

DOI: 10.4274/tpa.721

Çocuklarda idrar örneklerinden saptanan toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve 2003-2010 yılları arasında antibiyotik direncindeki artışın değerlendirilmesi

The distribution of community-acquired gram negative microorganisms isolated from the urine samples of children, and the evaluation of increase in antibiotic resistance between the years 2003-2010

Şükrü Nail Güner, Bahar Göktürk*, Umut Selda Bayrakçı**, Esra Baskın**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinde uygun antibiyotik kullanımı, gelecekte oluşabilecek antibiyotik direncine ve böbrekte parankimal hasar, reflü nefropatisi gibi komplikasyonlara karşı koruma sağlayacaktır. Burada, Konya bölgesinde, toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonu etkenlerini ve zaman içindeki antibiyotik direnci oranlarındaki değişimi göstermek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2003-Ocak 2010 döneminde idrar kültüründe üreme belirlenen 0-17 yaş aralığındaki hastalar araştırmaya alındı. Toplam 1742 hastadan 2544 kültür üremesi elde edildi.

Bulgular: Üreme olan hastaların %57,6'sını kızlar oluşturmaktaydı. Kız ve erkek hastalarda enfeksiyon etkeni olarak sırasıyla E.coli %76,1-41,9, Klebsiella spp %13,7-24,3, Proteus spp %6,9-28,4 ve diğerleri %3,4-5,2 oranında saptandı. E.coli, Klebsiella ve Proteus türlerinin en duyarlı olduğu antibiyotikler karbapenemler, aminoglikozitler, kinolonlar ve üçüncü kuşak sefalosporinler olarak belirlendi. E.coli ve Proteus gruplarında yüksek trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SM) direnci (%48,2-48,5), E.coli ve Klebsiella gruplarında ise yüksek ampisilin direnci (%68,9-88,2) dikkat çekiciydi. Her üç mikroorganizma için %100'e yakın amikasin duyarlılığı saptandı. 2003-2006 ve 2006-2010 yılları arasında antibiyotik duyarlılıkları karşılaştırıldığında, mikroorganizmaların birçok antibiyotiğe karşı direnç oranlarının anlamlı düzeyde arttığı görüldü.

Çıkarımlar: İdrar yolu enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmaların aminoglikozit ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı olduğu görülmüştür. İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinde yüksek direnç gelişimi nedeniyle TMP-SM ve ampisilin etkeni bilinmeden yapılan tedavide ilk seçenек olmamalıdır. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 107-13*)

Anahtar sözcükler: Antibiyotik direnci, çocuk, toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu

Summary

Aim: Appropriate antibiotic use for urinary tract infection (UTI) will provide protection against antibiotic resistance and complications including renal parenchymal damage and reflux nephropathy which may occur in the future. This study aimed to show the distribution of community-acquired gram negative microorganisms in the region of Konya and the change in antibiotic resistance rates in time.

Material and Method: Patients between 0 and 17 years of age with a positive urine culture between July 2003 and January 2010 were included in the study. 2544 positive cultures were obtained from a total of 1742 patients.

Results: Female patients constituted 57.6 % of the patients who had positive urine culture. Microorganisms isolated from infected female and male patients included E coli (76.1 and 41.9%), Klebsiella spp (13.7 and 24.3%), Proteus spp (6.9 and 28.4%) and the others (3.4 and 5.2%). E.coli, Klebsiella and Proteus species were found to be sensitive to carbapenems, aminoglycosides, quinolones and third generation cephalosporines. High trimetoprim-sulphamethoxazole (TMP-SM) resistance in the E.coli and Proteus groups (48.2%-48.5%) and high ampicillin resistance (68.9-88.2%) in the E.coli and Klebsiella groups were remarkable. For all three microorganisms an amikacin sensitivity of 100% was found. When antibiotic sensitivities were compared between the periods of 2003-2006 and 2006-2010, resistance rates of microorganisms against many antibiotics were found to be increased significantly.

Conclusions: These data suggested that the microorganisms causing UTI were susceptible to aminoglycosides and third generation cephalosporins. The apparent increase in the resistance rates over a relatively short period was a precarious circumstance. Trimethoprim-sulphamethoxazole and ampicilline should not be the first choice for treatment of UTI because of high resistance rates. (*Türk Arch Ped 2012; 47: 107-13*)

Key words: Antibiotic resistance, community acquired urinary tract infection, child

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şükrü Nail Güner, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

Tel: +90 362 312 19 19 / 3630 Faks: +90 362 457 60 41 E-posta: gunersukru@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 13.08.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.02.2012

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Giriş

Çocukluk çağında sık karşılaşılan hastalıklardan birisi de idrar yolu enfeksiyonudur. On dokuz yaş altında idrar yolu enfeksiyonu (İYE) sıklığı %7,8 (6,6-8,6) civarındadır. Polikliniğe gelen çocukların %0,7'sini ve acil servise başvuruların %5-14'ünü İYE oluşturur (1). Altı yaşından küçük kızların %7'sinde ve erkeklerin %2'sinde İYE bulunur. En sık süt çocuğu ve geç ergenlik dönemlerinde görülür (1,2). Hastaların yaklaşık üçte birinde enfeksiyondan sonraki iki yıl içinde ikincil enfeksiyon gelişebilir (3).

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren kız hastalarda, %59'a varan oranda veziköüreteral reflüye (VUR) rastlanabilir (4). Tekrarlayan İYE'ye bağlı gelişebilecek parankimal böbrek hasarı, ileride böbrek işlev bozukluklarına ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklara neden olabilir (5). Oluşabilecek komplikasyonların önüne geçebilmek ancak uygulanacak doğru antimikrobiyal tedavi politikasıyla mümkün olacaktır. Günümüzde İYE tedavisinde kullanılan antimikrobiyallere karşı direnç gelişimi tedavide başarısızlığa yol açabilir. Bu nedenle her bölge için direnç oranları yıllara göre düzenli olarak değerlendirilip, uygun antibiyotik kullanım politikaları geliştirilmelidir.

Bu çalışmada, Konya bölgesinde polikliniğimize başvuran hastaların idrar örneklerinden elde edilen toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların sıklıklarını, antibiyotik duyarlılıklarını ve yıllar içinde değişen direnç oranlarını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Haziran 2003-Ocak 2010 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi çocuk polikliniğine başvuran 0-17 yaş arası hastalar alındı. Mikrobiyoloji laboratuvarı defterine ve hastane otomasyon bilgi işlem sisteminde kayıtlı 1742 hastada toplam 2544 idrar kültürü geriye dönük olarak tarandı. Bilgi işlem sistemine kayıtlı bilgiler, idrar kültüründe millitresinde $\geq 100,000$ koloni oluşturan mikroorganizmalar, idrarda lökosit sayısı her büyük

büyütmeye 5'ten fazla, nitrit pozitif ve 17 yaş altı olacak şekilde filtrelenerek veriler elde edildi. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar çalışma dışı tutuldu. Farklı dönemlerdeki direnç durumlarının değerlendirilebilmesi için 2003 ve 2006 aralığı grup I ve 2006-2010 aralığı ise grup II olarak isimlendirildi. Hastanede alınan tüm idrar örnekleri, idrar kontrolü olan hastalardan uygun temizlik sonrası steril kaba orta akım idrarından; idrar kontrolü olmayan çocuklarda ise idrar elde edilinceye kadar saat başı değiştirilen idrar poşetlerinden elde edildi. İdrar örnekleri hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında kanlı ve eozin metilen mavi agara ekildi. Plaklar 35°C'de 24 saatlik aerobik şartlardaki enkübasyonun ardından değerlendirildi. Elde edilen mikroorganizmalar bilinen yöntemlerle isimlendirildi ve antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kılavuzuna uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile belirlendi (Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; CLSI/NCCLS Document M100-S15, CLSI, Wayne, PA (2005)).

İdrar kültüründe üreme belirlenen hastaların verileri geriye dönük olarak taranarak cinsiyetleri ve yaşları kaydedildi. Veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılık ki-kare ve t-testi kullanılarak belirlendi.

Bulgular

Altı yıllık izlem sonrasında 1458 (%57,6) kız ve 1086 (%43,4) erkek hastada toplam 2544 idrar kültüründe üreme saptandı (Tablo 1). Her iki cinsiyette de en sık E.coli üretildi (Tablo 1). Yaş dağılımları dikkate alındığında erkeklerde İYE belirleme yaş ortancasının [10 ay (0-204)] kızlara oranla [33 ay (0-216)] daha düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi dışında tüm yaş gruplarında erkeklere göre kızlarda daha yüksek oranda üreme belirlendi ($p < 0,001$) (Tablo 2).

Yaş dağılımları dikkate alındığında ise iki yaş-ergenlik dönemi aralığında erkek çocuklarda en sık gözlenen etken *Proteus spp* idi. Erkeklerde ilk iki yaş içinde elde edilen mikroorganizmaların %44,2'sini E.coli, %30'unu *Klebsiella*

Tablo 1. İdrar kültürlerinden elde edilen mikroorganizmaların cinsiyete göre dağılımları

| | Kız | | Erkek | | Toplam | |
|------------------------|------|------|-------|------|--------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| E.coli | 1109 | 76,1 | 455 | 41,9 | 1564 | 61,5 |
| Klebsiella supp | 200 | 13,7 | 266 | 24,5 | 466 | 18,3 |
| Proteus supp | 100 | 6,9 | 308 | 28,4 | 408 | 16 |
| Pseudomonas aeruginosa | 20 | 1,4 | 22 | 2,0 | 42 | 1,7 |
| Citrobacter frundi | 9 | 0,6 | 23 | 2,1 | 32 | 1,3 |
| Edwardsiella tarda | 7 | 0,5 | 6 | 0,6 | 13 | 0,5 |
| Enterobacter cloacea | 13 | 0,9 | 6 | 0,6 | 19 | 0,7 |
| Toplam | 1458 | 57,3 | 1086 | 42,7 | 2544 | 100 |

spp ve %20,9'unu Proteus spp oluştururken, iki yaş-ergen yaş grubu arasındaki çocuklarda bu oran %53,6 Proteus spp, %32,9 E.coli, %6,7 Klebsiella spp olarak belirlendi.

En sık elde edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildiğinde, ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazole (TMP-SM) yüksek; aminoglikozitler, florokinolonlar ve karbapenemlere ise düşük direnç oranları gözlemlendi (Tablo 3, Şekil 1). Nitrofurantoina karşı E.coli direnci, kız

çocukların altısında (%0,5), erkek çocukların ise beşinde (%1,1) belirlendi. Yenidoğan döneminde tüm mikroorganizmalar için TMP-SM direnci (%80,9) oldukça yüksekti. Ayrıca 0-24 ay yaş grubu erkek çocuklarında E.coli suşu için ampisilin, sefazolin ve TMP-SM direnci kız çocuklarına göre daha yüksekti ($p<0,05$). Buna karşın kızlarda Proteus suşu için ampisilin, nitrofurantoin ve TMP-SM direnci, erkeklere oranla daha yüksek olarak saptandı ($p<0,05$).

Tablo 2. İdrar kültüründen elde edilen mikroorganizmaların cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımları

| | | Yenidoğan (0-1ay) n (%) | Süt çocuğu (1ay-2 yaş) n (%) | Oyun çocuğu (2-5 yaş) n (%) | Okul çocuğu (5-12 yaş) n (%) | Ergen (12-17 yaş) n (%) | Toplam |
|-------|-------------|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|-------------|
| Kız | E.coli | 86 (52,8) | 361 (70,9) | 235 (79,7) | 372 (88,2) | 55 (79,7) | 1109 (76,1) |
| | Klebsiella | 66 (40,5) | 79 (15,5) | 13 (4,4) | 30 (7,1) | 12 (17,4) | 200 (13,7) |
| | Proteus spp | 2 (1,2) | 54 (10,6) | 35 (11,9) | 8 (1,9) | 1 (1,4) | 100 (6,9) |
| | Diğerleri | 9 (7,5) | 15 (2,9) | 12 (4,1) | 12 (2,8) | 1 (1,4) | 49 (3,4) |
| | Toplam | 163 (11,2) | 509 (34,9) | 295 (20,2) | 422 (28,9) | 69 (4,7) | 1458 (76,1) |
| Erkek | E.coli | 70 (40,2) | 294 (45,3) | 60(30,6) | 23 (41,1) | 8 (72,7) | 455 (41,9) |
| | Klebsiella | 90 (51,7) | 157 (24,2) | 15 (7,7) | 2 (3,6) | 2 (18,2) | 266 (24,3) |
| | Proteus spp | 7 (4) | 165 (25,4) | 109 (55,6) | 26 (46,4) | 1 (9,1) | 308 (28,4) |
| | Diğerleri | 7 (4) | 33 (5,3) | 12 (6,1) | 5 (8,9) | 0 | 57 (5,3) |
| | Toplam | 174 (16,9) | 649 (58,9) | 196 (18) | 56 (5,2) | 11 (1) | 1086 (23,9) |

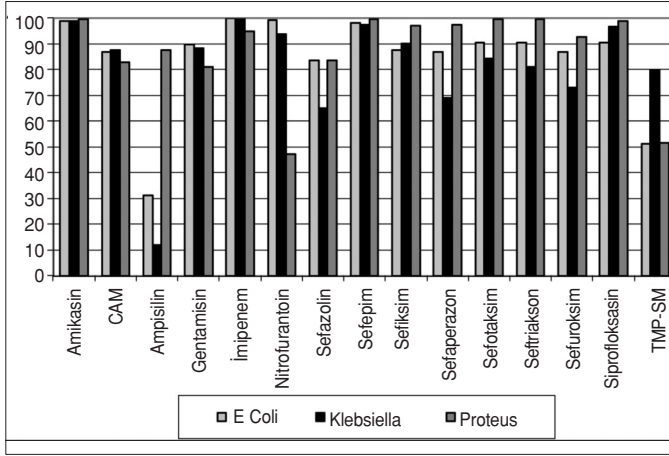
n=üreme sayısı

Tablo 3. İdrar kültürlerinden elde edilen gram negatif kaynaklı mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları

| | Escherichia n=1564 | | Klebsiella spp n=466 | | Proteus spp n=408 | |
|----------------|-----------------------|------|-------------------------|------|----------------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Amikasin | 1546 | 98,8 | 461 | 98,9 | 407 | 99,8 |
| CAM | 1366 | 87,0 | 409 | 87,8 | 338 | 82,8 |
| Ampisilin | 487 | 31,1 | 55 | 11,8 | 51 | 12,5 |
| Gentamisin | 1401 | 89,9 | 412 | 88,4 | 31 | 81,1 |
| İmipenem | 1564 | 100 | 461 | 100 | 387 | 94,8 |
| Nitrofurantoin | 1553 | 99,3 | 436 | 93,9 | 193 | 47,3 |
| Sefazolin | 1307 | 83,6 | 303 | 65 | 341 | 83,6 |
| Sefepim | 1537 | 98,3 | 454 | 97,4 | 407 | 99,8 |
| Sefiksım | 1448 | 87,8 | 421 | 90,3 | 399 | 97,2 |
| Sefaperazon | 1358 | 86,8 | 321 | 68,9 | 398 | 97,5 |
| Sefotaksım | 1416 | 90,5 | 402 | 84,5 | 406 | 99,5 |
| Seftriakson | 1415 | 90,5 | 377 | 80,9 | 407 | 99,8 |
| Sefuroksım | 1361 | 87,0 | 341 | 73,2 | 379 | 92,9 |
| Siprofloksasin | 1416 | 90,5 | 450 | 96,6 | 404 | 99 |
| TMP-SM | 800 | 51,2 | 373 | 80 | 210 | 51,5 |

n:üreme sayısı, CAM: Amoksisilin-klavulanik asit, TMP-SM: Trimetoprim-sulfametoksazol

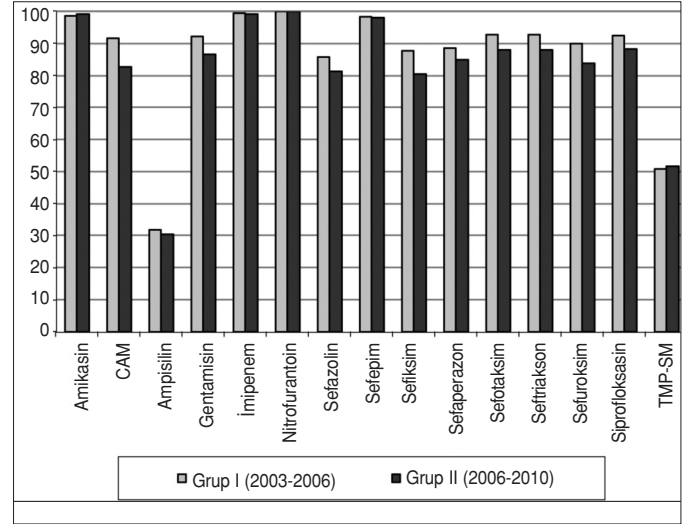
2003-2006 ve 2006-2010 yılları arasında antibiyotik duyarlılıkları karşılaştırıldığında, E.coli için klavülonik asit-amoksisilin (CAM), gentamisin, sefazolin, sefiksim, sefaperazon, seftriakson, sefotaksim, sefuroksim ve siprofloksasin; Klebsiella spp. için CAM, ve siprofloksasin; Proteus spp. için CAM, nitrofurantoin ve siprofloksasine karşı direnç oranlarının anlamlı düzeyde arttığı, Proteus için gentamisin ve imipenem direncinin zamanla azaldığı görüldü (Tablo 4 ve Şekil 2).



Şekil 1. 2003-2010 döneminde idrar kültürlerinden elde edilen gram negatif kaynaklı mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları

Tartışma

İdrar yolu enfeksiyonuna neden olan etkenler sıklıkla bağırsak florasından kaynaklanan gram negatif çomaklar ve enterokoklardır. Yapılan tüm çalışmalarda en sık etken olarak E.coli elde edilmiştir (1). Bizim çalışmamızda da yaş gruplarına ve cinsiyetlere göre farklılık göstermekle birlikte genel olarak en sık



Şekil 2. E.coli için 2003-2006 ve 2006-2010 dönemleri arasında duyarlılık durumunun karşılaştırılması (*: p <0,001; **: p<0,05)

Table 4. 2003-2006 ve 2006-2010 tarihleri arasında elde edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranlarının karşılaştırılması

| | E. coli % | | Klebsiella spp. % | | Proteus spp. % | | Diğer % | |
|----------------|--------------------|----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|-------------------|
| | Grup I+ (n=825) | Grup II++ (n=739) | Grup I (n=212) | Grup II (n=254) | Grup I (n=254) | Grup II (n=154) | Grup I (n=53) | Grup II (n=53) |
| Amikasin | 98,5 | 99,2 | 99,1 | 98,8 | 100 | 99,4 | 94,3 | 100 |
| CAM | 91,5* | 82,7 | 91,5* | 84,6 | 98* | 57,8 | 83,3 | 75 |
| Ampisilin | 31,9 | 30,3 | 11,8 | 11,8 | 13 | 11,7 | 30,6 | 39,3 |
| Gentamisin | 92,1* | 86,7 | 85,4 | 90,9 | 74* | 92,9 | 96,2 | 98,1 |
| Nitrofurantoin | 99,5 | 99,1 | 94,8 | 92,5 | 52** | 39,6 | 64,2** | 32,1 |
| İmipenem | 100 | 100 | 100 | 100 | 91,7* | 100 | 98,1 | 98,1 |
| Sefazolin | 85,7** | 81,2 | 61,8 | 67,7 | 87,4* | 77,3 | 63,9* | 34 |
| Sefepim | 98,4 | 98,1 | 96,2 | 98,4 | 100 | 99,4 | 100** | 85,7 |
| Sefiksim | 87,8* | 80,5 | 81,9 | 82,3 | 99,4** | 95,5 | 81,3 | 85,7 |
| Sefaperazon | 88,6** | 84,8 | 67 | 75 | 97,6 | 97,4 | 96,2 | 85,7 |
| Sefotaksim | 92,7* | 88,1 | 90,5 | 92,3 | 100 | 99,7 | 91,7** | 67 |
| Seftriakson | 92,6* | 88,1 | 78,2 | 83,1 | 100 | 99,8 | 94,3 | 93,5 |
| Sefuroksim | 89,9* | 83,8 | 70 | 71,6 | 95,3 | 89 | 77,8* | 98,1 |
| Sipro | 92,5* | 88,4 | 99,1* | 94,5 | 100** | 97,4 | 97,2 | 100 |
| TMP-SM | 50,7 | 51,7 | 80,2 | 79,9 | 50 | 53,9 | 57,1 | 67,9 |

+ : Grup I = 2003-2006 tarihleri arasında üretilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranları, ++: Grup II = 2006-2010 tarihleri arasında üretilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranları *: p <0,001; **: p <0,05, Sipro: Siprofloksasin

elde edilen mikroorganizma E.coli olarak belirlendi. Benzer şekilde Erdoğan ve ark. (6) çocuk yaş grubundaki poliklinik hastalarında İYE etkeni olarak ilk üç sırada E.coli (%54), Proteus spp. (%20) ve Klebsiella spp (%14) elde edildiğini bildirmişlerdir. Erkek çocuklarda, 0-2 yaş arası en sık İYE etkeni E.coli iken, iki yaşından sonra Proteus spp olduğu görüldü. Ancak kızlarda tüm yaş gruplarında en sık E.coli elde edildi (Şekil 1). Bu nedenle erkek çocuklarda kullanılacak etken bilinmeden yapılan tedavinin yaş grubuna göre farklılık göstermesi gerekir.

E.coli'nin neden olduğu toplum kaynaklı İYE'nin etken bilinmeden yapılan tedavisinde ampisilin, birinci kuşak sefalosporinler ve TMP-SM ilk tercih edilen antimikrobialler olmasına rağmen, günümüzde bu antimikrobiallere karşı oluşan yüksek direnç oranları kullanımlarını sınırlar. Çalışmamızda, hastane dışı kaynaklı elde edilen E.coli kökenlerinde ampisilin direnci %68,9 ve TMP-SM direnci %48,2 olarak belirlendi. Farklı çalışmalarda E.coli için genellikle birbirlerine yakın TMP-SM direnci bildirilirken, Klebsiella için sonuçlar oldukça farklıdır. Kaygusuz ve ark. (7) çalışmalarında E.coli için %42, Proteus için %49, Klebsiella için %27 oranında direnç saptamışlardır. Şenel ve ark. (8), çalışmamızda da olduğu gibi, TMP-SM direncini E.coli için %50, Proteus için %60 belirlerken, Klebsiella suşları için %20 olarak belirlemişlerdir.

E.coli, Klebsiella ve enterobakter için yüksek ampisilin direnci birçok çalışmada vurgulanmaktadır. Ülkemizde yapılan taramalarda direncin %50'nin üzerinde olduğu görülmektedir (6,9-11). Özellikle Düzce bölgesinde, Şahin ve ark. (9), %95 oranında ampisilin direnci saptamışlardır. Gaspari ve ark. (11), E.coli için yaş ve cinsiyete göre direnç dağılımını incelediklerinde en yüksek ampisilin direncinin 1-24 aylık erkek çocuklarda olduğunu (%65,8), kızlarda bu oranın tüm yaş gruplarında birbirine benzer şekilde %45,6 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda belirlediğimiz TMP-SM direncinin, ülkemizden bildirilen diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü (10,12,13). Çocuklarda Konya bölgesi için önceki yıllarda antibiyotik direncini gösteren ayrıntılı bir çalışma bulunmamaktadır. Konya iline komşu Isparta bölgesinde E.coli için TMP-SM direncinin son 10 yıl içinde %11'den %82'ye yükseldiği belirlenmiştir (12,13). Buna karşın Akan A. ve ark. (14), Ankara bölgesinde hastane kaynaklı E.coli için bir yıl arayla TMP-SM direncinin %45,6'dan %39,4'e gerilediğini bildirmişlerdir.

Sefalosporin grubu antibiyotikler, çocukluk çağı mikrobiyal hastalıklarında sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerdir. Klinikte çok kullanılıyor olması, direnç sorununu da beraberinde getirmektedir. Çalışmamızda sefazolin direncini E.coli için %16,4 olarak belirledik. Sefazolin ve CAM direnç oranlarımız beklenenden daha düşüktür. Sefazolin beta laktamazlara karşı ampisiline göre daha dirençlidir. Ayrıca her iki antibiyotığın İYE tedavisinin hiçbir basamağında yaygın olarak tercih edilmemesi direnç gelişimini önleyecektir. Gaspari ve ark. (11), yaş ve cinsiyetlere göre direnç dağılımını incelediklerinde erkeklerde %6,2, kızlarda ise %3,2 sefazolin direnci belirlemişlerdir. Çalışmamızda da olduğu gibi yaş ilerledikçe sefazoline direnç gelişiminin azaldığı görülmüştür. Pullukçu ve ark. (15), İzmir bölgesinde sefuroksim aksetil direncini E.coli, Klebsiella ve Proteus için sırasıyla %16,3, %17,4 ve %3,8 olduğunu göstermişlerdir.

Aminoglikozit direnci, geçmişe oranla giderek artarken, bu oran bölgelere göre farklılık göstermektedir. Türkiye'deki diğer bölgelerle karşılaştırıldığında, her üç mikroorganizma için belirlenen amikasin direncinin (%1,5) çalışmamızda daha düşük oranlarda olduğunu gördük. E.coli, Proteus ve Klebsiella için amikasin direncini sırasıyla Şahin ve ark. (9) %16, %14 ve %40; Çetin ve ark.(12) ise %13,0, %4 ve %20 olarak belirlemişlerdir.

Ladhani ve ark. (16), böbrek patolojilerinin eşlik ettiği İYE etkenlerinde toplum kaynaklı olanlara göre daha yüksek direnç saptamışlardır. Çocukluk çağında kullanımı sınırlı olan imipenem ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı <%1 direnç gelişimi beklenen bir sonuçtur. Sonuçlarımızda Proteus için 2003-2006 döneminde imipenem duyarlılığı, sefotaksim ve seftriaksondan daha düşüktür. Bu beklenen bir sonuç değildir. Ancak veriler aynı hastadan farklı zamanlarda alınan kültür antibiyogramlarını da kapsamaktadır. Aynı hastalara ait farklı zamanlarda alınan kültür antibiyogramların benzer direnç örüntüsü göstermesinin, beklenenden daha yüksek imipenem direnç oranının oluşmasına neden olduğu düşünüldü.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izlenen yenidoğanlarda yineleyen hastane kaynaklı İYE'lerde Enterobacter, Pseudomonas, Enterokok, Candida ve koagülaz negatif Stafilokoklar sorumlu bulunmuş, İYE tanılı yenidoğan bebeklerin %63'ünde toplumdan kazanılan İYE etkenleri, %37'sinde hastane kaynaklı İYE etkenleri saptanmıştır (17). Aynı grubun 2006 yılında bildirdikleri diğer bir çalışmada (18), E.coli, Klebsiella ve Proteus için TMP-SM ve CAM dirençleri yüksek bulunmuş, üremelerin hiçbirinde aminoglikozit direnci gözlenmezken, seftriakson direncinin sadece %10 olduğu görülmüştür. Sonuç olarak TMP-SM ve CAM tedavilerinin etken bilinmeden başlanan tedavide yetersiz kalacağını, Türk çocuklarda sefuroksim, nitrofurantoin ve sefiksimin uygun tedavi seçenekleri olduğunu bildirmişlerdir. Biz de benzer şekilde; E.coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Citrobacter, Edwardsiella ve Enterobacter suşlarının aminoglikozitlere, kinolonlara, sefepime, tazobaktam-piperasiline ve sulperazona karşı duyarlılıklarının %90'nın üzerinde olduğunu belirledik. Çalışmamızda hastane kaynaklı İYE'nin çalışma dışında tutulması nedeniyle, olguların sadece %4,2'sinde E.coli, Klebsiella ve Proteus dışı etkenler belirlendi (Tablo 1 ve 3).

Çalışmamızda E.coli ve Klebsiella için ampisilin ve CAM arasında belirgin direnç farkı belirlendi. Amoksisilin-klavülonik asit, ne İYE tedavisinde ne de koruma tedavisinde tercih edilen bir ilaç değildir (19). Buna karşın, ampisilinin Konya bölgesi hekimleri tarafından özellikle bir yaş altında sıklıkla İYE koruma tedavisinde kullanıldığı gözlemlenmiştir. Daha sık kullanım, ampisilinde daha yüksek direnç gelişmesine neden olabilir. Ayrıca benzer sonuçlar farklı çalışmalarda da bildirilmiş ve beta laktamaz halkasının da farklılığa neden olabileceği vurgulanmıştır (20-22).

Son yıllarda bildirilen yüksek direnç oranları nedeniyle özellikle ampisilin ve amoksisilin kullanımı da giderek azalmaktadır. E.coli, Klebsiella ve Proteus spp.'de en sık saptanan beta laktamazlar TEM-1, TEM-2 ve SHV-1'dir. Betalaktamazlar ampisilini parçalarken klavülonat ile engellenebilir (23). Bu nedenle CAM duyarlılığı yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde, Kahlmeter ve ark. (20),

E.coli için CAM duyarlılık oranlarını farklı Avrupa ülkelerinde > 80 olarak bildirmektedirler (24).

Mikroorganizmaların antibiyotik direnci yıllar içinde hızla artmaktadır (24). Hekimlerin antibiyotik kullanım alışkanlıkları ülkelere göre farklılık gösterebilmekte ve sonuçta farklı bölgelerde farklı direnç örüntüleri gelişebilmektedir (24). Akılcı antibiyotik kullanımındaki ve ülke politikalarındaki yetersizlikler durumu daha da zorlaştırmaktadır. Çalışma grubumuzda üç yıllık dönemlerde mikroorganizmaların birçok antibiyotiğe daha dirençli hale geldiği gözlemlendi (Tablo 4, Şekil 2). Özellikle ağızdan da alınabilen CAM, sefuroksim, sefiksim, sefazolin ve siprofloksasin gibi antibiyotiklerin yanında, yalnız sınırlı durumlarda reçete edilebilen gentamisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerde de anlamlı düzeyde direnç artışı belirlendi. Kurutepe ve ark. (25) toplumda 1999 ve 2003 yılları arasında E.coli'ye CAM, siprofloksasin ve gentamisin için doğrusal olarak direncin arttığını göstermişlerdir. Son yıllarda TMP-SM ve ampisilin daha az kullanılmasına koşut olarak önceki yıllarla benzer direnç oranları elde edilmiştir (24). Prais ve ark. (26) 1991 yılındaki E.coli için TMP-SM direncinin %41'den, 1999 yılında %33'e gerilediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TMP-SM direncinin %44,6'dan %41,5'e gerilediği görüldü (p=0,14).

Beta laktam antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz hale getiren beta-laktamaz enzim üretimi, başta Enterobacteriaceae üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünün en önemli direnç mekanizmalarından birisidir. Genişlemiş etki alanlı beta laktamazlar (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL) gram-negatif basillerde bulunan, geniş etki alanlı sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençten sorumlu olan enzimlerdir (27,28). Hastanede yatış, altta yatan hastalık ve sık antibiyotik kullanımı ESBL üretimi için en önemli risk etkenleri olarak görülmektedir (25). Topaloğlu ve ark. (29) toplum ve hastane kaynaklı idrar kültürü üremelerinde ESBL(+) oranını %3,8 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda E.coli kaynaklı, 2003-2006 döneminde ESBL(+) iki (%0,1), 2006-2010 dönemde yedi (%0,6) kültür üremesi kaydedilmiştir (p=0,09). Sadece toplum kaynaklı üremelerde bile ESBL (+) mikroorganizma belirlenmesi kaygı vericidir.

Tekrarlayan İYE sonrası gelişen VUR, Türkiye'de halen kronik böbrek yetersizliklerinin en önemli nedenlerindedir. Esas korunma yolu ise uygun antibiyotik koruması ile İYE tekrarlarının önlenmesidir. Uzun süreli korumanın idrar kültüründe üreme olasılığını düşürdüğü bilinmektedir (30). Ancak son dönemde yayınlanan bir meta analizde, antibiyotik koruması alanlar ile almayanlar arasında belirtili İYE sıklığında farklılık olmadığı, VUR bulunan hastalarda ise az miktarda da olsa antibiyotik korumasının etkili olduğu bildirilmiştir (30). Korumada en sık tercih edilen iki ajan TMP-SM ile nitrofurantoin'dir. Her ikisinin etkinliği karşılaştırıldığında, nitrofurantoinin TMP-SM'ya göre kusma, bulantı karın ağrısı gibi yan etkilerinin fazla görüldüğü, ancak antimikrobiyal etkinliğinin daha iyi olduğu görülmektedir (30).

Nitrofurantoinin antibakteriyel mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Ancak, ribozomal proteinleri değiştirerek etki ettiği düşünülmektedir. Gram (+) bakteri (stafilokok, streptokok) ve gram (-) bakterilere karşı (E.coli, Klebsiella, Citrobacter) etkilidir (31). Ancak nitrofurantoin, kalıtsal kromozomal direnç mekanizmaları nedeniyle Proteus ve Pseudomonas türlerine

karşı etkisizdir (32,33). Buna koşut olarak araştırmamızda da proteusa karşı yüksek oranda nitrofurantoin direnci belirlenmiştir.

Bu araştırmadaki verilere bilgi-işlem sistemine kayıtlı kültür sonuçları temel alınarak ulaşıldı. Çalışma klinik enfeksiyondan çok kültür üremeleri üzerine planlandığı için klinik ve CRP gibi laboratuvar bulguları kaydedilmedi. Bu nedenle idrar örneklerinden elde edilen pozitif kültür sonuçlarının sistit ya da piyelonefrit olan ilişkileri irdelenememiştir.

Sonuç olarak, Konya bölgesinde belirlenen İYE etkenlerinin ve direnç örüntülerinin Türkiye'nin diğer bölgeleriyle benzerlik gösterdiği gözlemlendi. İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinde sıklıkla kullanılan TMP-SM ve ampisilin, yüksek direnç nedeniyle ilk basamak ilaç olmamalıdır. Kültür üremesi belirlenen hastalarda duyarlılık saptandığında devam antibiyotikleri olarak kullanılabilir. İdrar yolu enfeksiyonu akut tablosu alevli seyreden ya da piyelonefrit belirlenen hastalarda aminopenisilinlerle birlikte aminoglikozitler ve üçüncü kuşak sefalosporinler öncelikli seçenekler olmalıdır. Klinik durumu hafif seyreden hastalarda birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler ilk basamak ilaç olarak güvenle kullanılabilir. Son yıllarda Türkiye'de akılcı antibiyotik kullanımına yönelik daha yoğun eğitim programları ve sınırlamalar getirilmesine karşın mikroorganizmaların giderek direnç kazanması düşündürücüdür.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998;87:549-52.
2. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:302-8.
3. Lamcorbe J. Urinary tract infection in children. *BMJ* 1999;319:1173-5.
4. Zaki M, Mutari GA, Badawi M, Ramadan D, Al deen Hanafy E. Vesicoureteric reflux in Kuwaiti children with first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2003;18:898-901.
5. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995;9:549-52.
6. Erdoğan H, Sezer T, Özaydı E, Çetin M. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik direnç oranları, XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 2002. Kongre kitap: 374.
7. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Resistance to various antibiotics of gram-negative bacteria isolated from community-acquired urinary tract infections. *ANKEM Derg* 2001;15:753-9.
8. Senel S, Karacan C, Erkek N, Gol N. A single-center experience of antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. *Med Princ Pract* 2010;19:359-63.
9. Şahin İ, Öksüz Ş, Kaya D, ve ark. Çocuk yaş grubunda servis ve poliklinik kökenli patojen gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2004;18:101-4.
10. Ay S, İşeri LA, Duman B. İdrar örneklerinden izole edilen gram olumsuz mikroorganizmaları antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnönü ÜTF Dergisi* 2003;10:59-63.
11. Gaspari RJ, Dicson E, Karlowsky J, Doern G. Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens. *Int J Antimicrob Agent* 2005;26:267-71.
12. Çetin H, Öktem F, Örmeci AR, Yorgancıgil B, Yaylı G. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında Escherichia coli ve antibiyotik direnci. *S.D.Ü. Tıp. Fak. Derg* 2006;13:12-6.
13. Ayata A, Yorgancıgil B, Öktem F, Çetin H, Ömerci AR. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen E. Coli suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg* 1996;3:7-9.

14. Akan AÖ. İbn-i Sina Hastanesinde poliklinik idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* izolatlarının ilk seçenek antibiyotiklere direnç durumu. Ankara Üni. Tıp. Fak. Mecmuası 2003;56:147-50.
15. Pullukçu H, Taşbakan Mİ, Aydemir Ş, ve ark. İdrar kültüründen soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2006;20:26-30.
16. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. Arch Dis Child 2003;88:444-5.
17. Bıyıklı NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H. Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. Pediatr Int 2004;46:21-5.
18. Gökçe I, Alpay H, Bıyıklı N, Ozdemir N. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. Pediatr Nephrol 2006;21:1327-8.
19. Copp HL, Shapiro DJ, Hersh AL. National ambulatory antibiotic prescribing patterns for pediatric urinary tract infection, 1998-2007. Pediatrics 2011;127:1027-33.
20. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. Int J Antimicrob Agents 2012;39:45-51.
21. Anatoliotaki M, Galanakis E, Schinaki A, Stefanaki S, Mavrokosta M, Tsilimigaki A. Antimicrobial resistance of urinary tract pathogens in children in Crete, Greece. Scand J Infect Dis 2007;39:671-5.
22. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. Arch Dis Child 2003;88:215-8.
23. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005;18:657-86.
24. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviens M. ESAC project group Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005; 365:579-87.
25. Kurutepe S, Surucuoglu S, Sezgin C, Gazi H, Gülay M, Özbakkaloğlu B. Increasing antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from community-acquired urinary tract infections during 1998-2003 in Manisa, Turkey. Jpn J Infect Dis 2005;58:159-61.
26. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. Arch Dis Child 2003;88:215-8.
27. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. Hastane infeksiyonu etkeni çeşitli gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz yapımının iki yöntemle araştırılması. KLİMİK Derg 2004;17:47-9.
28. Bush K. New beta-lactamases in gram negative bacteria. Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. Clin Inf Dis 2001;32:1085-9.
29. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. Pediatr Nephrol 2010;25:919-25.
30. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev 2011;(3):CD001534.
31. Bradley S. Antimicrobial therapy. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (eds). Long: Principles and practice of pediatric infectious diseases revised reprint. 3rd ed. Churchill Livingstone, 2009:1446-7.
32. Schaeffer A. Infection of urinary tract. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (eds). Long: Principles and practice of pediatric infectious diseases revised reprint. 3rd ed. Churchill Livingstone, 2009:275-7.
33. Barson W. Proteus, Providencia, and Morganella. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (eds). Long: Principles and practice of pediatric infectious diseases revised reprint. 3rd ed. Churchill Livingstone, 2009:810-1.