

Araştırma Makalesi/Research Article

İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanılı Çocuklarda Üropatojenlerin Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Profillerinin Araştırılması

Investigation of Distribution of Uropathogens and Antibiotic Resistance Profiles in Children with Urinary Tract Infection

Meryem ÇOLAK¹, Esra TAŞ², Katre Cemre ATICI³, Erkan DOĞAN⁴

Öz: Amaç: İdrar yolu enfeksiyonları çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyondur. Çalışmamızda bölgemizdeki çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında sık rastlanan mikroorganizmaların tespit edilmesi, saptanan üropatojenlerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Temmuz 2019 ile Haziran 2022 tarihleri arasında idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen 4219 pediatrik hastanın idrar kültürü sonuçları ve antibiyotik direnç profilleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İdrar kültürlerinden izole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik direnç profili tam otomatize BD Phoenix-100™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) sistemi kullanılarak tespit edilmiştir. Sonuçlar Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) kılavuzu doğrultusunda değerlendirilmiştir. Bulgular: İdrar kültürü sonuçları doğrultusunda %12,9 (546/4219) pozitiflik saptanmıştır. İzole edilen mikroorganizmaların %85,7'sinin (468/546) gram negatif bakteriler olduğu görülmüştür. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı almış 533 hastanın 345'i (%64,7) kız, 188'i (%35,3) erkektir (p<0.05). En yüksek oranda üropatojen tespit edilen yaş aralığının %54,8 (n:292) ile 0-2 yaş aralığı olduğu görülmüştür (p<0.05). İdrar örneklerinde en sık izole edilen üropatojenler; *Escherichia coli* (%53,8), *Klebsiella pneumoniae* (%13,7) ve *Klebsiella oxytoca* ile *Enterococcus faecalis* (%5,1) olmuştur. En yüksek antibiyotik direnç oranının *Escherichia coli* için ampisilin (%56,1) ve amoksisilin-klavulanik asit (%42,9); *Klebsiella pneumoniae* için sefiksim (%44,0) ve amoksisilin-klavulanik asit (%41,3) olduğu saptanmıştır. Bölgesel antibiyotik direnç profilinin izlenmesi ampirik tedaviye yön vermek açısından önemlidir. Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, trimetoprim-sulfametoksazol, sefiksim direnç oranları %20'nin üzerinde olduğundan, bu antibiyotiklerin idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde tercih edilmemesi hem oral alınabilmeleri hem de düşük direnç oranları nedeniyle sefuroksim, fosfomisin ve nitrofurantoinin bölgemizdeki idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde öncelikle tercih edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Ampirik tedavi, Antibiyotik direnci, İdrar yolu enfeksiyonu, Pediatrik hasta.

Abstract: Objective: Urinary tract infections (UTIs) are the most common infections in childhood after upper respiratory tract infections. The aim of our study was to identify the most common microorganisms causing UTIs in children in our region and to determine the antibiotic resistance profiles of the identified uropathogens. Methods: The urine culture results and antibiotic resistance profiles of 4219 pediatric patients diagnosed with UTI between July 2019 and June 2022 were retrospectively evaluated. Bacteria isolated from urine cultures were identified and antibiotic resistance profiles were determined using the fully automated BD Phoenix-100™ system (Becton Dickinson Diagnostics, USA). The results were interpreted according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines. Results: The urine culture results showed a positivity rate of 12.9% (546/4219). It was found that 85.7% (468/546) of the isolated microorganisms were gram-negative bacteria. Of the 533 pediatric patients diagnosed with UTIs, 345 (64.7%) were female and 188 (35.3%) were male

¹Sorumlu Yazar: Doç. Dr., Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0001-9876-935X, meryemcolak@karabuk.edu.tr

Assoc. Prof. Karabük University, Faculty of Medicine

²Arş. Gör., Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0003-0652-5847, esra.tas@samsun.edu.tr

Res. Asst., Samsun University, Faculty of Medicine

³Arş. Gör., Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0003-2529-7405, katrecemreatici@yiu.edu.tr

Res. Asst., Yüksek İhtisas University, Faculty of Medicine

⁴Doç. Dr., Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0002-0928-3049, erkandogan@karabuk.edu.tr

Assoc. Prof. Karabük University, Faculty of Medicine

($p < 0.05$). The age group with the highest rate of identified uropathogens was 0-2 years old and accounted for 54.8% (n: 292) ($p < 0.05$). The most frequently isolated uropathogens in urine samples were *Escherichia coli* (53.8%), *Klebsiella pneumoniae* (13.7%), *Klebsiella oxytoca* and *Enterococcus faecalis* (5.1%). The highest antibiotic resistance rates were observed for ampicillin (56.1%) and amoxicillin-clavulanate (42.9%) in *Escherichia coli* and for cefixime (44.0%) and amoxicillin-clavulanate (41.3%) in *Klebsiella pneumoniae*. Surveillance of regional antibiotic resistance profiles is important to guide empiric treatment. Conclusions: According to the results of our study, ampicillin, amoxicillin-clavulanate, trimethoprim-sulfamethoxazole and cefixime should not be favored for the empirical treatment of UTIs due to resistance rates above 20. Considering their oral availability and low resistance rates, we suggest that cefuroxime, fosfomycin and nitrofurantoin should be preferred for the empirical treatment of UTIs in our region.

Keywords: Antibiotic resistance, Empirical treatment, Pediatric patient, Urinary tract infection.

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) mesane, üretra, üreterler veya böbreklerin inflamasyonu anlamına gelmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıklıkla karşılaşılan önemli bir morbidite nedenidir ve çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonlarından sonra hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı olarak en sık karşılaşılan ikinci enfeksiyondur (Dünya Sağlık Örgütü, 2017).

Yenidoğan ve süt çocukluğu sürecinde konak direncinin zayıf olması, bakteriyel floradaki değişiklikler, anne sütü almama, sünnetsiz olma, üriner sistem anomalileri, kabızlık, mesanenin disfonksiyonel ve nörojenik sebeplerle yeterince boşaltılmaması, uzun süreli antibiyotik kullanımı, ürolojik girişim, düşük sosyo-ekonomik durum ve kötü hijyenik koşullar küçük çocuklarda İYE oluşumunu tetikleyen faktörlerdendir (Swerkersson vd., 2014) Klinik bulgular yaşa, enfeksiyonun üriner sistemdeki lokalizasyonuna ve şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Yenidoğan ve süt çocukluğu sürecinde bulgular genellikle atipik olmakla birlikte emme güçlüğü, kusma, kilo alımında durağanlık, huzursuzluk, ishal ve ateş vb. farklı klinik bulgular görülmektedir. İki yaş sonrasında ateş ve karın ağrısı, okul çağı ve sonraki dönemlerde suprapubik hassasiyet, kostovertebral açı hassasiyetinin mevcudiyeti, ateş, pollaküri, dizüri, idrar kaçırma, işeme bozuklukları ve kabızlık sıklıkla gözlenen semptomlardır (Mert vd., 2020).

Çocukların yaş ve cinsiyetlerine göre İYE prevalansı değişiklik göstermektedir. Yaşamın ilk altı ayında erkeklerde (%3,7) kızlara göre (%2) görülme prevalansı daha yüksektir (Aşgın ve Kal Çakmaklıoğulları, 2017). Bunun nedeni olarak erkek çocuklarda üriner sistemin doğumsal anomali sıklığının yüksek olması belirtilmektedir. Ancak sonraki altı aylık dönemde kız çocuklarında İYE görülme oranı (%6,5) erkek çocuklarından (%3,3) daha yüksektir. Bir yaşından büyük çocuklarda ise İYE geçirme oranı kız çocuklarında %8,1, erkek çocuklarında %1,9'dir. On dokuz yaş altındaki çocukların yaklaşık %7'si hayatları boyunca en az bir kez idrar yolu enfeksiyonu geçirmektedir. İlk İYE sonrası hastaların %12-30'unda, enfeksiyon 6-

12 ay içinde tekrarlamaktadır. Tekrarlayan İYE görülme sıklığı yine kızlarda erkeklerden daha yüksektir. Bu yüksekliğin nedenleri arasında üretranın kızlarda erkeklere göre daha kısa olması, nemli vajinal bölgeye sahip olmaları, anüs ve üretranın yakın olması, fekal florayı oluşturan mikroorganizmaların mesaneye ulaşip enfeksiyona daha kolay zemin hazırlaması vardır (Shaikh vd., 2008).

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu sonucunda; hipertansiyon, proteinüri, ürolitiazis, ürosepsis, renal skar, böbrek apsesi ve kronik böbrek yetmezliği gibi geri dönüşü olmayan durumlar oluşabileceği için idrar yolu enfeksiyonunun nedeninin tespit edilmesi ve uygun tedavisinin düzenlenmesi gerekmektedir (Koçak vd., 2016).

İdrar yolu enfeksiyonuna yol açan çok sayıda üropatojen bulunmakla beraber klinik olarak önemli enfeksiyonlara yol açan mikroorganizmaların başında bakteriler gelir. Viral, fungal ve paraziter etkenler de İYE gelişiminde rol oynayabilmektedir. Sıklıkla İYE 'ye yol açan bakteriyel etkenler arasında *Escherichia coli* (%85-90), *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, Enterokoklar, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, B grubu streptokoklar, *Haemophilus influenzae* ve daha seyrek olarak *Serratia spp.*, *Citrobakter spp.* ve *Providencia spp.* yer alırken (Eliakim-Raz vd., 2019), viral etkenler arasında Adenovirüs tip 11 ve 21, BK virüs, CMV, HHV-6, Simianvirüs 40 (SV40) (Alpcan vd., 2018), fungal etkenler ise genellikle *Candida* suşlarıdır (Sobel vd., 2011).

İdrar yolu enfeksiyonu olan çocukların çoğunluğunda hastaneye başvurduğu anda ateş de bulunduğu için etken ajan dikkate alınmadan tedavi genellikle ampirik olarak başlanmaktadır. Ancak ampirik olarak tedavide başlanan oral antibiyotiklere karşı direnç de yüksek oranlara ulaşmıştır. Bu nedenle belirli bir bölgedeki üropatojen dağılımını ve antibiyotik direnç durumunu öngörmek, özellikle ampirik veya idame tedavi gerektiren olgularda tercih edilebilecek antibiyotiği belirlemede yol gösterici olmaktadır.

Bu çalışmada, bölgemizdeki çocuklarda idrar yolları enfeksiyonlarında sık rastlanan mikroorganizmaların tespit edilmesi, saptanan üropatojenlerin antibiyotik direnç profillerinin saptanması ve bölgemiz için ampirik antibiyotik seçeneklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Temmuz 2019 ile Haziran 2022 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinikleri ve servislerinde idrar yolu enfeksiyonu şüphesiyle takip edilen ve mikrobiyoloji laboratuvarına örnekleri gönderilen 0-17 yaş aralığında 4219 pediatrik hastanın idrar kültürü sonuçları ve antibiyotik

direnç profilleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların klinik bulguları ve ön tanıları Laboratuvar Bilgi Sistemi üzerinden incelenmiştir. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinikleri ve servislerinde idrar yolu enfeksiyonu şüphesiyle takip edilen 0-17 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiş; immünsüpresif hastalar ile post operatif enfeksiyon, tekrarlayan üriner enfeksiyon ve konjenital anomali tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. İdrar örnekleri tuvalet eğitimi almamış çocuklarda dış genital bölge temizlendikten sonra steril idrar torbasına alınarak; tuvalet eğitimi almış çocuklarda ise dış genital bölge temizlendikten sonra orta akım idrar örneği steril idrar kabına alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına getirilmiştir. Suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneklerinde $\geq 10^3$ cfu/ml, diğer örneklerde $\geq 10^5$ cfu/ml ve tek tip bakteri üremesi olan petri plakları çalışmaya alınmıştır.

İdrar kültürü için örnekler %5 Koyun Kanlı Agar (Becton Dickinson, ABD) ve Eozin Metilen Blue Agar'a (EMB) (Becton Dickinson, ABD) 0.01 mililitrelik kalibre edilmiş özeler ile ekim yapılmış ve 37°C etüvde 18-24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda $\geq 10^5$ kob/mL üreme olan örnekler değerlendirmeye alınmıştır.

İdrar kültürlerinden izole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik direnç profilleri tam otomatize BD Phoenix-100™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) sistemi kullanılarak belirlenmiştir. Sonuçlar European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) version 5.0 kılavuzu doğrultusunda değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi aracılığıyla incelenmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken normal dağılan sayısal veriler için ortalama, standart sapma, frekans gibi tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışma için Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (01.06.2022/961).

Bulgular

Çalışmamızda Temmuz 2019 ile Haziran 2022 tarihleri arasında idrar yolu enfeksiyonu şüphesiyle Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na örnekleri gönderilen 0-17 yaş aralığında 4219 pediatrik hastanın idrar kültürü sonuçları incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik bulguları ve ön tanıları Laboratuvar Bilgi Sistemi üzerinden incelenmiştir. Kültür sonucu pozitif olan hastalarda suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneklerinde $\geq 10^3$ cfu/ml, diğer örneklerde $\geq 10^5$ cfu/ml ve tek tip bakteri üremesi olan hastalara ait örnekler idrar yolu enfeksiyonu şüphesiyle işleme alınmış, bunun altındaki sayılarda üreme olan örnekler ve idrar patojeni olmayan; normal deri veya ürogenital flora üyesi mikroorganizma üremesi görülen örnekler kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. İdrar kültürü sonuçları doğrultusunda %12,9 (546/4219) oranında pozitiflik saptanarak, idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan 533 hastaya ait 546 idrar örneği çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen on üç örnek aynı hastalardan çalışma süresi içerisindeki muhtelif zamanlarda alınan farklı örneklerdir.

Çalışmada idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış 533 hastanın 345'inin (%64,7) kız, 188'inin (%35,3) erkek olduğu görülmüştür. İdrar kültüründe üreme saptanan ve idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan kızların sayısının erkeklere oranla yüksek oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Çalışmada idrar kültüründe üreme saptanan hastaların yaş ortalamasının 3,3 yaş olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda en fazla üropatojen tespit edilen yaş aralığının %54,8 (n=292) ile 0-2 yaş aralığı olduğu görülmüştür. İdrar kültüründe üreme saptanmasının yaş grupları arasındaki dağılımı incelendiğinde 0-2 yaş grubundaki pozitifliğin (%54,8) diğer yaş gruplarına kıyasla daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Yaş aralığı ve cinsiyete göre hastaların dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Yaş Aralığı ve Cinsiyete Göre Hastaların Dağılımı

Yaş (%)	Kız (n)	Erkek (n)	Toplam n (%)	p	Mean
0-2	149	143	292 (54,8)	0,023*	0,27
3-5	67	23	90 (16,9)	0,54	4,05
6-8	76	9	85 (15,9)	0,82	6,8
9-11	32	7	39 (7,3)	0,61	10,1
12-14	12	3	15 (2,8)	0,63	13,2
15-17	9	3	12 (2,3)	0,71	15,6
Toplam	345 (64,7%)*	188 (35,3%)*	533 (100%)*	0,035*	3,37

* $p < 0,05$

Çalışmada idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen hastaların idrar örneklerinden toplamda 29 farklı bakteri türü tanımlanmıştır. İdrar örneklerinin %97,6'sında (533/546) tek, %2,4'ünde (13/546) ise birden fazla mikroorganizma tespit edilmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların %85,7'sinin (468/546) gram negatif bakteriler olduğu görülmüştür.

En yüksek oranda izole edilen mikroorganizma %53,8 ile *Escherichia coli* olarak tespit edilmiştir. Bunu ikinci sırada *Klebsiella pneumoniae*; üçüncü sırada *Klebsiella oxytoca* ve *Enterococcus faecalis* takip etmiştir. İdrar örneklerinde saptanan mikroorganizmaların dağılımları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: İdrar Örneklerinde Saptanan Mikroorganizmaların Dağılımları

Patojen Mikroorganizma	n (%)
<i>Escherichia coli</i>	294 (53,8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	75 (13,7)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	28 (5,1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	28 (5,1)
<i>Enterobacter spp.</i>	25 (4,6)
<i>Koagülaz negatif stafilokok</i>	24 (4,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (3,1)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	13 (2,4)
<i>Morganella morganii</i>	10 (1,8)
<i>Proteus mirabilis</i>	9 (1,6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (1,5)
<i>Citrobacter spp.</i>	8 (1,5)
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (0,7)
<i>Serratia marcescens</i>	3 (0,6)
TOPLAM	546 (100)

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı almış ve etken olarak en yüksek oranda saptanan mikroorganizma olan *E. coli* tespit edilmiş örneklerin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında bu oran kızlarda %77,2 (227/294), erkeklerde ise %22,7 (67/294) olarak kaydedilmiştir. Çalışmamızda ikinci sıklıkla izole edilen mikroorganizma olan *K.pneumoniae* kızlarda %56,0 (42/75) erkeklerde %44,0 (33/75) olarak tespit edilmiştir. Çalışmada üçüncü en sık izole edilen mikroorganizma olarak tespit edilen *K.oxytoca* erkeklerde %57,1 (16/28); kızlarda %42,9 (12/28) oranında saptanırken; *E.faecalis* erkeklerde %60,7 (17/28), kızlarda %39,3 (11/28) olarak saptanmıştır. En sık izole edilen mikroorganizmaların yaş aralığı ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 3’te gösterilmiştir.

Çalışmamızda tespit edilen mikroorganizmalar ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde yaş artışına bağlı olarak İYE görülme sıklığının azaldığı tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$).

En sık izole edilen mikroorganizmaların yaş aralığına göre dağılımına bakıldığında; tüm mikroorganizmaların hemen tüm yaş gruplarında görüldüğü, yaş artışına bağlı olarak İYE görülme sıklığının azaldığı ancak *K. oxytoca*'nın yalnızca 0-2 yaş grubundaki hastalarda tespit edildiği diğer yaş gruplarında rastlanmadığı görülmüştür. *K. oxytoca*'nın etken olduğu idrar yolu enfeksiyonunun diğer yaş gruplarına kıyasla sadece 0-2 yaş aralığında görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 3: En Sık İzole Edilen Mikroorganizmaların Yaş Aralığı ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Yaş	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>			<i>K. oxytoca</i>			<i>E. faecalis</i>		
	Kız	Erkek	Toplam	Kız	Erkek	Toplam	Kız	Erkek	Toplam	Kız	Erkek	Toplam
0-2	79	51	130	30	30	60	12	16	28 *	3	11	14
3-5	51	8	59	4	-	4	-	-		2	3	5
6-8	58	4	62	4	2	6	-	-		5	1	6
9-11	25	2	27	1	-	1	-	-		-	2	2
12-14	9	1	10	3	1	4	-	-		-	-	
15-17	5	1	6	-	-		-	-		1	-	1
Toplam	227	67	294	42	33	75	12	16	28	11	17	28

* $p<0,05$

Çalışmamızda tespit edilen mikroorganizmaların antibiyotik direnç profili EUCAST kılavuzu doğrultusunda değerlendirilmiştir. Çalışmada en sık izole edilen üropatojen olan *E. coli*'nin tespit edilen en yüksek antibiyotik direnç oranları sırasıyla; ampisilin %56,1, amoksisilin-klavulanik asit %42,9 olarak bulunmuştur. İkinci sıklıkta izole edilen *K. pneumoniae*'nin en yüksek antibiyotik direnç oranları sefiksim %44,0 ve amoksisilin-klavulanik asit %41,3 olarak tespit edilmiştir. Üçüncü en sık izole edilen mikroorganizma olan *K. oxytoca*'ın antibiyotik direnç oranları %82,1 ile ampisilin ve sefiksim olarak saptanırken *E. faecalis*'nin en yüksek antibiyotik direnci %17,9 ile siprofloksasin direnci olarak saptanmıştır. Çalışmada en sık izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik direnç profilleri Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4: En Sık İzole Edilen Mikroorganizmaların Antibiyotik Direnç Profili [n (%)]

Antibiyotik	<i>E. coli</i> (n:294)	<i>K. pneumoniae</i> (n:75)	<i>K. oxytoca</i> (n:28)	<i>E. faecalis</i> (n:28)
<i>Ampisilin</i>	165 (56,1)	*	23 (82,1)	
<i>Amoksisilin/Klavulanik Asit</i>	126 (42,9)	31 (41,3)	7 (25,0)	
<i>Trimetoprim/sulfametoksazol</i>	86 (29,3)	22 (29,3)	3 (10,7)	
<i>Seftazidim</i>	74 (25,2)	26 (34,7)	6 (21,4)	
<i>Seftriakson</i>	66 (22,4)	25 (33,3)	7 (25,0)	
<i>Siprofloksasin</i>	25 (8,5)	13 (17,3)		5 (17,9)
<i>Piperasilin/Tazobaktam</i>	28 (9,5)	19 (25,3)	4 (14,3)	
<i>Gentamisin</i>	21 (7,1)	9 (12,0)	1 (3,6)	1 (3,6)
<i>Levofloksasin</i>	18 (6,1)	1 (1,3)		2 (7,1)
<i>Tobramisin</i>	18 (6,1)	8 (10,7)		
<i>Fosfomisin</i>	9 (3,1)	15 (20,0)	2 (7,1)	
<i>Sefiksım</i>		33 (44,0)	8 (82,1)	
<i>Nitrofurantoin</i>	4 (1,4)			
<i>Sefuroksım</i>	1 (0,3)			

*Doğal direnç

Tartışma

İdrar yolu enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonlardan sonra çocukluk çağında en sık karşılaşılan ikinci enfeksiyondur. İdrar yolu enfeksiyonunun tanısı hastanın klinik bulguları neticesinde yapılan tam idrar tetkiki ve idrar kültürü sonucuna göre konulmaktadır. Hastaların çoğunda da idrar kültür sonucu çıkmadan ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Patojen mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları pek çok etkene bağlı olarak farklı olabildiğinden ampirik tedavide tercih edilecek antibiyotik seçimi için üropatojen dağılımının ve direnç profillerinin takip edilmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış pediatrik hastaların idrar örneklerinden izole edilen patojen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç profilleri 3 yıllık süreçte retrospektif olarak incelenmiştir.

Çocuklardaki İYE sıklığı yaşa göre farklılık göstermekle birlikte en sık infant dönemde ve tuvalet alışkanlığının kazanıldığı dönemde İYE tanısı konulmaktadır (Milletli Sezgin ve Nar, 2017; Topal, 2018). İran'da İYE tanılı 1307 pediatrik hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada hastaların %55,8'inin 0-2 yaş aralığında olduğu, %26,3'ünün 2-6 yaş ve %17,9'unun 6 yaşından büyük olduğu saptanmış ve İYE sıklığının en fazla 0-2 yaş

aralığında görüldüğü belirtilmiştir (Nateghian vd., 2021). Ankara’da İYE saptanan ve yaşları 0-15 arasında değişen hastalara ait 221 idrar örneğinin analiz edildiği çalışmada, %56,6 ile en fazla hastanın 0-2 yaş grubunda olduğu, 3-7 yaş grubunun %26,2, 8-15 yaş grubunun ise %17,2 olduğu belirtilmiştir (Topal, 2018). Çalışmamızda da %54,8 ile hastaların yarıdan fazlasını 0-2 yaş grubundaki çocukların oluşturduğu ve yaşın artışı ile orantılı olarak İYE sıklığının azaldığı tespit edilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonunun 0-2 yaş aralığında daha sık görülmesinin bakteriyel floradaki değişiklikler, immün sistemin henüz immatür olması, alt bağlama nedeniyle kontaminasyon ve kişisel temizliğin bakım verene bağlı olması gibi nedenlerden dolayı olduğu düşünülmekte; ileriki yaşlarda tuvalet alışkanlığının ve hijyen bilincinin oluşması ile İYE sıklığının azaldığı düşünülmektedir.

Yine birçok çalışmada çocukluk dönemi göz önüne alındığında, İYE sıklığının kız çocuklarında daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir. Avustralya’da 2856 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada İYE tanısı alan kızlarının oranının %68,9 ile erkek hastalara oranla yaklaşık iki katı olduğu bildirilmiştir (Sureshkumar vd., 2009). İran’da İYE tanısı alan 202 hastada kız hastaların oranı %70,3, erkek hastaların oranı %29,7 olarak bildirilmiştir (Pouladfar vd., 2017). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Zonguldak’ta tek merkezli bir çalışmada dört yıllık süreçte İYE tanılı 1 ay-16 yaş arasındaki hastaların %56,7’sinin kız, %44,3’ünün erkek olduğu belirtilmiştir (Karacı vd., 2017). Samsun’da yapılmış bir diğer çalışmada; beş yıllık süreçte İYE tanısı almış çocuk hastaların %67,3’ünün kız, %32,7’sinin erkek hastalardan oluştuğu bildirilmiştir (Tanrıverdi Çaycı vd., 2022). Çalışmamızda da literatürü destekler biçimde kız çocuklarında (%64,7) İYE oranları erkeklere (%35,3) göre daha yüksek saptanmış ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durumun kız çocuklarında üretranın kısa olması ve dişi periüretal mukozaya bakteriyel bağlanma eğiliminin daha fazla olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

İdrar yolu enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmalar ve direnç oranlarına bakıldığında; İstanbul merkezli İYE tanılı 400 çocuğa ait idrar örneklerinin dahil edildiği bir çalışmada idrar kültüründe en sık izole edilen bakteriler sırasıyla; *E. coli* (%59,6), *Klebsiella* spp. (%18,9), *Proteus* spp. (%13,3), *Pseudomonas* spp. (%3,2), *Enterobacter* spp. (%2,8) olduğu belirtilmiştir (Gökçe vd., 2017). Ankara’da pediatrik hastalara ait 6879 idrar kültüründe İYE etkenlerinin ve antibiyotik direnç profilinin araştırıldığı bir diğer çalışmada üreyen mikroorganizmaların oranı %73,97 *E.coli*, %6,69 *Klebsiella* spp., %6,69 *Enterobacter* spp., %5,84 *Streptococcus* spp., %2,20 Koagülaz negatif stafilokok, %2,06 *Proteus* spp., %1,23 *Pseudomonas* spp., %0,92 *Enterococcus* spp., %0,20 *S.aureus*, %0,11 *Acinetobacter* spp.

olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada en sık izole edilen *E. coli*'nin ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol ve amoksisilin-klavulanik asit gibi sık kullanılan antibiyotiklerde direnç oranları sırasıyla %70,8, %53,8 ve %27,0; ikinci sıklıkta izole edilen *Klebsiella* spp. izolatlarında %95,5, %44,6 ve %46,4; *Enterobacter* spp. izolatlarında ise %87,1, %57,9 ve %42,2 oranında direnç saptanmıştır (Alim Aydın vd., 2013).

Kırşehir merkezli İYE ön tanısı alan 982 çocuk hastaya ait idrar analiz sonuçları geriye dönük olarak incelendiği çalışmada enfeksiyon etkeni olan bakteriler sıklık sırasına göre *E.coli* (%72,0), *K. pneumoniae* (%8,6), *P. mirabilis* (%7,6), *Enterococcus* spp. (%7,0) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada İYE'nin ampirik tedavisinde sık kullanılan ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, trimetoprim-sülfametoksazol, sefuroksim ve seftriakson gibi antibiyotiklerde en sık izole edilen *E. coli* izolatlarının direnç oranları sırasıyla %52,5, %15, %31, %20 ve %20, ikinci sıklıkta izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında ise amoksisilin-klavulanik asit, trimetoprim-sülfametoksazol, sefuroksim ve seftriakson diranci sırasıyla %35, %12, %47 ve %47 olarak bulunmuştur (Milletli Sezgin ve Nar, 2017). Çalışmamızda genel olarak literatürdeki çalışmalarla paralel olarak idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan bakteriler sıklık sırasına göre *E. coli* (%53,8), *K. pneumoniae* (%13,7), *K. oxytoca* (%5,1) ve *E. faecalis* (%5,1) olarak saptanmıştır. *E. coli*'nin en yüksek antibiyotik direnç oranları ampisilin (%56,1) ve amoksisilin-klavulanik asit (%42,9); *K. oxytoca* ampisilin %82,1 sefiksim %44,0 ve %82,1 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar İYE tanısı almış çocuklardaki en sık etkenlerin *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp. ve *Enterobacter* spp. türleri olduğunu ve ampirik tedavide akla gelen ilk antibiyotik seçeneklerinin ilaç direnç durumuna göre bu etkenlere yönelik olması gerektiğini düşündürmüştür.

Çocuklarda İYE tedavisi için kullanılan profilaktik ilaçlar nitrofurantoin, amoksisilin-klavulanik asit ve trimetoprim-sülfametoksazoldür (Gökçe vd., 2017) ancak uygunsuz ve aşırı antibiyotik kullanımı bu ilk seçenek antibiyotiklerde artan ilaç direncine neden olmuştur ve her bölge için direnç oranlarının yıllara göre düzenli olarak değerlendirilip, uygun antibiyotik kullanım politikaları geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Yapılan birçok çalışmada ampirik tedavide sık kullanılan antibiyotik çeşitlerine bağlı olarak enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların ve dirençlerinin farklılıklar gösterdiği görülmektedir (Bitsori vd., 2014; Cullen vd., 2013). İstanbul'da 2011-2014 yılları arasında İYE tanılı pediatrik hastalarda saptanan üropatojenler ile yine aynı merkezde 2001-2003 yılları arasında tespit edilen üropatojenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada; idrar kültürlerinde aynı mikroorganizmaların ürediği ancak *E.coli* izolatlarında antibiyotik direncinin %59,6'dan

%73'e, *Enterobacter* izolatlarında antibiyotik direncinin %2,8'den %4,25'e yükseldiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca izole edilen Gram negatif patojenlerin ampisilin direncinin %69'dan %71'e, sefiksime direncinin %1'den %15'e, amikasin direncinin %0'dan %4'e, seftriakson direncinin %10'dan %14'e ve siprofloksasin direncinin %0'dan %3'e yükseldiği belirtilmiştir (Gökçe vd., 2017). Benzer şekilde, çalışmamızı gerçekleştirdiğimiz merkezde 2013-2016 tarihleri arasında yapılan pediatrik üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarının *in vitro* antibiyotik direnç profilinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışma ile (Aşgın ve Kal Çakmaklıoğulları, 2017) bizim çalışmamızın (2019-2022) sonuçları karşılaştırıldığında; amoksisilin-klavulanik asit direncinin %40,0'dan %42,9'a, trimetoprim-sulfametoksazol direncinin %26,0'dan %29,3'e, seftazidim direncinin %10,7'den %25,2'e ve gentamisin direncinin %6,0'dan %7,1'e yükseldiği görülmüştür. Bu karşılaştırmalar, antibiyotik direnç oranlarının oldukça dinamik seyrettiğini ve ortaya çıkan direnç eğilimlerinin anlaşılması için verilerin sürekli olarak takip edilmesinin önemini göstermektedir. Her merkezin kendi etken ve antibiyotik direnç profillerini tespit etmesi ve direnç oranlarındaki değişimleri periyodik olarak takip etmesi, ampirik tedavide kullanılacak ilaçların seçiminde büyük önem taşıdığı gibi İYE kontrolünde de önemli faydalar sağlayacaktır.

Sonuç ve Öneriler

İdrar yolu enfeksiyonları günümüzde çocuklarda önemli bir enfeksiyon olarak dikkat çekmektedir. Çocukluk çağı İYE'ye bağlı mortalite ve morbiditeyi önlemede tedavinin ilk basamağı enfeksiyona neden olan etkeni saptamak ve uygun antibiyotiği kullanmaktır.

İdrar yolu enfeksiyonunun tedavisinde sıklıkla trimetoprim/sulfametoksazol, fosfomisin, nitrofurantoin, amoksisilin/klavulanik asit, siprofloksasin, sefuroksim, seftriakson veya etken mikroorganizmanın direncine göre seçilebilecek diğer antibiyotikler kullanılabilir. Ancak çalışmamız sonuçlarına bakıldığında ilimizde pediatrik idrar yolu enfeksiyonlarında en yaygın saptanan mikroorganizmalarda saptanan en yüksek direnç oranlarının; ampisilin, amoksisilin/klavulanik asit ve sefiksime direnci olduğu görülmüştür. Bu nedenle, bu antibiyotikler İYE'nin ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilmemelidir. Bu antibiyotikler yerine İYE'nin ampirik tedavisinde hem oral alınabilmeleri hem de düşük direnç oranları nedeniyle fosfomisin, nitrofurantoinin ve sefuroksim tercih edilebileceği kanaatindeyiz. Antibiyotik direncinin bölgeler, hastaneler, servisler arasında ve aynı birimde yıldan yıla değişebileceği unutulmamalı, direnç profili sürekli izlenmeli ve ampirik tedavi protokolleri oluşturulmalıdır.

Etik Beyan: Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 961, 01.06.2022).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir: KCA, MÇ; Tasarım/Dizayn: ET, KCA, MÇ; Denetleme: MÇ; Veri toplanması ve/veya işlemesi: KCA, ET; Analiz ve/veya yorum: MÇ, ET; Literatür Taraması: MÇ, ET; Yazıyı yazan: MÇ, ET, KCA; Eleştirel inceleme: ED.

Hakem Değerlendirmesi: İç/Dış bağımsız.

Kaynaklar

- Alim Aydın, S., Çakır, N., & Küçükbayrak, B. (2013). Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Abant Med J*, 2, 95-101. <http://dx.doi.org/10.5505/abantmedj.2013.07279>
- Alpcan, A., Tursun, S., & Çelikel Acar, B. (2018). Çocuklarda idrar yolları enfeksiyonları. *Turk J Clin Lab*, 9(1), 66-69. <http://dx.doi.org/10.18663/tjcl.300336>
- Aşgın, N., & Kal Çakmaklıoğulları, E. (2017). Karabük İlinde Toplum kökenli Pediatrik Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen *E. coli* Suşlarının İn-vitro Antibiyotik Direnç Profili. *J Contemp Med*, 7(3), 241-245. <http://dx.doi.org/10.16899/gopctd.349939>
- Bitsori, M., Maraki, S., & Galanakis, E. (2014). Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol*, 29(6), 1053-1058. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-013-2719-x>
- Cullen, I. M., Manecksha, R. P., McCullagh, E., Ahmad, S., ... Thornhill, J. A. (2013). An 11-year analysis of the prevalent uropathogens and the changing pattern of Escherichia coli antibiotic resistance in 38,530 community urinary tract infections, Dublin 1999-2009. *Ir J Med Sci*, 182(1), 81-89. <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-012-0834-5>
- Dünya Sağlık Örgütü. (2017). <https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/child-data>. (Erişim tarihi: 20.05.2024).
- Eliakim-Raz, N., Babitch, T., Shaw, E., Addy, I., ... RESCUING Study Group. (2019). Risk Factors for Treatment Failure and Mortality Among Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infection: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 68(1), 29-36. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy41>
- Gökçe, İ., Çiçek, N., Güven, S., Altuntaş, Ü., ... Alpay, H. (2017). Changes in Bacterial Resistance Patterns of Pediatric Urinary Tract Infections and Rationale for Empirical Antibiotic Therapy. *Balkan Med J*, 34, 432-435. <http://dx.doi.org/10.4274/balkanmedj.2015.1809>
- Karacı, M., Karagöz, K., Örnek, Z., Yaşar, A., Yüce, N., & Okumuş, Ö. (2017). Effect of Prophylactic Antibiotic Use in the Development of Antibiotic Resistance in Children with Recurrent Urinary Tract Infections. *Med Bull Haseki*, 55, 221-228. <http://dx.doi.org/10.4274/haseki.98608>
- Kızılca O, Siraneci R, Yılmaz A, Hatipoğlu, N., Oztürk, E., Kiyak, A., & Ozkoket, D. (2012). Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int*, 54, 858-862. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03709.x>
- Koçak, M., Büyükkaragöz, B., Tayfur, A. Ç., Çelebi Tayfur, A., ... Günbey, S. (2016). Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. *Pediatr Int*, 58(6), 467-471. <http://dx.doi.org/10.1111/ped.12842>
- Konca, C., Tekin, M., Uckardes, F., Akgun, S., ... Turgut, M. (2017). Antibacterial resistance patterns of pediatric community-acquired urinary infection: Overview. *Pediatr Int*, 59(3), 309-315. <http://dx.doi.org/10.1111/ped.13139>
- Kurt-Şükür, E. D., Birsin, Özçakar Z., Doğan, Ö., Öztürk, M., ... Yalçınkaya, F. (2020). The changing resistance patterns of bacterial uropathogens in children. *Pediatr Int*, 62, 1058-1063. <http://dx.doi.org/10.1111/ped.14270>
- Mert, D., Çeken, S., & Ertek, M. (2020). İdrar yolu enfeksiyonlarında kültürden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 77(1), 25-32. <http://dx.doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.57984>
- Milletli Sezgin, F., & Nar, R. (2017). İdrar yolu enfeksiyonu ön tanılı çocuk hastaların idrar kültürü ve idrar analiz sonuçlarının değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg*, 10, 242-248. <http://dx.doi.org/10.5505/ptd.2017.35002>

- Nateghian, A. R., Karaji, S., & Zamani, K. (2021). A decade of trends in the distribution and antimicrobial susceptibility of prevalent uropathogens among pediatric patients from Tehran, Iran during 2005–2016. *Asian J Urol*, 8(3), 253-259. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajur.2020.05.008>
- Pana, Z. D., & Zaoutis, T. (2018) Treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLs) infections: what have we learned until now? *F1000Res*, 7, 1000 Faculty Rev-1347. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.14822.1>
- Pouladfar, G., Basiratnia, M., Anvarinejad, M., Abbasi, P., Amirmoezi, F., & Zare, S. (2017). The antibiotic susceptibility patterns of uropathogens among children with urinary tract infection in Shiraz. *Medicine (Baltimore)*, 96(37), e7834. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000007834>
- Roberts, K. B. (2011). 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*, 128(3), 595-610. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-1330>
- Shaikh, N., Morone, N. E., Bost, J. E., & Farrell, M. H. (2008). Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 27(4), 302-308. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31815e4122>
- Sobel, J. D., Fisher, J. F., Kauffman, C. A., & Newman, C. A. (2011). Candida urinary tract infections--epidemiology. *Clin Infect Dis*, 52 (Suppl 6), 433-436. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir109>
- Sureshkumar, P., Jones, M., Cumming, R. G., & Craig, J. C. (2009). Risk factors for urinary tract infection in children: a population-based study of 2856 children. *J Paediatr Child Health*, 45(3), 87-97. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2008.01435.x>
- Swerkersson, S., Jodal, U., Ahren, C., & Hansson, S. (2014). Urinary tract infection in small outpatient children: the influence of age and gender on resistance to oral antimicrobials. *Eur J Pediatr*, 173(8), 1075-1081. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-014-2289-3>
- Tanrıverdi Çaycı, Y., Karacan, G., Yoosefi, M., Bilgin, K., Gür Vural, D., & Bırıncı, A. (2022). Çocuklarda idrar kültüründen izole edilen gram negatif bakterilerin ve antibiyotik duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Ahi Evran Med J*, 6(2), 168-173. <http://dx.doi.org/10.46332/aemj.957515>
- Topal, Y. (2018). Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu: güncel veriler eşliğinde bir değerlendirme. *Ortadoğu Medical Journal*, 10(1), 26-33. <http://dx.doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.391466>