

Çocukluk Çağında Akut Piyelonefrite Neden Olan Mikroorganizmaların Antibiyotik Dirençlerinin Beş Yıl Ara ile Karşılaştırılması

İlknur Girişgen ©
Selçuk Yüksel ©
Görkem Oğuz ©
Seren Cerit Özün ©
Tülay Becerir ©
İlknur Kaleli ©
Hande Şenol ©

Comparison of Antibiotic Resistance Patterns of Microorganisms Causing Acute Pyelonephritis in Children at 5-year Interval

Öz

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonu, çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Ampirik antibiyotik seçimi hastanın özelliklerine ve bölgesel antibiyotik dirençlerine göre değişir. Uygunsuz, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının neden olduğu antibiyotik direnci günümüzde önemli sorunlardan biridir. Bu çalışmanın amacı, akut piyelonefrite neden olan mikroorganizmaların ve bunların antibiyotik direnç ve duyarlılıklarının 5 yıl ara ile iki zamanlı dönemde karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Akut piyelonefritli çocukların klinik özellikleri, tedavi modalitesi, idrar kültür antibiyogramlarında mikroorganizma türleri ve antibiyotik dirençleri, iki zaman dilimi arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1; 2012-2013 yılları arasında piyelonefrit nedeni ile yatırılarak tedavi edilen 86 çocuktan (yaş ortalaması 3,52±0,4 yıl, 32 erkek), grup 2; 2017-2018 yılları arasında tedavi edilen 72 çocuktan (yaş ortalaması 3,78±0,7 yıl, 25 erkek) oluşturuldu. E. coli her iki grupta en sık üreyen mikroorganizmaydı. Piyelonefrit tedavisi için en sık uygulanan antibiyotikler sırasıyla hem grup 1 hem Grup 2'de amikasin (%55 ve %51), seftriakson (%33 ve %37), gentamisin (%5 ve %2,2) olduğu belirlendi. Grup 1'deki çocukların %77'si profilaktik antibiyotik kullanırken, bu oran Grup 2'de %23 olup anlamlı olarak düşüktü (p=0,00). Grup 2'de ampisilin, sefepim, seftriakson dirençlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Özellikle son yıllarda sorun olan seftriakson direncinin %60'tan %37'ye gerilediği izlendi.

Sonuç: Bu çalışmada, yıllar arasında başta seftriakson olmak üzere birçok antibiyotik direnç oranlarında düşüş olduğu gözlenmiştir. Bu sonucun nedenlerinin piyelonefritli çocuklarda ampirik tedavide seftriakson tedavisinden ziyade aminoglikozidlerin daha sık tercih edilmesinin, profilaksi tedavisinin seçili olgularda kısıtlı şekilde verilmesinin ve profilakside sefalosporinlerin kullanılmamasının olduğunu düşünmekteyiz. Akılcı ampirik antibiyotik seçiminin idrar yolu enfeksiyonlarında direnç gelişimini de engelleyeceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Çocuk, piyelonefrit, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Objective: Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections in children. Selection of empirical antibiotic therapy is based on patient characteristics and regional antibiotic resistance patterns. Antibiotic resistance driven by inappropriate antibiotic use remains currently one of the major public health concerns. The aim of this study was to compare the microbiological spectrum of pediatric acute pyelonephritis and antimicrobial resistance patterns in two time periods 5 years apart.

Method: Clinical characteristics, treatment modalities, causative uropathogens in urine cultures, antibiotic susceptibility and resistance patterns of the patients with acute acute pyelonephritis were compared between the two time periods.

Results: Group 1 consisted of 86 children (mean age 3.52±0.4 years, 32 boys) hospitalized, and treated for acute pyelonephritis between 2012-2013; Group 2 included 72 children (mean age 3.78±0.7 years, 25 boys) between 2017-2018. Escherichia coli was the most common microorganism in both groups. The most frequently used antibiotics for pyelonephritis treatment in both groups were amikacin (55% vs 51%) and ceftriaxone (33% vs 37%), gentamicin (5% vs 22%) While 77% of the children in Group 1 used prophylactic antibiotics, this rate was significantly lower with 23% in Group 2. Resistance to ampicillin, cefepime and ceftriaxone were significantly lower in Group 2. Ceftriaxone resistance which created concerns in recent years regressed from 60% to 37%.

Conclusion: Our study revealed significant reductions in rates of resistance to several antibiotics, particularly ceftriaxone within 5 year-period. Possible explanations for these results may be that aminoglycosides are preferred more frequently than ceftriaxone therapy, prophylactic treatment is limited in selected cases, and cephalosporins are not used for prophylaxis. We believe that rational empirical antibiotic selection will prevent the development of resistance in urinary tract infections.

Keywords: Children, pyelonephritis, antimicrobial resistance

Alındığı tarih: 08.09.2019
Kabul tarihi: 23.10.2019
Online Yayın tarihi: 30.03.2020

Selçuk Yüksel
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Çocuk
Nefroloji-Romatoloji Bilim Dalı,
Denizli - Türkiye
✉ selcukyuksele.nephrology@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9415-1640

İ. Girişgen 0000-0003-2617-4466
T. Becerir 0000-0001-6277-1458
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Çocuk
Nefroloji Bilim Dalı,
Denizli, Türkiye

G. Oğuz 0000-0001-6975-0705
S. Cerit Özün 0000-0003-4390-2867
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Denizli, Türkiye

İ. Kaleli 0000-0001-9689-8297
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı,
Denizli, Türkiye

H. Şenol 0000-0001-6395-7924
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyostatistik Anabilim Dalı,
Denizli, Türkiye

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülen enfeksiyonlardır ⁽¹⁾. En sık etkenler bağırsak florasında bulunan gram negatif enterik bakterilerdir. İdrar yolu enfeksiyonları uygun tedavi edilmediğinde uzun dönemde proteinüri, hipertansiyon ve kronik böbrek hasarına yol açabilir ⁽¹⁾.

İdrar yolu enfeksiyon şüphesinde idrar kültürü gönderilerek ampirik olarak antibiyotik başlanır. Ampirik antibiyotik seçimi hastanın özelliklerine (yaşına, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyon öyküsüne, antibiyotik profilaksi kullanımına, ürolojik anomali varlığına) ve bölgedeki mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerine göre değişir ⁽²⁾. Uygunsuz ve gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı hastaların intestinal floralarının değişmesi ve daha dirençli bakterilerin üremesi ise günümüzde önemli sorunlardan biridir ⁽²⁾. Antibiyotik dirençleri bölgeden bölgeye değişim gösteren, sıklıkla reçete edilen antibiyotik spektrumu ile ilişkili bir durumdur. Ampirik tedaviyi belirlemek için, bakterilerinin antibiyotik duyarlılık ve dirençleri ile ilgili farklı merkezlerden pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklere direncin giderek arttığından söz edilmekte ve araştırmacılar tarafından kendi merkezlerinde ampirik kullanım için etkin bulunan antibiyotikler ortaya konmaktadır ⁽³⁾.

Çalışmamızda amacımız, akut piyelonefrit nedeni ile hastanede yatırılarak ampirik tedavi başlanan çocukların idrar kültür antibiyogramlarında mikroorganizma türlerinin ve antibiyotik dirençlerinin 5 yıllık ara ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma geriye dönük ve kesitsel olarak 5 yıl ara ile iki farklı yılda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bölümünde piyelonefrit nedeni ile yatırılarak tedavi edilen hastaların idrar kültürlerindeki mikroorganizmaların tipleri ve antibiyotik dirençleri üzerine planlandı. Çalışmaya 2012-2013 (Grup 1) ve 2017-2018 (Grup 2) yıllarında hastane-

miz çocuk nefroloji kliniğinde akut piyelonefrit ön tanısı ile yatırılarak ampirik tedavi başlanan ve idrar kültürlerinde üreme olan 1 ay-18 yaş arası çocuklar alındı. Hastaların dosyaları laboratuvar ve idrar kültür sonuçları, bilgisayar otomasyon sisteminden retrospektif olarak tarandı.

Akut piyelonefrit tanısı; ateş (>38°C), yan ağrısı, kusma gibi sistemik semptomlar yanında C reaktif protein (crp>0,5 mg/dl), lökosit sayısı (>12.000/mm³) ve/veya sedimentasyon yüksekliği (>20 mm/saat) olup, idrar analizlerinde piyüri, lökosit esteraz pozitifliği, nitrit pozitifliği, bakteriüri gibi bulgulardan birinin olması ve idrar kültür örneklerinde üreme olması ile konuldu ^(4,5). Üç aylıktan küçük ateşi olmayan, kusma, beslenmeme gibi yakınmalarla gelen ve yine büyük çocuklardan ateşi <38°C olup, yan ağrısı ya da kostovertebral aç hassasiyetine ek olarak, sedimentasyon ya da crp yüksekliği olan, idrar bulguları ve idrar kültüründe üreme olan hastalar da çalışmaya alındı ^(5,6). Ampirik tedavi sonrası idrar kültüründe üreyen mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılıklarına ve klinik yanıtı göre antibiyotik tedavilerine devam edilmiş ya da değiştirilmiştir. Alt üriner sistem enfeksiyonu olan hastalar ya da akut piyelonefrit nedeni ile tedavi başlanan, ancak idrar kültüründe üreme olmayan ya da kontaminasyon ile sonuçlanan hastalar çalışmaya alınmadı.

İdrar kültür örnekleri idrar kontrolü sağlanmış çocuklardan orta akım idrar ile, daha küçük çocuklardan poşet ya da kateter ile alınmıştır. Üretral kateter ile alınan idrar örneğinde 104 CFU/mL'den, orta akım veya idrar torbası ile alınan örneklerde 10⁵ CFU/mL'den fazla üreme olması anlamlı bakteriüri olarak kabul edildi ⁽⁷⁾. Kültür için idrar örnekleri belirli yöntemle 37°C'de EMB/kanlı agar besiyerine ekildi ve 24 saat sonra üreme olup olmadığı kontrol edildi. İdrar kültürlerinde mikroorganizmalar Phoenix 100 BD cihazı ile tanımlandı ve antibiyotik duyarlılığı araştırıldı. Kültür antibiyogramlarındaki mikroorganizma tipleri (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*) ve antibiyotik dirençleri (ampisilin, amoksisilin, trimetoprim/sulfametoksazol, seftriakson, amikasin, gentamisin, aztreonam, cefepim, ceftazidim, imipenem, meropenem, piperasilin/tazo-

baktam) karşılaştırıldı. Mikroorganizmaların genişletilmiş beta laktamaz pozitifliği (ESBL +) dikkate alındı. Hastaların antibiyotik profilaksisi alıp almadıkları kaydedildi.

Hastaların dosyalarından üriner ultrasonografi, Tc-99m Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi (böbrek hasarlanmasını değerlendirmek üzere) ve işeme sistoüretrografi (mesane anatomisi, patolojilerini ve vezikoüreteral reflüyü belirlemek amacı ile) sonuçları kaydedildi.

Veriler SPSS 24.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Gruplar arasındaki yaş farklılıklarını karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise ki-kare analizi ile incelenmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı Fakülte Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (19.06.2019/60116787-020/41899).

BULGULAR

Grup 1; 86 (kız/erkek=54/32) hastadan oluşup, yaş ortalaması $3,52 \pm 0,4$ yıl (1 ay-13 yıl) iken, grup 2; 72 (kız/erkek=47/25) hastadan oluşturuldu, yaş ortalaması $3,78 \pm 0,7$ yıl (1 ay-11 yıl) idi (Tablo 1). Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı. Grup 1'deki hastaların %55,8'i Grup 2'deki hastaların %40,3'ü 1 yaş altı hastalardan oluşmaktaydı.

Üreyen mikroorganizmaların sıklığına bakıldığında grup 1 de %65'i *Escheria Coli* (*E. coli*) iken, %35'i *E. coli* dışı mikroorganizmaları (*Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter faecium*). Grup 2'deki mikroorganizmaların %78'inin *E. coli* olduğu saptandı (Tablo 1). Gruplar arasında üreyen mikroorganizma türleri arasında anlamlı fark yoktu. ESBL pozitifliği önceki 5 yıla göre günümüzde %25'ten %30'a istatistiksel anlamlı olmayan artış şeklinde bir değişim gösterdi.

Her iki grupta piyelonefrit tedavisi için en sık uygulanan antibiyotikler sırasıyla amikasin (Grup 1 %55, Grup 2 %51), seftriakson (Grup 1 %33, Grup 2 %37), gentamisin (Grup 1 %5, Grup 2 %2) olduğu

belirlendi. Meropenem kullanımının yalnızca Grup 2 de (%8) olduğu dikkat çekti. İki grup değerlendirildiğinde; 2. Grupta antibiyotik dirençlerinde ampisilin, sefepim ve seftriaksonda istatistiksel olarak anlamlı, seftazidim ve aztreonamda istatistiksel olmayan bir

Tablo 1. Çocukların demografik özellikleri ve idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizma türleri.

	Grup 1 n:86	Grup 2 n:72	p
Yaş	3,52±0,4	3,78±0,7	0,7
Cinsiyet (K/E)	54/32	47/25	0,7
Klinik Durum			
Profilaktik antibiyotik	66 (%77)	16 (%23)	0,00*
İşeme bozukluğu	24	21	0,7
Üreyen mikroorganizma			
<i>E. coli</i>	56 (%65)	56 (%78)	0,08
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 (%17,4)	9 (%12,5)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (%7)	2 (%2,8)	
<i>Proteus mirabilis</i>			
<i>Enterococ faecium</i>	4 (%4,7)	3 (%4,2)	
	3 (%3,5)	1 (%1,5)	
ESBL +	21 (%25)	21 (%30)	0,5
Görüntülemeler			
VUR	44 (%52)	39 (%55)	0,7
Anormal DMSA bulgusu	67(%77)	57(%79)	0,7

VUR: Vezikoüreteral reflü

DMSA: Tc-99m Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi

*= $p < 0,05$

Tablo 2. Yıllara göre antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotik	Grup 1 (%)	Grup 2 (%)	p
Ampisilin	94	65	0,001*
Sefepim	69	33	0,000*
Seftriakson	60	37	0,02*
Seftazidim	49	35	0,1
Amoksisilin klavulanik asit	36	39	0,7
Aztreonam	35	32	0,7
Trimetoptim sulfametaksazol	35	39	0,6
Piperasilin tazobaktam	20	32	0,2
Gentamisin	25	25	0,9
Meropenem	0	7	°
İmipenem	0	4	°
Amikasin	0	3	°

Grup 1: 2012-2013

Grup 2: 2017-2018

°=Hasta sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel test uygulanamamıştır.

*= $p < 0,05$

düşme gözlemlenirken, amoksisilin klavulanik asit, trimetoprim sulfametaksazol, piperasilin tazobaktam, meropenem ve imipenemde istatistiksel olmayan artışlar saptandı (Tablo 2). Grup 1'deki çocukların %77'si profilaktik antibiyotik kullanırken, bu oran Grup 2'de %23 olup, anlamlı olarak düşüktü ($p=0,00$).

İki grupta vezikoüreteral reflü, anormal DMSA bulgusu, işeme bozukluğu oranı benzer olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Nitrit pozitifliği ile mikroorganizma tipi, antibiyotik direnci arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İdrarda piyüri oranı ile ESBL+liği arasında ters orantı saptandı ($p=0,016$).

Tüm hasta gruplarında profilaksi kullanan hastalarda seftriakson direncinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,003$). Profilaksi alanlarda ESBL pozitif bakteri üreme oranının daha fazla olduğu görüldü. Ancak bu fark anlamlı değildi. Vezikoüreteral reflüsü olanlarda amoksisilin ve ampisilin dirençleri anlamlı yüksekti ($p=0,01$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, aynı merkezde akut piyelonefrit nedeni ile tedavi edilen çocukların idrar kültürlerindeki mikroorganizma türleri ve antibiyotik dirençlerinin günümüz ve beş yıl öncesi sonuçları karşılaştırılmış ve seftriakson direncinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Sefalosporinler idrar yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotikler olmasına rağmen, giderek artan direnç nedeni ile aminoglikozid kullanımının daha ön planda olması ve yıllar içerisinde profilaksi kullanımının azalması seftriakson direncindeki düşüşü açıklamaktadır.

Çalışmamızda, her iki grupta en sık etken beklenildiği gibi *E. coli* olup, sonrasında *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* ve *Enterococ faecalis* diğer üreyen mikroorganizmalardı. Bu sıklık sıralaması idrar yolu enfeksiyonu ile ilgili yapılan diğer çalışmalar ile benzer idi. Ek olarak ikinci grupta ilk gruba göre *E. coli* dışı mikroorganizmalarda istatistiksel olmayan düşüş saptanmıştır. ESBL + mikroorganizmalar son yıllarda gittikçe artan bir sorun olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda da ESBL+

sıklığında bir miktar artış olmakla birlikte, anlamlı bir fark yaratmamıştır. ESBL+mikroorganizmalar özellikle sefalosporinlere direnç geliştiren ve genetik şifresi plazmid üzerinden taşınan enzimlerdir ^(8,9). ESBL+ mikroorganizmalar ve dolayısı ile sefalosporin direncinde risk faktörleri; üriner anomaliler, son 3 ayda hastanede yatış öyküsü, nörojen mesane nedeni ile temiz aralıklı kateterizasyon yapılması, ampirik ve profilaktik tedavide geniş spektrumlu antibiyotikleri kullanma, özellikle 1 yaşından önce profilakside sefalosporin kullanmaktır ^(8,10,11). Farklı ülke merkezlerinden yakın zamanda yapılan çalışmalarda da ESBL+ mikroorganizma oranı %40-46 arasında bulunmuştur ^(12,13). Ülkemizde ESBL+suşlarla ilgili yapılan çalışmalarda, 2001 yılında oran %3,8 olarak bulunmuşken, 2016'da yapılan bir çalışmada bu oran %49,3 olarak saptanmıştır ^(7,11). Bu çalışmalarda, yüksek ESBL+ oranları ile antibiyotik profilaksi kullanımı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyon varlığı ve yüksek dereceli vezikoüreteral reflü ilişkili bulunmuştur. Kliniğimizde ESBL+ liği yıllar içinde artış göstermekle birlikte, ülkemiz ve uluslararası farklı birçok merkeze göre oransal olarak belirgin düşüktür.

Akut piyelonefritli hastalarda risk faktörlerine göre en uygun ampirik tedavinin başlanması piyelonefriti tedavi ederek sonraki kalıcı hasarlarını önleyebilmeli iken, seçimde antibiyotik direnç gelişimi de gözönünde bulundurulmalıdır. Yapılan çalışmalarda da, piyelonefritte ampirik tedavi seçeneği, hastadan hastaya değişmekle birlikte, özellikle son 3 ayda hastanede yatış öyküsü var ise, bilinen vezikoüreteral reflü gibi ürolojik anomali eşlik ediyor ise artan sefalosporin direnci de göz önüne alınarak aminoglikozidlerin tercih edilmesi, ancak ilk piyelonefrit atağı ise yaşı da gözönüne alınarak sefalosporinlerin tercih edilebileceğidir ⁽¹⁴⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, piyelonefritli çocukların tedavisinde %48,6'sına seftriakson, %31,7'sine amikasin tedavisi verilmiştir. Bu çalışmada çocuklarda seftriakson direnci %70 iken, amikasin direnci %18 olarak saptanmıştır ⁽⁷⁾. İtalya'da piyelonefritli çocuklarda yapılan bir çalışmada, intravenöz ampirik antibiyotik seçimi %60 oranında sefalosporinler iken, %39 oranında aminoglikozidlerdi ⁽⁵⁾. Sefalosporin grubu antibiyotikler çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonları yanında, üst solunum yolu enfek-

siyonları, akut otitis media tedavisinde intravenöz, intramuskuler ve oral seçenekleri ve duyarlılıkları ile sık tercih edilen antibiyotiklerdendir ⁽⁴⁾. Ancak son yıllarda yine sık kullanıma ve profilakside de tercih edilmesine bağlı olarak ESBL pozitif bakterilerin üremesine dolayısı ile direncin artmasına neden oldukları gösterilmiştir ^(3,10,11). Kliniğimizde her iki grupta diğer merkezlere göre ampirik tedavide daha düşük oranda seftriakson tedavisi kullanılmış olup, seftriakson direnç oranı da 5 yıl ara ile %60'tan %37'ye gerilemiştir. İdrar yolu enfeksiyonu antibiyotik direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda, aminoglikozid grubu antibiyotiklerin hala en etkin seçeneklerden biri olduğu ve direnç oranının %0-20 arasında düşük olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Çalışmamızda da amikasin direnci 1. Grupta 0 iken, 2. Grupta %2,8 olup, oldukça düşük saptandı. Yapılan bir başka çalışmada, 1 yaş altındaki çocuklarda gentamisin direnci %25 iken, amikasin direnci %2 olarak bulunmuştur ⁽⁴⁾. Çalışmamızda, aminoglikozidler her iki dönemde de sefalosporinlere göre sıkça tercih edilmesine rağmen, direnç oranlarında anlamlı artış görülmemiştir. Bu da halen bu uygulama şeklinin, direnç artışında fark yaratmazken, nispeten kolay direnç geliştiren sefalosporinlerin dirençlilik durumlarının da azalmasını sağlamış olabilir.

Geçmiş çalışmalarda idrar yolu enfeksiyonlarında ampisilin direncinin yüksek (%78-98) olduğu bilinmektedir ^(15,18-20). Çalışmamızda, 1. Grupta ampisilin direnci %94 iken, 5 yıl sonraki yani 2. Grupta ampisilin direnç oranının %64'e gerilediği gösterilmiştir. Bu düşüş son yıllarda idrar yolu enfeksiyonunda ampisilin kullanımının olmamasına bağlanmıştır. Türkiye'de birçok merkezden yapılan çalışmaları toplayarak yıllar arası antibiyotik direncini karşılaştıran bir çalışmada, 2002-2012 yıllarını 2 ayrı dönemde değerlendirildiğinde ampisilin direncinde azalma olduğu saptanmıştır ⁽³⁾. Önceki yıllarda idrar yolu enfeksiyonlarında ampirik olarak kullanılan günümüzde profilakside kullanımına devam edilen trimetoprim sulfametaksazole direncin son yıllarda arttığı bilinmektedir. Bu oran %51-69 arasında bildirilmiştir ^(15,19-21). Bu nedenle özellikle komplike idrar yolu enfeksiyonlarında ampirik tedavide kullanımı önerilmemektedir ⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda, 1. Grupta trimetoprim sulfametaksazol direnci %34 ve 5 yıl sonra bakılan grupta %38 olup,

diğer çalışmalara göre oldukça düşük oranlar saptanmıştır. Kliniğimizde de trimetoprim sulfametaksazol profilaktik antibiyotik tercihlerimizden biri iken, ampirik tedavide kullanılmamaktadır. Literatürdeki çalışmalarda vezikoüreteral reflü gibi ürolojik anomalilerde ampisilin ve trimetoprim sulfametaksazol direncinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ⁽²⁾. Benzer şekilde bu çalışmada da, vezikoüreteral reflülü hastalarda ampisilin direncinde artış saptanmışken, trimetoprim direncinde artış görülmemiştir.

Ürolojik anomalilerin iki grupta benzer olmasına rağmen, 2. Grupta antibiyotik profilaksisinin daha az kullanılmasının seftriakson direncinde düşüşe katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz. Tüm hasta grubunda profilaksi alan çocuklarda almayanlara göre seftriakson direnci anlamlı olarak daha yüksek saptandı (%59 p=0,003). Günümüzde antibiyotik profilaksisi tartışmalı bir konudur. Böbrekte skar riski olan tekrarlayan piyelonefrit atakları geçiren, yüksek dereceli vezikoüreteral reflülü hastalarda antibiyotik profilaksisi dünyada hala önerilmektedir ^(4,6). Ülkemizde vezikoüreteral reflü ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu böbrek skarı ve kronik böbrek hasarının ilk nedenlerinden biri iken, antibiyotik profilaksisi bu hastalarda hala önemini ve yerini korumaktadır. Yine de antibiyotik profilaksisinin seçili olgularda dar spektrumlu uygun seçeneklerle yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Merkezimizde ilk piyelonefrit atağından sonra altta yatan ürolojik anomalisi olmayan çocuklara antibiyotik profilaksisi başlanmamakta, altta yatan ürolojik anomalisi olan çocuklara ise sefalosporinleri içermeyecek şekilde trimetoprim sulfametaksazol gibi düşük spektrumlu antibiyotikler tercih edilmekte ve temiz aralıklı kateterizasyon yapılan nörojen mesaneli hastalarda antibiyotik profilaksisi kullanılmamaktadır. Çalışmamızda, seftriakson direncinin 5 yıl ara ile düşmesinde profilaktik antibiyotik kullanımına sınır getirilmesinin de rolü olduğu düşünülmüştür.

Dünyada özellikle gram negatif bakterilerin antibiyotik direnci geliştirmesi ve akılcı antibiyotik kullanımı ile ilgili önlemler ve çalışmalar gündemdedir. Avrupa'da son yıllarda antibiyotik yönetimi ile ilgili uluslararası projeler ile konuya dikkat çekilmektedir ⁽²²⁾. Akılcı ilaç kullanımında amaç; kolay ulaşılan, maliyeti düşük, doğru ilacın doğru süre ve dozda kullanı-

mıdır. Yalnızca idrar yolu enfeksiyonunda değil diğer enfeksiyonlardaki reçetelerde toplumda antibiyotik direncinde etkilidir. Bununla ilgili dünya sağlık örgütü önderliğinde ülkemizde sağlık bakanlığınca (Türkiye ilaç ve tıbbi cihaz kurumu) akılcı antibiyotik kullanımı ile ilgili eğitimler yapılmakta ve bu isimle kongreler düzenlenmektedir ⁽²³⁾.

Sonuç olarak, çalışmamızın sonuçları ülkemizdeki mikroorganizma direnç oranlarını değerlendiren yakın zamanda yapılmış bir metaanaliz ile ve diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, başta seftriakson olmak üzere birçok antibiyotik direnç oranlarında düşüş sağlanmıştır. Bu farkın piyelonefritli çocuklarda ampirik tedavide seftriakson tedavisinden ziyade aminoglikozidlerin daha sık tercih edilmesine, profilaksi tedavisinin seçili olgularda kısıtlı şekilde verilmesine ve profilakside sefalosporinlerin kullanılmamasına bağlanmıştır. Akılcı ilaç kullanımında amaç, doğru tanı ve bu tanıya göre yan etkisi, maliyeti en düşük doğru ilacı doğru dozda kullanmaktır. Çalışmamızda, 5 yıl ara ile akut piyelonefritli çocuklarda *E. coli* dışı mikroorganizmalarda azalma olması, ESBL pozitif bakterilerde anlamlı artış olmaması sefalosporin, ampisilin, sefepim dirençlerindeki düşüşler akılcı ampirik antibiyotik seçimine dikkat edildiğini göstermektedir. Bu bağlamda akılcı antibiyotik kullanımının idrar yolu enfeksiyonlarında direnç gelişimini de engelleyeceğini düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (60116787-020/41899 / 29.05.2019).

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif kesitsel yapılmış olup dosyalar bilgisayar otomasyon sisteminden taranmış, hastalardan onam formu alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Approval was obtained from the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Pamukkale University Faculty of Medicine (60116787-020 / 41899 / 29.05.2019).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: None.

KAYNAKLAR

1. Temiz RN, Özgürhan G, Hacıhamdioğlu DÖ. Yatırırlarak Tedavi Edilen Çocukluk Çağı Üriner Sistem Enfeksiyonunda Antibiyotik Duyarlılık Profili, Tek Merkez Deneyimi. Çocuk Dergisi 2017;17:114-21.
2. Flor-de-Lima F, Martins T, Teixeira A, Pinto H, Botelho-Moniz E, Caldas-Afonso A. Etiological Agents and Antimicrobial Susceptibility in Hospitalized Children with Acute Pyelonephritis. Acta Med Port. 2015;28:15-20. <https://doi.org/10.20344/amp.5033>
3. Aykan ŞB, Çiftçi İH. Türkiye'de idrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: Bir meta-analiz. Mikrobiyol Bul. 2013;47:603-18. <https://doi.org/10.5578/mb.6383>
4. Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A, Özçakar ZB, Acar B, Güriz H, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2006;28:413-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.009>
5. Ghiro L, Cracco A, Sartor M, Comacchio S, Zacchello G, Dall'Amico R. Retrospective study of children with acute pyelonephritis. Nephron. 2002;90:8-15. <https://doi.org/10.1159/000046308>
6. Excellence NIFC. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Clinical guideline nice org uk/guidance/cg54. 2007.
7. Koçak M, Büyükkaragöz B, Çelebi Tayfur A, Çaltık A, Köksoy AY, Çizmeci Z, et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. Pediatr Int. 2016;58:467-71. <https://doi.org/10.1111/ped.12842>
8. Girişgen İ, Yüksel S, Akbulut EE, Yalçın KK, Şenol H. Temiz aralıklı kateterizasyon yapan nörojen mesaneli hastalar ile normal mesaneli ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan çocukların idrar kültürlerindeki mikroorganizma türleri ve antibiyotik direnç farkları. Pamukkale Tıp Derg. 2019;12:133-40. <https://doi.org/10.31362/patd.472717>
9. Tükenmez-Tigen E, Mülazımoglu L. Toplum Kökenli Enfeksiyonlarda Genişlemiş Spektrumlu [Beta]-Laktamazlar ve Klinik Önemi/Extended-Spectrum [Beta]-Lactamases and Their Clinical Importance in Community-Acquired Infections. Klimik Derg. 2012;25:94-8. <https://doi.org/10.5152/kd.2012.27>
10. Kizilca O, Siraneci R, Yılmaz A, Hatipoğlu N, Oztürk E, Kiyak A, et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. Pediatr Int. 2012;54:858-62. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03709.x>
11. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltın F, Besbas N, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. Pediatr Nephrol. 2010;25:919-25. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1431-3>
12. Albaramki J, Abdelghani T, Dalaeen A, Khair Ahmad F, Alassaf A, Odeh R, et al. Urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria: Risk factors and antibiotic resistance. Pediatr Int 2019. <https://doi.org/10.1111/ped.13911>
13. Shrestha LB, Baral R, Poudel P, Khanal B. Clinical, etiological and antimicrobial susceptibility profile of pediatric urinary tract infections in a tertiary care hospital of Nepal. BMC

- Pediatr. 2019;19:36.
<https://doi.org/10.1186/s12887-019-1410-1>
14. Piñeiro RP, Cilleruelo MO, Ares JÁ, Baquero-Artigao F, Silva JR, Velasco RZ, et al., editors. Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection. *An Pediatr.* 2019;90:400-9.
<https://doi.org/10.1016/j.anpede.2019.02.002>
 15. Gündüz T, Tosun S, Demirel MM, Ertan P. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik direnci: Beş yıllık sonuçlar. *Pamukkale Tıp Derg.* 2008;1:87-90.
 16. Kaya D, Öksüz Ş, Kaya E. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan *E. coli* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *AlBÜ Düzce Tıp Fak Derg.* 2000;1:43-6.
 17. Tosun SY, Demirel MM, Ertan P, Aksu S. Çocuklara ait idrar örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. *T Klin J Pediatr.* 2004;13:59-62.
 18. Vu-Thien H. Antibiotic sensitivity to isolated bacteria in pediatric urinary tract infections. *Arch Pediatr.* 1998;5:266-8.
[https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(98\)80146-2](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(98)80146-2)
 19. Cengiz N, Barlas N, Anarat R, Anarat A. Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonlarında değişen antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. 2. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 26-9.
 20. Sezgin B, Yiğit Ö, Özgürhan G, Aksoy M, Cambaz N, Beycan İ. Çocuklarda idrar Yolu Enfeksiyonlarından sorumlu Mikroorganizmalar ve antibiyotik direnci. 2. Ulusal çocuk hastalıkları kongresi. 26-9.
 21. Tekerekoğlu M, Durmaz B, Sönmez E, Köroğlu M, Şahin K. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç durumu *Infeks Derg.* 1998;12:375-9.
 22. Allerberger F, Frank A, Gareis R. Antibiotic stewardship through the EU project "ABS International". *Wiener Klinische Wochenschrift.* 2008;120:256.
<https://doi.org/10.1007/s00508-008-0966-9>
 23. Aksoy M, Alkan A, İşli F. Sağlık Bakanlığı'nın Akılcı İlaç Kullanımını Yaygınlaştırma Faaliyetleri. *Türkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics.* 2015;3:19-26.