus spp*'de ampisilin ve TMP-SMX direnci %54 saptanmıştır. Verilerimiz literatür verileri ile benzer bulunmuştur ve antibiyotik direnç oranlarımızın yüksek olduğu dikkatimizi çekmiştir.

İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ve profilaksisinde sıklıkla kullanılan sefalosporinlerde de yüksek oranda direnç mevcuttur. Sık kullanılan bir oral antibiyotik olan sefiksim direnci çalışmamızda *E. coli*'de %31.3, *Klebsiella spp*'de %38.2, *Proteus spp*'de %8.8, sefuroksim aksetil direnci *E.coli*'de %34.6, *Klebsiella spp*'de %44.8, *Proteus spp*'de %14.6 olarak saptanmıştır. Sefepim direnci en yüksek %53.3 ile *acinetobacter*, %36.9 *Klebsiella spp* ve %26.8 ile *E.coli*'de izlenmiştir. En düşük sefepim direnci %11.5 ile *Proteus spp*'de görülmüştür. Seftazidim direncinin *E.coli*'de %30.2, *Klebsiella spp*'de %39.4, *Pseudomonas*'da %15.1, Enterobacter'de %40.5 ve *acinetobacter*'de %47.8 olduğu görülmektedir. En yüksek seftriakson direnci %47.1 Enterobacter, %41.6 *Klebsiella spp* ve %31.5 ile *E.coli*'de izlenmektedir. *Acinetobacter* türleri sefepim ve seftazidim hariç diğer tüm sefalosporinlere %100 dirençli saptanmıştır. Mir ve ark. (21) çalışmasında seftazidimde *Pseudomonas aeruginosa* (%47.5) ve Enterobacter suşlarında (%34.5), seftriaksonda ise *Pseudomonas* (%42.5) ve Enterobacter suşları (%34.5) ile beraber *E. Coli* (%21.75) ve *Klebsiella* suşlarında (%33.75) oldukça yüksek direnç oranları bulunmuştur. Sefepim direnci *Proteus* türlerinde tespit edilmezken, en yüksek *Pseudomonas* (%25) ve Enterobacter suşlarında (%25) görülmüştür (21). Konca ve ark. (13) çalışmasında sefiksim direnci %20.8, seftriakson direnci %33.5, seftazidim direnci %20.8, sefepim direnci %8.7 olarak saptanmıştır. Mantadakis ve ark.nın (22) Yunanistan'da yaptığı çalışmasında *E.coli* için birinci kuşak sefalosporinlere (sefalotin, sefazolin, sefadroksil ve sefaleksil) duyarlılık %67.4 ve %91.2 arasında, ikinci kuşak sefalosporinlere (sefoksitin, sefuroksim aksetil, sefaklor ve sefotetan) duyarlılık %67.9-100 arasında, üçüncü kuşak sefalosporinlere (sefotaksim, seftriakson ve seftazidim) duyarlılık %95.6-97.4 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda sefalosporin direnci literatüre göre biraz daha yüksek oranda saptanmıştır.

Aminoglikozitler İYE'de parenteral antibiyotikler arasında en fazla tercih edilen ajanlardan biridir. Shao ve ark. *E.coli* için amikasin direncini %4.9 olarak bildirmişlerdir (19). Yavaşcan ve ark. (16) amikasine karşı en yüksek direnci *E.coli* suşlarında (%52.5), en düşük direnci ise *Pseudomonas* suşlarında (%18.1) saptamışlardı. Bizim çalışmamızda en sık İYE etkenleri olan *E.coli* için amikasin direnci %16.1, *Klebsiella spp* için %18.9, *Proteus spp* için %4.1 bulunmuştur. Aminoglikozitlerin çalışmamızdaki sonuçların da desteklediği şekilde İYE tedavisinde düşük direnç nedeniyle tercih edilebilecek antibiyotiklerden biri olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda siprofloksasin direncine bakıldığında; *E.coli*'de %23.2, *Klebsiella spp*'de %17.2, *Proteus spp*'de %22.6, *Pseudomonas*'da %21, *Acinetobacter*'de %36.4 direnç saptanmıştır. Yunanistan'dan 2013 yılında yapılan bir çalışmada kinolon direncinin 2005 yılından 2010 yılına kadar %5.7'den %8.8'e arttığı bildirilmiştir (23). Tseng ve ark.nın (20) çalışmasında ise siprofloksasin direnci %7 civarında bulunmuştur. Çalışmamızda kinolon direnci literatüre göre daha yüksek orandaydı. Yıllara göre siprofloksasin direnci incelendiğinde anlamlı fark ya da artış saptanmadı, oranlar yıllar içinde benzerdi (p=0.08).

Dirençli mikroorganizmalar ile meydana gelen İYE'de parenteral tedavide en fazla tercih edilen grup karbapenemlerdir. Haller ve ark. (24) Enterobacteriaceae ailesinde imipenem direncini %2.4 olarak belirtmiş, Yavaşcan ve ark. (16) karbapenem direncini en yüksek *E.coli* suşlarında (%18.5), en düşük ise *Pseudomonas* suşlarında %2.4 olarak saptamıştır. Mir ve ark. (21) karbapenemlere karşı en yüksek direnç oranını Enterobakter (%12.5) suşlarında saptarken, *Proteus*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas* türlerinde karbapenem direnci gösterilmemiştir. Mantadakis ve ark.nın (22) çalışmasında karbapenem duyarlılığı %98.8–100 arasındadır. Konca ve ark.nın (13) çalışmasında bütün gram negatifler içinde imipenem direnci %4.1, ertapenem direnci %4.6 bulunmuştur. Çalışmamızda *E.coli*'de meropenem direnci %1.3, imipenem direnci %1.5, ertapenem direnci ise %1.7 olarak saptanmıştır. En yüksek meropenem direnci %39.1 ile *Acinetobacter* ve %17.3 ile *Pseudomonas*'da, benzer şekilde imipenem ve ertapenem dirençleri de en yüksek oranda *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türlerinde gösterilmiştir (Şekil 4). En sık İYE etkenleri olan *E.coli* ve *Klebsiella* spp.'nin yüksek karbapenem duyarlılığı olduğu görülmektedir. Karbapenem direnci literatüre benzer şekilde oldukça düşük saptanmıştır ve dirençte yıllara göre artış olmamıştır.

Uzun süreli uygulama ve düşük doz antibiyotik kullanımı antibakteriyel direncin en sık tespit edilen nedenlerinden biridir (25). Uygun antibiyotik tedavisinin seçimi, yanlış ve aşırı kullanımların önlenmesi antibiyotik direnç oranlarını azaltacaktır. İdrar yolu enfeksiyonlarında uygun olmayan tedaviler direnç gelişimine ve dirençli suşlarla yeni enfeksiyonların oluşmasına yol açmaktadır, bu da tedavide başarısızlığa ve ekonomik yükün artmasına zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle belirli aralıklarla bölgesel enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik dirençleri gözden geçirilmeli, kullanılan ampirik tedaviler ve profilaktik antibiyotik seçimi tekrar değerlendirilmelidir. İdrar yolu enfeksiyonları mutlaka idrar kültürleri ile izlenmeli, tedavi ve profilaksiye kültürlerle yön verilmelidir.

Çalışmamız bizim çalışma popülasyonumuzdaki üropatojenlerin ampisilin, ampisilin sulbaktam, TMP-SMX, sefuroksim, sefazolin, seftriaksona düşük duyarlılıkta olduğunu göstermiştir. Karbapenemler, sefepim, sefoksitin, piperasilin tazobaktam, kolistin, amikasin ve gentamisine ise duyarlılık yüksek bulunmuştur. Ampisilin ve TMP-SMX'in yüksek direnç oranı nedeniyle ampirik tedavide kullanılmamasının daha uygun olacağı düşünülmüştür. İkinci- üçüncü kuşak sefalosporinler ampirik tedavide ilk tercih olarak kullanılabilirler. Nozokomiyal enfeksiyonlarda ampirik tedavide karbapenem kullanımı uygun gibi görünmektedir. Sonuçlarımız, antimikrobiyal duyarlılık eğilimlerini belirlemek, hekimlere antibiyotik tedavilerinin uygun seçiminde yardımcı olmak ve antibiyotiklerin yanlış veya aşırı kullanımını önlemek için önemli veriler sağlayabilir.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Veriler mikrobiyoloji laboratuvarından elde edildiğinden hastaların medikal geçmişi (üriner sistem malformasyonu varlığı, antibiyotik profilaksisi kullanımı, daha önceki idrar yolu enfeksiyonu epizotları vb)

hakkında yeterli bilgi elde edilememiştir. Benzer şekilde sadece mikrobiyoloji laboratuvarı verileri olduğundan sistit, piyelonefrit ayrımı yapılamamıştır. Yatan hastaların hangi servislerde yattığı bilgisine ulaşılamadığından, antibiyotik direnç dağılımları yoğun bakım hastası, yenidoğan, immün yetmezlikli hasta gibi gruplanarak verilememiştir. Veriler her ne kadar sadece hastanemize başvuran hastaların sonuçlarını yansıtmakta ise de patojenlerin sınıflandırılması, oral ve parenteral antibiyotiklere direnç oranlarının saptanması, hastanede yatan hastalar ile poliklinik hastalarındaki direnç paternlerinin karşılaştırılması açısından faydalı bir çalışma olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Calzi A, Grignolo S, Caviglia I, Calevo MG, Losurdo G, Piaggio G. Resistance to oral antibiotics in 4569 Gram-negative rods isolated. *Eur J Pediatr* 2016;175:1219-25.
2. Pickering LK, Prober CG Long S. Genitourinary tract infections. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease*. 4th ed. Saunders, 2012:339–43.
3. Elder JS. Urinary tract infections. Kliegman RM, Stanton B, Gene ST, Schor N, Behrman RE (eds). *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015:2556-62.
4. Sefton AM. The impact of resistance on the management of urinary tract infectious. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:489-91.
5. Taneja N, Chatterjee S, Singh M, Singh S, Sharma M. Pediatric urinary tract infections in a tertiary care center from India. *Indian J Med Res* 2010;131:101-5.
6. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Med Clin North Am* 2013;97:737-57.
7. Stultz JS, Doern CD, Godbout E. Antibiotic resistance in pediatric urinary tract infections. *Curr Infect Dis Rep* 2016;18:40.
8. Roberts KB, Downs SM, Finnell SM, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595-610.
9. Antimicrobial resistance surveillance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2013, European Centre for Disease Prevention and Control. 2014, doi:10.2900/39777
10. National Institute for Clinical Excellence. Erişim tarihi: 26.12.2016. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/urinary-tract-infection-in-children>.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty second informational supplement update. CLSI document M100-S22 U. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA: 2012.
12. Düzova A, Saatçi Ü. İdrar yolu enfeksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999;20:329-45.
13. Konca C, Tekin M, Uckardes F, Akgun S, Almis H, Bucak IH, et al. An overview of antibacterial resistance patterns of pediatric community. *Pediatr Int* 2017;59:309-15.
14. Yolbaş I, Tekin R, Kelekci S, Tekin A, Okur MH, Ece A, et al. Community-acquired urinary tract infections in children: pathogens, antibiotic susceptibility and seasonal changes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:971-6.

15. McGregor JC, Quach Y, Bearden DT, Smith DH, Sharp SE, Guzman-Cottrill JA. Variation in antibiotic susceptibility of uropathogens by age among ambulatory pediatric patients. *Pediatr Nurs* 2014; 29:152-7.
16. Yavaşcan Ö, Sözen G, Kara OD, Aksu N. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik direnci. *İzmir Tepecik Hast Derg* 2005;15:37-43.
17. Conkar S, Demirkaya S. Çocuklarda idrar örneklerinden saptanan toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve 2013 yılı antibiyotik dirençleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2015;42:181-5.
18. Çelikkbilek N, Gözalan A, Özdemir B, Kırca F, Açıkgöz ZC. Ayaktan başvuran hastaların idrar kültürlerinde üretilen enterobacteriaceae izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi: Yedi yıllık izlem sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2015;49:259-65.
19. Shao HF, Wang WP, Zhang XW, Li ZD. Distribution and resistance trends of pathogens from urinary tract infections and impact on management. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003;9:690-6.
20. Tseng MH, Lo WT, Lin WJ, Teng CS, Chu ML, Wang CC. Changing trend in antimicrobial resistance of pediatric uropathogens in Taiwan. *Pediatr Int* 2008;50:797-800.
21. Mir S, Erdoğan H, Güler S, Şengül GN, Koyu A. Çocuk yaş grubu idrar yolu enfeksiyonlarında Ege bölgesi antibiyotik direnci. *Ege Tıp Dergisi* 2002;41:207-10.
22. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Panopoulou M, Tsouvala E, Tsalkidis A, Chatzimichael A, Falagas ME. Susceptibility patterns of uropathogens identified in hospitalised children with community-acquired urinary tract infections in Thrace, Greece. *J Glob Antimicrob Resist* 2015;3:85-90.
23. Maraki S, Mantadakis E, Michailidis L, Samonis G. Changing antibiotic susceptibilities of community-acquired uropathogens in Greece 2005-2010. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46:202-9.
24. Haller M, Brandis M, Berner R. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;19:982-6.
25. Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1053-58.