



# İdrar Kültüründen İzole Edilen *Klebsiella pneumoniae*'nin Yıllara Göre Antibiyotik Direnç Değişimi

Antibiotic Resistance Rates of *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Urine Culture: A Five-Year Analysis

Harun Yıldız(İD), Aslı Çelebi Tayfur(İD)

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Ankara, Türkiye

**Makale atfı:** Yıldız H, Çelebi Tayfur A. İdrar kültüründen izole edilen *Klebsiella pneumoniae*'nin yıllara göre antibiyotik direnç değişimi. J Pediatr Inf 2023;17(3):156-161.

## Öz

**Giriş:** Bölgemizdeki çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE) sık rastlanan mikroorganizmalar, bunların antibiyotik duyarlılığı ve direnç paternlerinin saptanması ve bulgularımıza göre bölgemiz için ampirik antibiyotik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** 2015-2020 yılları arasında Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniğinde idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla takip ve tedavi edilen çocuk hastaların, idrar kültür sonuçları ve antibiyogramları retrospektif değerlendirildi. Direnç değişimleri ile hastanın şikayet, semptom ve demografik özellikleri arasındaki ilişkinin SPSS programıyla istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 416 olgu (kız/erkek= 246/170) dahil edildi. Olguların 295 (%70.9)'ünde sistit, 107 (%25.7)'sinde akut piyelonefrit ve 14 (%0.2)'ünde ürosepsis tanısı mevcuttu. Ayrıca olguların 31 (%7.4)'inde tekrarlayan İYE vardı. Hastaların 43 (%10.3)'ünün idrar kültürü antibiyotik duyarlılık testlerinde hiçbir antibiyotiğe direnç bulunmazken, 139 (%33.4) olguda bir tane antibiyotiğe, 169 (%40.6) olguda 2-5 antibiyotiğe ve 65 (%15.6) olguda >5 antibiyotiğe karşı direnç saptandı. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) direncinde, yıllar arasında özellikle 2019 senesinde istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ) ve bu fark ürogenital anomalisi olan ve/veya vezikouretral reflüsü olan hastalarda belirgindi.

**Sonuç:** Başta sefalosporinlere karşı olmak üzere birçok antibiyotik türüne karşı *Klebsiella pneumoniae* yıldan yıla istatistiksel olarak anlamlı direnç geliştirmiştir. VUR gibi ürogenital anomalilerin olması direnç gelişimi için anlamlı bir risk faktörüdür.

**Anahtar Kelimeler:** İdrar yolu enfeksiyonu, *Klebsiella pneumoniae*, antibiyotik direnci

## Abstract

**Objective:** The aim is to determine the frequently encountered microorganisms in urinary tract infections (UTIs) in children in our region, their antibiotic sensitivity and resistance patterns, and based on our findings, to identify empirical antibiotic treatment options for our region.

**Material and Methods:** Urine culture results and antibiotic susceptibility profiles of pediatric patients who were diagnosed and treated for urinary tract infections at Ankara Keçiören Training and Research Hospital Pediatric Clinic between the years 2015 and 2020 were retrospectively evaluated. Statistical analysis using the SPSS program was conducted to determine whether there was a significant relationship between resistance changes and the patient's complaints, symptoms, and demographic characteristics.

**Results:** A total of 416 cases (female/male= 246/170) were included in the study. Among the cases, 295 (70.9%) had cystitis, 107 (25.7%) had acute pyelonephritis, and 14 (0.2%) were diagnosed with urosepsis. Additionally, 31 cases (7.4%) had recurrent urinary tract infections. Among the patients, 43 (10.3%) showed no resistance to any antibiotics in urine culture antibiotic sensitivity tests, while 139 (33.4%) cases had resistance to one antibiotic, 169 (40.6%) cases had resistance to 2-5 antibiotics, and 65 (15.6%) cases had resistance to >5 antibiotics. In extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) resistance, a statistically significant difference was observed especially in the year 2019 ( $p < 0.001$ ), and this difference was prominent in patients with urogenital anomalies and/or vesicoureteral reflux.

**Conclusion:** *Klebsiella pneumoniae* has developed statistically significant resistance over the years, particularly against cephalosporins and many other types of antibiotics. The presence of urogenital anomalies like VUR is a significant risk factor for the development of resistance.

**Keywords:** Urinary tract infection, *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance

## Yazışma Adresi/Correspondence Address

Harun Yıldız

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Pediatri Kliniği,  
Ankara-Türkiye

E-mail: harunyildiz14@gmail.com

Geliş Tarihi: 01.11.2022

Kabul Tarihi: 05.01.2023

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 08.09.2023

## Giriş

İdrar yolu enfeksiyonu semptomatik bir çocukta belirgin bakteriüri ve piyürinin bulunmasıdır (1). İdrar yolu enfeksiyonları çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra ikinci sıklıkta görülürler. Bu enfeksiyonlar bazen semptomatik bazen de asemptomatik olarak karşımıza çıkmaktadır. İYE etkenleri özellikle kolonda bulunan bakterilerdir. *Enterobacteriaceae* bakteri ailesinde yer alan *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* ve *Enterobacter* spp. İYE'lerde en sık izole edilen bakteri türleridir. Günümüzde güncel tedavi yaklaşımında, idrar kültür sonucu beklenmeden ampirik antibiyoterapi başlanmaktadır. Bu da etkin olmayan tedaviye neden olabilmektedir. Hem etkin olmayan ampirik tedaviler, hem de antibiyotiklerin gereksiz veya uygun olmayan doz ve sürede kullanımı, antibiyotik direnç oranlarını artırmakta ve bu da İYE'de ampirik tedavi seçiminde zorluklara neden olmaktadır. Özellikle ateşli İYE geçiren iki yaş altı çocuklarda ilk 48 saat içinde uygun antibiyotik tedavisinin başlanılmaması renal parankim hasarına yol açabilmekte, tekrarlayan akut piyelonefrit enfeksiyonları, hipertansiyon, proteinüri ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Bu nedenle İYE'de ampirik tedavi planlanırken antibiyotik duyarlılık çalışmaları göz önünde bulundurulmalıdır.

Ülkemizde son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni kronik pyelonefritlerdir ve bu geri dönüşü olmayan mortal komplikasyon, etkin tedavinin ne kadar önemli olduğunu gösteren bir parametredir (2,3). Ayrıca bizim çalışmamızda araştırdığımız *K. pneumoniae* plazmid aracılı genler edinerek GSBL üretebilir ve birçok antibiyotiğe karşı direnç kazanabilir. Bu nedenle komplikasyonlara neden olabilmektedir (4).

Hem İYE'lerin ülkemizde sık görülmesi hem de komplikasyonların ciddiyeti, etkin antibiyotik seçimini ve bölgesel antibiyotik direnç çalışmalarını daha da önemli kılmaktadır. Biz de çalışmamızda, bölgemizdeki çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında sık rastlanan mikroorganizmalardan *K. pneumoniae*'nin, yıllara göre antibiyotik direnç değişiminin saptanmasını ve sonuçlar ışığında bölgemiz için ampirik antibiyotik tedavi seçeneklerinin belirlenmesini amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine 2015-2020 yılları arasında İYE semptom ve bulgularıyla başvuran, idrar tetkikinde nitrit pozitifliği, lökositüri ve/veya bakteriüri saptanan ve idrar kültüründe *K. pneumoniae* üreyen 0-18 yaş aralığındaki çocukların demografik özellikleri, semptomları, klinik bulguları, laboratuvar bulguları, üriner sistem görüntüleme sonuçları ve eşlik eden diğer hastalıklar retrospektif olarak tarandı. Steril torba, orta akım veya yakalama metodu ile alınmış idrar kültüründe  $\geq 100.000$  cfu/mL, suprapubik aspirasyon ile alınmış idrar kül-

türünde  $\geq 1$  bakteri, transüretal kateter ile alınmış idrar kültüründe  $\geq 50.000$  cfu/mL koloni üremesi anlamlı kabul edildi (5). İdrar kültüründe iki farklı mikroorganizma üremesi kontaminasyon olarak kabul edilmiştir (6).

Antibiyogram sonuçlarında antibiyotiklere direnç yüzdeleri yıllara göre karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir direnç değişiminin olup olmadığına bakılmıştır. Bununla beraber antibiyotik direncine ek ürolojik anomali varlığının, yaş, cinsiyet gibi özelliklerin etkisine de bakılmıştır.

Hastalardan alınan steril idrar örnekleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 0.01 µL'lik standart öze kullanılarak %5 koyun kanlı agar ve eosin metilen blue (EMB) agar besiyerlerine kantitatif yöntemle ekilerek 37°C'lik etüvde 24-48 saat süreyle inkübe edildi. Gram-negatif olarak değerlendirilen saf koloniler triple sugar iron (TSI), Simmon's citrate agar, üre, indol, hareket besiyerlerine pasajlanarak laktöz ve diğer şekerlerin fermentasyonu, indol üretimi, üre hidrolizi ve sitrat kullanımına göre identifikasyonları yapıldı. Bu yöntemle tanımlanamayan suşların tanımlanması VITEK 2 Compact (bioMérieux, Fransa) cihazıyla üretici firmanın direktifleri doğrultusunda yapıldı. Antibiyotik duyarlılıkları Mueller-Hinton agarda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çalışılarak European Committee on Antimicrobial verilerine uygun olarak değerlendirildi (7).

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programıyla hazırlanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde öncelikle çalışma dahilindeki olguların demografik özellikleri, idrar yolu enfeksiyon tipleri, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu durumları, şikayet ve semptomları, ürolojik hastalıkları, radyolojik görüntüleme sonuçları, BUN, kreatinin ve CRP sonuçları ile antibiyotiklere karşı direnç durumlarına ilişkin dağılımları verilmiştir. Daha sonra, olguların başvuru senelerine, cinsiyetlerine, yaşlarına, klinik ve ürolojik bulgu durumlarına, USG ve voiding sistoüretrografi çekilme durumlarına göre antibiyotiklere karşı direnç göstermelerine ilişkin sonuçlar frekans ve yüzdeleriyle değerlendirilmiş olup Ki-kare, Yates düzeltmesi veya Fisher's exact testi kullanılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Ayrıca GSBL'ye göre cinsiyet, başvuru senesi, ürolojik hastalık ve vezikoureteral reflü (VUR) oranlarına ilişkin sonuçlar frekans ve yüzdeleriyle değerlendirilmiş olup Ki-kare, Yates düzeltmesi veya Fisher's exact testi kullanılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Başvuru yılları açısından, uygulanan antibiyotiklere göre direnç gösterme durumundaki değişimin tespitine ilişkin sonuçlar da frekans ve yüzdeleriyle değerlendirilmiş olup Ki-kare, Yates düzeltmesi veya Fisher's exact testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında,  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 416 olgunun 246 (%59.1)'sı kız, 170 (%40.9)'i erkekti (K/E= 1.44). Olguların 14 (%3.4)'ü yenidoğan döneminde, 30 (%7.2)'u bir yaşından küçük, 196 (%47.1)'sı 1-5 yaş aralığında ve 176 (%42.3)'sı beş yaşından büyüktü. Seksen yedi (%20.9) olgu 2015 yılında, 104 (%25) olgu 2016 yılında, 83 (%20) olgu 2017 yılında, 64 (%15.4) olgu 2018 yılında ve 78 (%18.8) olgu 2019 yılında başvurmuştu. Olguların 295 (%70.9)'ünde sistit, 107 (%25.7)'sinde akut piyelonefrit ve 14 (%0.2)'ünde ürosepsis tanısı mevcuttu. Olguların 31 (%7.4)'inde tekrarlayan İYE hikayesi vardı.

Hastaların ek hastalıkları araştırıldığında, olguların 112'si üriner USG, üçü MR-ürografi tetkikiyle değerlendirilmiş. Kırk üç olguya işeme sistoütrografisi, 28 hastaya statik böbrek sintigrafisi (TcDMSA) uygulanmıştır. Radyolojik görüntüleme bulguları 391 (%94.5) olguda normaldi. Kırk üç (%10.33) olguda VUR saptandı. VUR saptanan olguların 23'ünde I. derece VUR, 13'ünde II. derece VUR, beşinde III. derece VUR ve ikisin-

de IV. derece VUR mevcuttu. Beş olguda (%1.2) renal parankim skarı, beş olguda (%1.2) üriner taş, üç olguda (%0.7) üreteropelvik darlık, üç olguda (%0.7) hidronefroz, üç olguda (%0.7) nefrokalsinozis, üç olguda (%0.7) mesanede divertikül, iki olguda (%0.5) çift toplayıcı sistem, bir (%0.2) olguda multikistik displastik böbrek, bir (%0.2) olguda atnalı böbrek, bir (%0.2) olguda polikistik böbrek, bir (%0.2) olguda renal hipoplazi, bir (%0.2) olguda tek böbrek ve bir (%0.2) olguda nutcracker sendromu bulunmaktaydı.

Hastaların laboratuvar incelemesinde yedi (%1.7) olguda serum kreatinin düzeyinde yükseklik, altı (%1.4) olguda kan üre düzeyinde yükseklik ve 33 (%4.9) olguda serum C-reaktif protein düzeyinde yükseklik saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 416 olgudan 43 (%10.3)'ünün antibiyotik duyarlılık testlerinde hiçbir antibiyotiğe direnç bulunmazken, 139 (%33) olguda bir tane antibiyotiğe, 169 (%40.6) olguda 2-5 antibiyotiğe ve 65 (%15.6) olguda >5 antibiyotiğe karşı direnç saptandı.

**Tablo 1.** 2015-2020 seneleri arasında yıllara göre antibiyotik direnç değişimi

	2015		2016		2017		2018		2019		p
	(+) n/N	(%)	(+) n/N	(%)	(+) n/N	(%)	(+) n/N	(%)	(+) n/N	(%)	
Ampisilin	77/87	%88.5	84/104	%80.8	58/83	%69.9	30/64	%46.9	64/78	%82.1	<0.001
Amikasin	2/79	%2.5	1/96	%1.0	0/83		0/57		0/77		0.384
AKA	21/83	%25.3	29/99	%29.3	14/79	%17.7	9/60	%15.0	18/76	%23.7	0.206
SAM	19/62	%30.6	22/78	%28.2	3/65	%4.6	0/50		2/49	%4.1	<0.001
Gentamisin	15/86	%17.4	6/101	%5.9	2/79	%2.5	0/57		1/70	%1.4	<0.001
İmipenem	0/79		0/96		0/75		0/56		0/67		-
Levofloksasin	0/60		0/77		0/56		0/37		0/52		-
Meropenem	0/84		0/89		0/77		0/59		0/72		-
Nitrofrantoin	25/81	%30.9	38/89	42.7%	19/74	25.7%	6/56	%10.7	19/67	%28.4	0.001
Norfloksasin			3/88	3.4%	0/73		0/56		0/66		0.054
Ofloksasin	5/58	%8.6	3/75	4.0%	2/54	3.7%	0/35		0/50		0.142
PIP	14/63	%22.2	6/79	7.6%	0/65		0/50		0/49		<0.001
PTZ	3/81	%3.7	4/97	4.1%	0/76		0/57		0/68		0.085
Sefazolin	26/86	%30.2	18/102	17.6%	13/79	16.5%	16/59	%27.1	30/75	%40.0	0.003
Sefepim	8/79	%10.1	7/88	8.0%	11/72	15.3%	6/54	%11.1	21/59	%35.6	<0.001
Sefoksitin	9/78	%11.5	9/87	10.3%	11/71	15.5%	7/52	%13.5	22/56	%39.3	<0.001
Sefotaksim	6/80	%7.5	7/88	8.0%	10/71	14.1%	5/52	%9.6	19/56	%33.9	<0.001
Seftazidim	7/64	%10.9	6/81	7.4%	10/66	15.2%	4/50	%8.0	20/48	%41.7	<0.001
Seftriakson	7/83	(%8.4)	7/89	7.9%	9/74	12.2%	4/55	%7.3	19/65	%29.2	<0.001
Sefalotin	9/64	%14.1	8/79	10.1%	10/57	17.5%	8/37	%21.6	20/50	%40.0	<0.001
Sefuroksim	10/65	%15.4	10/80	12.5%	10/58	17.2%	8/37	%21.6	21/49	%42.9	0.002
Siprofloksasin	2/76	2.6%	2/85	2.4%	0/69		0/51		0/63		0.431
TMP/SMX	17/86	%19.8	23/101	22.8%	19/78	24.4%	19/56	%33.9	42/68	%61.8	<0.001

AKA: Amoksisilin klavulanik asit, SAM: Ampisilin sülbaktam, PIP: Piperasilin, PTZ: Piperasilin tazobaktam, TMP/SMX: Trimetoprim-sülfametoksazol.

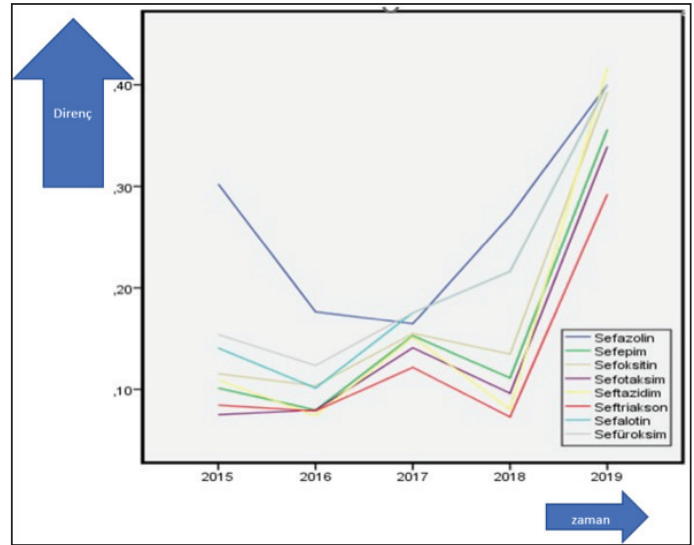
**Tablo 2.** 2015-2020 yılları arasında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif *K. pneumoniae* sayı ve oranları

2015-2020 yılları arasında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz sayı ve oranları		
Yıllar	Pozitif sayı	Pozitif %
2015	11	(%17.7)
2016	12	(%19.4)
2017	11	(%17.7)
2018	7	(%11.3)
2019	21	(%33.9)

Tablo 1'de görüldüğü gibi başvuru yıllarına göre *K. pneumoniae*'nin ampisilin ( $p < 0.001$ ), sulbaktam ampisilin (SAM) ( $p < 0.001$ ), gentamisin ( $p < 0.001$ ), nitrofrantoin ( $p < 0.001$ ), piperasilin (PİP) ( $p < 0.001$ ), sefazolin ( $p < 0.003$ ), sefepim ( $p < 0.001$ ), sefoksitin ( $p < 0.001$ ), sefotaksim ( $p < 0.001$ ), seftazidim ( $p < 0.001$ ), seftriakson ( $p < 0.001$ ), sefalotin ( $p < 0.001$ ), sefüroksim ( $p < 0.002$ ) ve trimetoprim-sulfametaksazol (TMP/SXT) ( $p < 0.001$ ) ilaçlarına karşı direnç geliştirme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Yıllara göre ampisilin, SAM, gentamisin, nitrofrantoin ve PİP'e karşı direnç oranlarında azalma görülürken, sefazolin, sefoksitin, sefalotin, sefüroksim, sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim ve TMP-SXT'ye karşı direnç oranlarında artış gözlemlendi. Amoksisilin klavulanat (AKA), amikasin, levofloksasin, norfloksasin, ofloksasin, siprofloksasin, piperasilin tazobaktam, imipenem ve meropenem karşı yıllara göre direnç oranlarında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 2'de yıllar arasında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) direnç oranlarındaki değişimler görülmektedir. GSBL direncinde özellikle 2019 senesinde istatistiksel olarak anlamlı artış vardı ( $p < 0.001$ ).

GSBL direnci artışından dolayı Tablo 3'te görüldüğü gibi sefalosporinlere özellikle 2019 senesinde belirgin direnç artışı izlendi.

**Tablo 3.** Sefalosporin direncinin yıllara göre değişimi

GSBL ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ancak VUR ( $p < 0.001$ ) ve diğer ürolojik hastalığı ( $p < 0.04$ ) olan olgularda GSBL direnci Tablo 4'te görüldüğü gibi diğer olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizleri sonucunda Tablo 5'te görüldüğü gibi, USG'de anatomik patoloji olması (OR= 4.663, 95% CI= 2.659-8.180,  $p \leq 0.001$ ), ürolojik hastalığın (OR= 2.765, 95% CI= 1.146-6.674,  $p = 0.024$ ), tekrarlayan İYE varlığının (OR= 2.563, 95% CI= 1.120-5.865,  $p = 0.026$ ) ve vezikoüretal reflünün (OR= 12.613, 95% CI= 6.298-25.259,  $p \leq 0.001$ ) GSBL direnci üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. GSBL direnci olma riskini USG'de anatomik patoloji olması 4.663 kat, ürolojik hastalık varlığı 2.765 kat, tekrarlayan İYE durumu 2.563 kat ve vezikoüretal reflü 12.613 kat arttırmaktadır. Yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda  $p < 0.25$  olan faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon enter model uygulanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon

**Tablo 4.** GSBL direnci ile cinsiyet, VUR, ürolojik hastalık ilişkisi

		Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz				p
		Pozitif (n= 62)		Negatif (n= 354)		
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Erkek	23	(%37.1)	147	(%41.5)	0.513
	Kadın	39	(%62.9)	207	(%58.5)	
Ürolojik hastalık	Yok	54	(%87.1)	336	(%94.9)	<b>0.040</b>
	Var	8	(%12.9)	18	(%5.1)	
VUR	Yok	37	(%59.7)	336	(%94.9)	<b>&lt;0.001</b>
	Var	25	(%40.3)	18	(%5.1)	

GSBL: Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz, VUR: Vezikoüretal reflü.



**Tablo 5.** Bilgisayarlı tomografide patolojik bulgu saptanan olgular üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm faktörlere ilişkin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

	Tek değişkenli lojistik regresyon				Çok değişkenli lojistik regresyon			
	Wald	p	OR	%95 GA	Wald	p	OR	%95 GA
Yaş, yıl	3.070	0.080	0.941	(0.880-1.007)	1.584	0.208	0.952	(0.882-1.028)
Cinsiyet (ref: erkek)	0.427	0.513	1.204	(0.690-2.102)	-	-	-	-
USG	28.839	<0.001	4.663	(2.659-8.180)	1.622	0.203	1.716	(0.747-3.942)
Ürolojik hastalık varlığı	5.121	<b>0.024</b>	2.765	(1.146-6.674)	0.327	0.567	0.725	(0.241-2.181)
Tekrarlayan İYE	4.962	<b>0.026</b>	2.563	(1.120-5.865)	1.431	0.232	0.518	(0.176-1.523)
İYE tipi (ref: sistit)	1.723	0.189	2.521	(0.623-10.023)	0.425	0.514	1.717	(0.338-8.713)
VUR	51.169	<b>&lt;0.001</b>	12.613	(6.298-25.259)	23.028	<b>&lt;0.001</b>	11.537	(4.249-31.325)

Istatistiksel olarak anlamlı olan p değerleri koyu yazılmıştır.  
Wald: Test istatistiği, OR: Odds oranı, USG: Ultrasonografi, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, VUR: Veziköüretal reflü.

analizi sonuçlarına göre, kurulan model sonuçlarına göre VUR (OR= 11.537, 95% CI= 4.249-31.325, p< 0.001)'un GSBL direnci üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. GSBL direnci olma riskini VUR varlığı 11.537 kat arttırmaktadır.

### Tartışma

Her coğrafi bölgenin hasta çeşitliliğinde farklılıklar görülebilmektedir ve hastaların tedaviye uyumu, daha önceki antibiyotik seçimleri gibi faktörlere bağlı olarak antibiyotik direnç oranları değişiklik göstermektedir. Bu nedenle antibiyotik direnç oranlarıyla ilgili bölgesel çalışmaların yapılması, direnç gelişiminin önüne geçebilmek için gerekliliktir.

Bu çalışmada nitrofurantoine direnç oranı %25.7 bulundu. Literatürde *K. pneumoniae*'nin nitrofurantoine direnç oranı %10-23 arasında bildirilmiştir (8). İlacın sık reçete edilmesi, düzgün kullanılmaması ve uzun süreli İYE profilaksisi tedavisinde tercih edilmesi bu çalışmada nitrofurantoine olan yüksek direnç oranını açıklamaktadır. İYE profilaksisinde kullanılacak ilacın, sık aralıklarla güncellenen bölgesel antibiyotik direnci çalışma sonuçlarına göre belirlenmesi, hem tedavi etkinliğini arttıracak hem direnç oranlarını düşürecektir.

Ürogenital anomalisi olan hastaların sefalosporinlere (sefepim, sefoksitin, sefuroksim, sefalotin, sefotaksim, seftazidim ve seftriakson) karşı direnç oranları, komplike olmayan İYE'si olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p< 0.04). Yine VUR'u olan hastaların piperasilin, piperasilin/tazobaktam, sefalosporinler ve TMP-SXT'ye direnç oranları, VUR'u olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p< 0.001). Ürogenital anomali ve VUR varlığının İYE riskini artırdığı bilinmektedir (9,10). Çalışmamızda sık İYE geçiren ürogenital anomalisi olan hastalarda ya da VUR hastalarında yüksek sefalosporin direnci gözlemlenmesi ve beraberinde yine tekrarlayan İYE geçiren hastalarda da benzer şekilde daha yüksek sefalosporin direnci gözlemlenmesi yanlış ya da etkin olmayan tedavi yaklaşımlarının, direnç gelişimindeki rolünün önemini vurgulamaktadır. Antibiyotik profilaksisinde bölge-

mizde en sık kullanılan ajanlardan biri olan TMP-SMX'e karşı VUR hastalarında daha fazla direnç gözlenmesi de yine beklenen bir sonuçtu. Bu hastalarla ilgili bölgesel profilaksi etkinliği ile ilgili çalışmaların yapılması, komplikasyonların önlenmesi için gereklidir.

Çalışmamızda sefalosporinlere karşı oluşan direncin 2019 yılında belirgin artış gösterdiği saptandı ve yıllar arasında direnç gelişim oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Hem üst solunum yolu enfeksiyonları için, hem de pnömoniler için sefalosporinler çok sık tercih edilen ajanlardır ve bu da antibiyotik direncini açıklamaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik seçiminde ilk aşamada geniş spektrumlu olan sefalosporinlerin seçilmemesi bu direnç oranlarını düşürebilir. Yine 2019 senesindeki direnç artışı, bir sene gibi kısa bir sürede belirgin direnç artışı olabileceğini göstermektedir. Bu yüzden antibiyotik direnç çalışmalarına sık aralıklarla yer verilmelidir.

Çalışmamızda GSBL (+) *K. pneumoniae* ile enfeksiyon oranında özellikle 2019 senesinde belirgin artış izlendi ve bu da sefalosporinlere istatistiksel olarak anlamlı direnç artışı ile koreleydi. Ülkemizde üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, menenjit gibi bakteriyel enfeksiyon nedeniyle yatırılan çocuklarda parenteral tedavide ilk olarak üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilmektedir (11). Ayaktan izlenen hastalaraysa sefalosporin grubu ilaçlar sıkça reçete edilmektedir (11). Bu yüzden tüm branşların ilk basamakta geniş spektrumlu antibiyotik grubundan kaçınması, antibiyotik çalışmalarının da en azından branş değil hastane çapında yapılması gerekmektedir.

Gereksiz hastane yatışın azaltılması da antibiyotik direncini düşürecek diğer bir unsurdur. Birçok çalışma, oral ya da damar içi tedavinin etkinliğinin benzer olduğunu belirtmektedir. Yatarak ya da ayaktan tedavi alacağını belirleyecek olan kriter hastanın kliniğidir. Hasta oral tedaviye uyumsuzsa, kusuyorsa, komplike İYE ise, dehidrate ya da septik görünümdeyse yatarak IV tedavi alması uygun olacaktır (5). Yine benzer bölgesel

bir çalışmada GBSL pozitifliği oranı %18 bulunmuş, *Klebsiella* kaynaklı İYE için oral gentamisin ve amikasin tedavisi, oral alımı iyi olan çocuklarda ayaktan tedavide uygun seçenek olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada bizim çalışmamıza benzer karbapenem duyarlılığı da %100 olarak saptanmıştır (12). Ancak literatürde artan karbapenemazların etkisiyle karbapenemlerde ciddi direnç gelişebildiği bildirilmiştir (13).

*Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonları aynı zamanda hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli bir etkenidir. *Klebsiella* gibi biofilm oluşturan bakterilerin daha hızlı antibiyotik direnci geliştirdiği literatürde bildirilmiştir (14). Hastane kaynaklı enfeksiyonları önlemek için alınacak tedbirler de *Klebsiella pneumoniae*'ya karşı direnç gelişimini düşürecektir.

Literatürde ayrıca yaban mersininin tekrarlayan İYE profilaksisinde etkinliğinin trimetoprim benzer olduğu ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (5). Antibiyotik dışı ajanlarla profilaksi yapılabilirse özellikle profilakside kullanılan antibiyotiklere karşı direnç düşürebilecek bir diğer alternatiftir. Ancak bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın eksiklikleri; hastanemizde çocuk yoğun bakım ünitesinin olmamasından dolayı, çalışmamızda hastane kaynaklı *Klebsiella* enfeksiyonları olmadığı için direnç oranları olduğundan daha düşük saptanmış olabilir. Çalışmamızda imipenem ve meropenem karşı direnç saptanmaması da hastanemizde çocuk yoğun bakımının olmamasına, çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunun uzun süreli hastanede yatış öyküsünün olmamasına, üretral kateterizasyonun uygulanmamış olmasına bağlandı. Ayrıca ampirik tedavide ilk seçeneğin karbapenemler olmaması da karbapenemlere direnç gelişmesini açıklamasının yanında, sefalosporinlerin de ampirik, gereksiz kullanılmaktan kaçınılması halinde direnç oranlarının düşebileceğini göstermektedir.

## Sonuç

*Klebsiella pneumoniae*'ya karşı yıllar arasında belirgin direnç gelişimi gözlemlenmektedir. GBSL direnç artışı ile beraber özellikle sefalosporin grubu antibiyotiklere olan direnç artışı belirdi. VUR ve ürogenital anomalisi olan hastalarda GBSL direnci daha fazla görüldü. Bölgesel olarak antibiyotik duyarlılık çalışmalarının yapılması ve bu sonuçların periyodik olarak güncellenmesi, çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarının etkin tedavisinde ve ampirik antibiyotik tercihinde yol gösterici olacaktır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2115, Tarih: 12.08.2020).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - AÇT, HY; Tasarım - AÇT, HY; Denetleme - AÇT, HY; Kaynaklar - HY; Veri toplanması ve/veya işlemesi - HY; Analiz ve/veya yorum - HY; Literatür taraması - HY; Yazıyı yazan - HY; Eleştirel inceleme- AÇT, HY.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, et al. Does this child have a urinary tract infection? JAMA 2007;298(24):2895-904. <https://doi.org/10.1001/jama.298.24.2895>
2. 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. <https://doi.org/10.1007/BF00860926>
3. Mir S. Recurrent urinary tract infection in Turkey: Epidemiology and prevalence. In First Annual Aegean Pediatric Nephrology Seminars. 16-17 May 1994.
4. French GL, Shannon KP, Simmons N. Hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to broad-spectrum cephalosporins and beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations by hyperproduction of SHV-5 beta-lactamase. J Clin Microbiol 1996;34(2):358-63. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.2.358-363.1996>
5. Döven SS. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarına güncel yaklaşım. Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 15(Özel Sayı-1) 21. Mersin Pediatri Günleri Bildiri Kitabı, 7-12.
6. Şenel U, Tanrıverdi Hİ. Ürolojik sorunlu pediyatrik hasta grubundaki idrar kültür antibiyogramlarının değerlendirilmesi. Konuralp Medical Journal 2014;6(3):27-30. <https://doi.org/10.18521/ktd.96587>
7. Matuschek E, Brown DF, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. Clin Microbiol Infect 2014;20(4):O255-66. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12373>
8. Li G, Zhao S, Wang S, Sun Y, Zhou Y, Pan X. A 7-year surveillance of the drug resistance in *Klebsiella pneumoniae* from a primary health care center. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2019;18(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0335-8>
9. Kim W, Lee S, Seo JM. Vesicoureteral reflux increases the risk of urinary tract infection prior to corrective surgery in newborn males with anorectal malformation. Pediatr Surg Int 2020;36(12):1495-500. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04761-6>
10. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. Drugs 1997;53(4):583-92. <https://doi.org/10.2165/00003495-199753040-00004>
11. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. Arch Intern Med 2002;162(2):185-90. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.2.185>
12. Celep G, Özçelik HB, Güçkan R. İkinci basamak bir sağlık kuruluşunda mikrobiyoloji laboratuvarı ve pediatri kliniği işbirliği. J Contemp Med 2020;10(1):114-21. <https://doi.org/10.16899/jcm.603548>
13. Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: An increasing threat to public health. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2020;19(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>
14. Caneiras C, Lito L, Melo-Cristino J, Duarte A. Community- and hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections in Portugal: Virulence and antibiotic resistance. Microorganisms 2019;7(5):138. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7050138>