



Çocuklarda Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Bakteriler ile İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Dair Bulgular: Tek Merkez Deneyimi

Insights into Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Bacteria Related Urinary Tract Infections in Children: A Single Center Experience

Burcu Bursal¹(ID), Abdurrahman Avar Özdemir²(ID), Neval Topal²(ID), Rıdvan Bal²(ID), Şule Çelik³(ID)

¹ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Bursal B, Özdemir AA, Topal N, Bal R, Çelik Ş. Çocuklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakteriler ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarına dair bulgular: Tek merkez deneyimi. J Pediatr Inf 2025;19(1):13-23.

Öz

Giriş: İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), birinci basamak sağlık hizmetlerinde sıklıkla görülen yaygın bakteriyel hastalıklardır. İdrar yolu enfeksiyonu şüphesi olan çocukların yönetiminde hakim yaklaşım, kültür ve duyarlılık testlerinin sonuçlarını beklemeksizin antibiyotik tedavisi uygulamaktır. Bu çalışmada, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten bakterilerin neden olduğu İYE geçiren çocuklarda antibiyotik direnci ile ilişkili risk değişkenlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, Haziran 2021 ile Mart 2024 tarihleri arasında toplum kaynaklı İYE tanısı almış 162 çocuk hastadan oluşan bir kohort, retrospektif olarak analiz edilmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakteriler 92 hastada etken mikroorganizma iken, GSBL üretmeyen bakteriler 70 vakada etken mikroorganizma olmuştur. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve ilk başvuru açısından kayda değer bir farklılık bulunmamıştır.

Bulgular: *Escherichia coli*, vakaların %86.4'ünü oluşturarak en yaygın neden olmuştur ve bu vakaların %41.4'üne GSBL üreten suşlar neden olmuştur. *Klebsiella* türlerinin %53.2'sinin GSBL ürettiği tespit edilmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilerin antibiyotik direnç oranları trimetoprim/sülfametoksazol için %43.5, nitrofurantoin için %5.6, kinolonlar için %55.4 ve aminoglikozidler için %12.3'tür. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretmeyen bakteriler için direnç oranları trimetoprim/sülfametoksazol için %31.9, nitrofurantoin için %3, kinolonlar için %17.4 ve aminoglikozidler için %9.7'dir. İdrarda kan görül-

Abstract

Objective: Urinary tract infections (UTIs) are prevalent bacterial diseases frequently observed in primary care settings. The prevailing approach in managing children with suspected UTI is to administer an antibiotic treatment without delay, pending the findings of culture and sensitivity tests. This study aimed to examine the risk variables associated with antibiotic resistance in children who have UTIs caused by bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamase (ESBL).

Material and Methods: This study retrospectively analyzed a cohort of 162 pediatric patients who were diagnosed with community-acquired UTIs over the period from June 2021 to March 2024. ESBL-producing bacteria were the causative microorganisms in 92 patients, while non-ESBL-producing bacteria were the causative microorganisms in 70 cases. There were no notable disparities between the two groups in terms of age, gender, and first presentation.

Results: *Escherichia coli* was the most common cause of the cases, accounting for 86.4% of them, with 41.4% of those instances being caused by ESBL-producing strains. Out of the *Klebsiella* species, 53.2% were found to produce ESBL. Antibiotic resistance rates of ESBL-producing bacteria were 43.5% for trimethoprim/sulfamethoxazole, 5.6% for nitrofurantoin, 55.4% for quinolones, and 12.3% for aminoglycosides. Resistance rates for non-ESBL-producing bacteria were 31.9% for trimethoprim/sulfamethoxazole, 3% for nitrofurantoin, 17.4% for quinolones, and 9.7% for aminoglycosides. Blood in the urine, high white blood cell

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Burcu Bursal

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
İstanbul, Türkiye

E-mail: burcubursal@hotmail.com

Geliş Tarihi: 05.08.2024 Kabul Tarihi: 14.10.2024

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 12.03.2025

Bu eser CC BY-NC Atıf-GayriTicari Türev Eser Yaratma 4.0 Uluslararası Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.

*Telif Hakkı 2025 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği. Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

mesi, yüksek beyaz kan hücresi sayısı ve yüksek prokalsitonin ve C-reaktif protein seviyeleri GSBL üreten bakterileri için önemli risk faktörleridir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilerin bulunduğu vakaların %40'ında nihai tedavi olarak amikasin kullanılmıştır.

Sonuç: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakteriler için risk faktörlerinin belirlenmesi, İYE'ler için yeni yönetim stratejilerinin geliştirilmesi açısından çok önemlidir. Altta yatan risk faktörleri olan hastalarda, tedaviyi spesifik patojene hedeflemek ve nüksü önlemek önemlidir. Etkili tedaviyi sağlamak ve dirençli bakteri suşları üretme olasılığını azaltmak için, ampirik antibiyotik seçimi yerel direnç modellerine dayanmalıdır. Günde bir kez kullanılan amikasin, kültür duyarlılığı sonuçları bilinmeden önce ilk tedavi olarak faydalı olabilir ve hastaneye yatırılan hastaların tedavisine yardımcı olur. Ayrıca, bu konuda ileriye dönük gözlemsel çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal direnç, GSBL üreten bakteriler, risk faktörleri

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocuklarda yaygın ve önemli bir klinik sorundur. Üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra çocuklarda en sık görülen ikinci hastalık kategorisidir (1). Çocukluk çağındaki İYE'ler, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu komplikasyonlar, İYE'ler erken bebeklik döneminde derhal teşhis ve tedavi edilmediğinde çıkan ve devam eden böbrek hasarı nedeniyle ortaya çıkar (2). Çocuklar, yaşlarına ve cinsiyetlerine bağlı olarak farklı insidans oranlarında olmak üzere sıklıkla İYE geçirmektedir. Kız çocukları, bakteriyel yükselişi kolaylaştıran daha kısa üretral uzunlukları nedeniyle daha hassastır (3). Bir yaştan altındaki sünnetsiz erkek çocuklarda da risk biraz daha yüksektir (4). Pedyatrik İYE'lerin yaklaşık %80'i birincil patojen bakteri olan *Escherichia coli* ile ilişkilendirilmektedir (5). İdrar yolu enfeksiyon tedavisinde, sefalosporinler tipik olarak hem oral hem de enjekte edilebilir ilaçlar için ilk seçenek olarak önerilmektedir (6). Toplum kaynaklı İYE'ler yıllar içinde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direnç geliştirmektedir. *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae* gibi çeşitli gram-negatif bakteri türleri genellikle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimleri üretmektedir. Bu enzimler bakterileri üçüncü ve dördüncü nesil sefalosporinler ve monobaktamlar dahil olmak üzere beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençli hale getirir. Hem toplum hem de hastane ortamlarında edinilen GSBL üreten *Enterobacteriaceae* türleri küresel olarak yaygındır (7). 2020'den sonra yapılan son araştırmalar, dünya çapında GSBL üreten bakterilerin prevalansında önemli bir artış olduğunu göstermektedir. Özellikle *Enterobacteriaceae* ailesinden *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae*, GSBL üretim oranlarında önemli artışlar göstermiştir. Avrupa'da Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı 2023 çalışması, GSBL üreten *E. coli* prevalansının %50'ye ulaşabileceğini, *K. pneumoniae*'nin ise Türkiye'de %70'e ulaşabileceğini göstermekte ve bölgedeki önemli antimikrobiyal direnç yükünü vurgulamaktadır (8).

Standart ampirik antibiyotik rejimlerinin etkinliği, GSBL üreten suşlara karşı sıklıkla azalmakta ve tedavi başarısızlığına

counts, and elevated procalcitonin and C-reactive protein levels were all significant risk factors for ESBL-producing bacteria. Amikacin was used as the final treatment in 40% of the cases with ESBL-producing bacteria.

Conclusion: Identifying the risk factors for ESBL-producing bacteria is crucial for developing new management strategies for UTIs. In patients with underlying risk factors, it is important to target the treatment to the specific pathogen and prevent recurrence. To ensure effective treatment and lower the likelihood of generating resistant bacterial strains, empirical antibiotic selection should be based on local resistance patterns. Amikacin used once a day can be beneficial as a first treatment before the results of culture susceptibility are known, and it helps with the treatment of patients who are hospitalized. Additionally, we believe that prospective observational studies are needed on this topic.

Keywords: Antimicrobial resistance, ESBL-producing bacteria, risk factors

yol açmaktadır. Bu nedenle, antibiyotik tedavisi kültür ve duyarlılık bulgularına göre kademeli olarak ayarlanmalıdır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilerin neden olduğu İYE'lerin, GSBL üretmeyen bakterilerin neden olduğu İYE'lere kıyasla sepsis, böbrek skarı ve uzun hastane yatışları gibi ciddi sonuçlara yol açma olasılığı daha yüksektir. Bu çalışmanın amacı, GSBL üreten bakterilerin neden olduğu toplum kökenli İYE tanısı alan çocuk hastalarda risk faktörlerini ve antibiyotik direncini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif analizde, pedyatrik enfeksiyon hastalıkları bölümünün yataklı servislerinde İYE nedeniyle yatan çocukların elektronik tıbbi kayıtları incelenmiştir. Çalışma, Haziran 2021 ile Mart 2024 tarihleri arasında hastaneye kabul edilen toplum kaynaklı İYE'li bireyleri kapsamaktadır. Katılımcıların yaşları 1 ay ile 18 yıl arasında değişmektedir. Tıbbi kayıt veri tabanından toplanan veriler demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), geçmiş tıbbi öyküsü (İYE atakları, hastaneye yatışlar), önceki antibiyotik kullanımı (profilaksi ve yatıştan sonraki 1 ay içinde), tanısal testleri [kan kültürü, tam kan sayımı, idrar tahlili, C-reaktif protein (CRP), abdominal ultrason, işeme sistoüretrogramı (VCUG) gibi laboratuvar sonuçları] ve ilk ve kesin antimikrobiyal tedaviyi ve tedavi süresini kapsamaktadır.

Araştırma özellikle *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının neden olduğu İYE'leri hedef almıştır. Veriler toplandıktan sonra hastalar iki gruba ayrılmıştır: Kültür duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre hastalar GSBL üreten ve üretmeyen olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Daha sonra, GSBL üreten bakterilerin neden olduğu İYE'lerle bağlantılı potansiyel risk değişkenlerini belirlemek için bir karşılaştırma çalışması yapılmıştır.

Lökositöz, yaşa göre normal değeri aşan lökosit sayısı ile karakterize edilirken pozitif CRP 5 mg/L'den yüksek bir seviye olarak tanımlanır (9).

Kültür için idrar örnekleri, hastanın yaşına ve tuvalet eğitimi seviyesine bağlı olarak ya temiz yakalama orta akım işlemesi ya da mesane kateterizasyonu yoluyla toplanmıştır. İdrar yolu

enfeksiyon tanısı mikrobiyolojik kriterlere göre doğrulanmıştır. Kateterize numunesi olan hastalarda mililitre başına $\geq 5 \times 10^4$ CFU/mL çoğalması varsa şiddetli bakteriüri tanısı konmuştur. Ancak, temiz yakalanmış orta akım numunelerinde, en az 1×10^5 CFU/mL konsantrasyonda tek bir üropatojenin varlığı İYE'nin doğrulanması olarak kabul edilir. 38°C veya daha yüksek ateş ile karakterize edilen febril İYE şüphesi olan bireylerde, kateterize veya temiz yakalama numuneleri kullanılarak belirlenen belirli eşik değerlerde tek bir üropatojenin varlığının tanısallı olduğu düşünülmüştür.

İdrar örnekleri mikrobiyolojik inceleme için %5 kanlı agar ve eozin-metilen mavisi agar içeren kültür plakalarına yerleştirilmiştir. Bir gece boyunca 35°C sıcaklıkta inkübe edildikten sonra bakteri üremesi değerlendirilmiştir. Üropatojenlerin varlığının anlamlı olup olmadığını belirlemek için mililitre başına $\geq 5 \times 10^4$ CFU/mL eşiği kullanılmıştır.

Bakterilerin tanımlanması için klasik mikrobiyolojik teknikler ve matriks destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi kullanılmıştır. Matriks destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi, bakteriyel proteinleri iyonize etmek için lazer enerjisi kullanan ve kütle-yük oranlarını analiz ederek hızlı ve kesin tanımlamaya olanak tanıyan gelişmiş bir yöntemdir. Bu teknik, benzersiz protein parmak izlerine dayalı olarak çok çeşitli bakteri türlerinin tanımlanmasındaki etkinliği ve doğruluğu nedeniyle klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında bir standart haline gelmiştir (10).

Antibiyotik duyarlılık testi ve GSBL tespiti, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi tarafından belirlenen standartlara uygun olarak VITEK® 2 otomatik sistemi (Biomérieux) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. VITEK® 2 sistemi, çeşitli antibiyotiklere karşı bakteriyel büyüme tepkilerini ölçerek duyarlılık sonuçlarının yorumlanmasını otomatik hale getirir ve klinik tedavi kararları için güvenilir veriler sağlar. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi kılavuzları, testin laboratuvarlar arasında standardize edilmesini sağlayarak sonuçların karşılaştırılabilirliğini ve doğruluğunu artırır (11).

Verilerin tanımlanmasında kullanılan istatistikler arasında ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve oran değerleri yer almaktadır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Mann-Whitney U testi, normal dağılmayan bağımsız nicel verileri analiz etmek için kullanılmıştır. Nitel-bağımsız verilerin analizi için ki-kare testi kullanılmış ve ki-kare testi için gereklilikler karşılanmadığında Fisher'ın kesin testi kullanılmıştır. Etki derecesi hem tek değişkenli hem de çok değişkenli lojistik regresyon kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz SPSS 28.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışma etik standartlara uygun olarak yürütülmüş ve başlamadan önce yerel etik kurulundan (2024.04.79) onay

alınmıştır.

Bulgular

Ateş şikayetiyle hastaneye başvuran ve idrar kültürlerinin pozitif sonuç alınan çocuk hastalara odaklanan üç yıllık bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Çalışma kohortu, iki gruba ayrılan 162 kişiden oluşmuştur: GSBL üreten bakterilere sahip 92 hasta ve GSBL üretmeyen bakterilere sahip 70 hasta. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz grubunun ortanca yaşı 11 ay (çeyrekler arası aralık 36.1 ± 44.8) iken, GSBL üretmeyen grubun ortanca yaşı 5.5 ay (çeyrekler arası aralık 26.6 ± 34.8) idi. Sayısal bir fark vardı; ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ($p = 0.131$). Tüm hasta popülasyonunun 71 (%43.2)'i erkekti. Bunların 40 (%43.5)'i GSBL grubuna, 31 (%44.3)'i ise GSBL olmayan gruba aitti.

E. coli bakterisi, tüm hastaların %86.4'ünde mevcut olan İYE'lerin en yaygın nedeni olarak gösterilirken, *Klebsiella* spp. kalan %13.6'dan sorumlu olmuştur. *E. coli* hem GSBL üreten bakteri grubunda ($n = 79$) hem de GSBL üretmeyen bakteri grubunda ($n = 61$) en sık tanımlanan patojen olmuştur. Tablo 1'de GSBL üreten ve üretmeyen grupların klinik ve demografik özelliklerinin kapsamlı bir karşılaştırması gösterilmektedir.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten ve üretmeyen gruplar arasında cinsiyet, ortalama yaş, risk faktörleri, başvuru semptomları ve başvuru öncesinde antibiyotik kullanımı açısından kayda değer bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 1). İdrar tahlili sonuç örneklerinde %27.2'sinde nitrit, %52.5'inde idrarda bakteri ve %93.2'sinde idrarda beyaz kan hücresi (WBC) olduğunu göstermiştir. İdrardaki lökosit sayısı GSBL grubunda GSBL olmayan gruba kıyasla önemli ölçüde yüksekti ($p < 0.05$). Lökosit esteraz pozitifliği, nitrit pozitifliği, eritrosit sayısı, idrarda bakteri varlığı, idrar dansitesi, idrar pH'ı ve proteinüri açısından gruplar arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz grubunda, GSBL olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede daha fazla renal ult-rason anormallliği prevalansı vardı ($p < 0.05$) (Tablo 2). Ayrıca, GSBL grubunda seftazidim, gentamisin, sefuroksim, piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanik asit, seftriakson, sefepim, amikasin, sefoksitin ve sefotaksim alan hastaların oranı GSBL olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz izolatlarının %90'ında seftriakson direnci görülmüş ve bunların tümü sefuroksim, seftazidim, sefotaksim ve ampisiline karşı tutarlı direnç sergilemiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz olmayan izolatlar, ampisilin (direnç oranı %70.1) ve sefuroksim (direnç oranı %66.7) haricinde, test edilen antimikrobiyallerin çoğuna karşı daha yüksek duyarlılık sergilemiştir. Tablo 3'te her iki grupta da spesifik antibiyotiklere karşı direnç sıklığının kapsamlı bir dökümünü göstermektedir.

Tablo 1. GSBL üreten ve üretmeyen gruplar arasında demografik özelliklerin, altta yatan risk faktörlerinin ve başlangıç semptomlarının dağılımı

		GSBL (-)		GSBL (+)		p	
		Ort. ± SS/n-%	Ortanca	Ort. ± SS/n-%	Ortanca		
Yaş (ay)		26.6 ± 34.8	5.5	36.1 ± 44.8	11.0	0.131	m
Cinsiyet	Erkek	31	%44.3	40	%43.5	0.918	X ²
	Kız	39	%55.7	52	%56.5		
Altta yatan risk faktörleri	(-)	62	%88.6	78	%84.8	0.486	X ²
	(+)	8	%11.4	14	%15.2		
Sünnet	(-)	26	%100.0	33	%91.7	0.258	X ²
	(+)	0	%0.0	3	%8.3		
Başlangıçtaki Semptomlar							
Ateş		68	%97.1	89	%96.7	0.883	X ²
Kusma		43	%61.4	56	%60.9	0.942	X ²
Dizüri		13	%18.6	23	%25.0	0.330	X ²
İshal		4	%5.7	11	%12.0	0.175	X ²
İdrarda kan		1	%1.4	15	%16.3	0.002	X ²
İdrar tutamama		2	%2.9	7	%7.6	0.191	X ²
Sık idrara çıkma		14	%20.0	29	%31.5	0.100	X ²
İştah kaybı		31	%44.3	46	%50.0	0.471	X ²
Karın ağrısı		16	%22.9	25	%27.2	0.531	X ²
Antibiyotik kullanımı	(-)	64	%91.4	76	%82.6	0.105	X ²
Hastaneye yatış öncesi	(+)	6	%8.6	16	%17.4		
m Mann-Whitney U testi, x ² ki-kare testi (Fischer testi). GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma.							

^m Mann-Whitney U testi, ^{x2} ki-kare testi (Fischer testi).

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma.

Nitrofurantoin, %5.6'lık direnç oranıyla GSBL üreten bakterilere karşı en yüksek etkinliği göstermiştir. Bunu meropenem (%6.1), ertapenem (%11.5) ve amikasin (%12.3) izlemiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten grup içinde direnç oranları trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SMX) (%43.5) ve kinolonlar (%55.4) için oldukça yüksektir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretmeyen grupta direnç oranları TMP-SMX için %31.9, nitrofurantoin için %3, kinolonlar için %17.4 ve aminoglikozidler için %0'dır. Ampirik tedaviye dayalı olarak en sık önerilen antibiyotikler seftriakson (%87), sefotaksim (%62), piperasilin-tazobaktam (%10) ve meropenem (%3) olmuştur.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz hastalarında tedavi antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına göre ayarlanırken, diğer hastalar başlangıçtaki antimikrobiyallerine devam etmiştir (Tablo 4). Bakteriyemisi olan üç hasta dışında tüm hastaların ateşi antibiyotik değiştirilmeden önce bile 48 saat içinde düşmüştür.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz grubunun WBC sayımı, nötrofil, prokalsitonin ve CRP düzeyleri GSBL olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p< 0.05). Genişlemiş

spektrumlu beta-laktamaz grubunun hastanede kalış süresi diğer gruba kıyasla önemli ölçüde daha uzundu (p< 0.05). Gruplar arasında nüks oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p> 0.05) (Tablo 4). Tek değişkenli model, GSBL olan ve olmayan hastaları ayırt etmek için hematüri varlığı, WBC sayısı, nötrofil sayısı, prokalsitonin düzeyleri ve CRP düzeyleri dahil olmak üzere birkaç önemli değişken tanımlamıştır (p< 0.05). İdrardaki lökosit sayısı bu modelde anlamlı bir öngörü değerine sahip değildi (p> 0.05). Çok değişkenli modelde, idrarda kan görülmesi önemli bir belirleyici olarak bulunurken CRP değeri önemli bulunmamıştır (p< 0.05) (Tablo 5).

Tartışma

İdrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik direnci dünya çapında giderek yaygınlaşmakta ve ciddi halk sağlığı sorunlarına yol açmaktadır. Çocukların İYE'lerinde antibiyotik direncinin artan prevalansı özellikle endişe vericidir ve GSBL'nin önde gelen bir üreticisi olan *E. coli* buna öncülük etmektedir. Ateşin eşlik ettiği İYE'ler yaygın olarak üçüncü nesil sefalosporinlerle tedavi edilmektedir. Bununla birlikte, GSBL üreten *E. coli* bakterilerinin bunlara karşı direnç geliştirmesi nedeniyle etkinlikleri azalmıştır. Türkiye'de çocuklar arasında toplumda edinilen İYE'lerden elde edilen bakterilerde antibiyotik direnci

Tablo 2. GSBL üreten ve üretmeyen gruplar arasında laboratuvar bulgularının ve patojenlerin dağılımı

		GSBL (-)				GSBL (+)				p	
		Ort. ± SS/n-%		Ortanca	Ort. ± SS/n-%		Ortanca				
İdrarda lökosit sayısı		202.8	±	449.6	54.0	285.5	±	388.2	120.5	0.007	m
Lökosit	(-)	6		%8.6		5		%5.4		0.432	X ²
Esteraz	(+)	64		%91.4		87		%94.6			
Nitrit	(-)	51		%72.9		67		%72.8		0.996	X ²
	(+)	19		%27.1		25		%27.2			
İdrarda eritrosit sayısı		26.0	±	61.9	9.5	31.6	±	56.4	14.0	0.240	m
Bakteri	(-)	36		%51.4		41		%44.6		0.386	X ²
	(+)	34		%48.6		51		%55.4			
İdrar dansitesi		1014.1	±	7.6	1013.5	1014.3	±	7.8	1014.0	0.953	m
İdrar pH		6.4	±	0.5	6.5	6.5	±	0.4	6.5	0.556	m
İdrarda protein	(-)	57		%81.4		75		%81.5		0.988	X ²
	(+)	13		%18.6		17		%18.5			
İdrarda Patojen											
Escherichia coli		61		%87.1		79		%85.9		0.815	X ²
Klebsiella spp.		9		%12.9		13		%14.1			
Kan kültürü	(-)	68		%97.1		87		%94.6		0.424	X ²
	(+)	2		%2.9		5		%5.4			
Lomber ponksiyon	(-)	68		%97.1		90		%97.8		1.000	X ²
	(+)	2		%2.9		2		%2.2			
RUSG	Normal	53		%75.7		47		%51.1		0.001	X ²
	Abnormal	17		%24.3		45		%48.9			
m Mann-Whitney U testi, x² ki-kare testi (Fischer testi). GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, RUSG: Renal ultrasonografi.											

^m Mann-Whitney U testi, ^{x2} ki-kare testi (Fischer testi).

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, RUSG: Renal ultrasonografi.

prevalansını inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (12-14). Bu çalışmada özellikle toplum kökenli çocuk İYE'lerinde en yaygın bakteriler olan *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin GSBL üreten ve üretmeyen gruplarının neden olduğu direnç ve semptomlar incelenmiştir.

Çalışmamızda lojistik regresyon analizi kullanılarak belirlenen risk faktörü hematüri, yüksek WBC sayısı, artmış nötrofil sayısı, yüksek prokalsitonin seviyeleri ve yüksek CRP seviyeleriydi. Çok sayıda çalışma, hematüri olarak bilinen idrarda kan görülmesinin GSBL-pozitif enfeksiyonların önemli bir göstergesi olduğunu defalarca göstermiştir. Bu belirti genellikle GSBL üreten patojenler gibi yüksek dirençli bakteri suşlarıyla ilişkilidir. Altta yatan patofizyoloji ve enfeksiyonun ciddiyeti hakkında fikir verebilir. Hernández ve arkadaşları idrarda kan varlığının GSBL üreten *E. coli* bakteriyemisinin güçlü bir göstergesi olduğunu bulmuştur (15). Hematürisi olan hastaların, idrarında kan olmayan kişilere kıyasla GSBL enfeksiyonlarına yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Çok değişkenli bir analiz yapıldıktan sonra bile bu sonuçlar anlamlı kalmaya devam etmiş ve GSBL pozitifliği ile güçlü bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Edding ve arkadaşları tarafından

yürütülen bir çalışma, hematüri ile GSBL enfeksiyonları arasında bir bağlantı kurmuştur (16). Araştırmaları, hematürinin diğer klinik göstergelerle birlikte dahil edilmesinin, GSBL-pozitif enfeksiyonlu hastaların belirlenmesinde tahmin modellerinin doğruluğunu büyük ölçüde arttırabileceğini göstermektedir.

Enfeksiyon ve enflamasyonun yaygın bir göstergesi olan yüksek WBC sayısı, vücudun bakteriyel istilaya karşı bağışıklık tepkisini ortaya koyar. Yüksek WBC sayıları GSBL enfeksiyonları bağlamında yaygın olarak bulunmuştur ve önemli öngörücüler olduğu düşünülmektedir. Edding ve arkadaşları, GSBL-pozitif İYE tahmini için bir risk skoru oluşturmak üzere kullanılan klinik özelliklerden birinin yüksek WBC sayısı olduğunu göstermiştir (16). Çalışmaya göre, daha yüksek WBC sayısına sahip olanların GSBL üreten bakteriyel enfeksiyon geçirme olasılığı daha yüksektir ve bu da ciddi bir enfeksiyona karşı güçlü bir bağışıklık yanıtı olduğunu düşündürmektedir. Goodman ve arkadaşları, GSBL bakteriyemisinin nasıl tahmin edileceğini bulmak için risk skorlarını ve karar ağaçlarını incelemiş ve daha yüksek WBC sayısının her ikisinde de güçlü bir belirleyici olduğunu bulmuştur (17). Risk skoru çeşitli klinik göstergeler içermekteydi ve WBC sayısı modelin tahmin kabiliyetini etkileyen

Tablo 3. Her iki grupta da seçilmiş antibiyotiklere karşı direnç sıklığı

		GSBL (-)		GSBL (+)		p	
		n	%	n	%		
Seftazidim	Dirençli	0	%0.0	81	%100.0	0.000	X ²
	Duyarlı	33	%100.0	0	%0.0		
Gentamisin	Dirençli	1	%1.5	17	%18.7	0.001	X ²
	Duyarlı	65	%98.5	74	%81.3		
TMP/SMX	Dirençli	22	%31.9	40	%43.5	0.135	X ²
	Duyarlı	47	%68.1	52	%56.5		
Sefiksim	Dirençli	1	%2.9	89	%100.0	0.000	X ²
	Duyarlı	34	%97.1	0	%0.0		
Ertapenem	Dirençli	0	%0.0	9	%11.5	0.197	X ²
	Duyarlı	20	%100.0	69	%88.5		
Piperasilin tazobaktam	Dirençli	6	%13.6	35	%39.8	0.002	X ²
	Duyarlı	38	%86.4	53	%60.2		
Amoksisilin ve klavunat	Dirençli	19	%34.5	70	%78.7	0.000	X ²
	Duyarlı	36	%65.5	19	%21.3		
Seftriakson	Dirençli	1	%1.5	83	%90.2	0.000	X ²
	Duyarlı	65	%98.5	9	%9.8		
Sefuroksim aksetil	Dirençli	5	%7.4	87	%100.0	0.000	X ²
	Duyarlı	63	%92.6	0	%0.0		
Sefuroksim	Dirençli	30	%66.7	89	%100.0	0.000	X ²
	Duyarlı	15	%33.3	0	%0.0		
Ampisilin	Dirençli	47	%70.1	92	%100.0	0.000	X ²
	Duyarlı	20	%29.9	0	%0.0		
Nitrofuantoin	Dirençli	2	%3.0	5	%5.6	0.452	X ²
	Duyarlı	64	%97.0	85	%94.4		
Siprofloksasin	Dirençli	8	%17.4	41	%55.4	0.000	X ²
	Duyarlı	38	%82.6	33	%44.6		
Fosfomisin	Dirençli	1	%10.0	0	%0.0	0.400	X ²
	Duyarlı	9	%90.0	15	%100.0		
Sefepim	Dirençli	1	%12.5	36	%80.0	0.000	X ²
	Duyarlı	7	%87.5	9	%20.0		
Amikasin	Dirençli	0	%0.0	9	%12.3	0.028	X ²
	Duyarlı	36	%100.0	64	%87.7		
Sefoksitin	Dirençli	1	%2.4	36	%54.5	0.000	X ²
	Duyarlı	40	%97.6	30	%45.5		
Meropenem	Dirençli	0	%0.0	2	%6.1	1.000	X ²
	Duyarlı	3	%100.0	31	%93.9		
Sefotaksim	Dirençli	0	%0.0	15	%100.0	0.000	X ²
	Duyarlı	28	%100.0	0	%0.0		

^m Mann-Whitney U testi, ^{x2} ki-kare testi (Fischer testi).

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, TMP/SMX: Trimetoprim/sulfametoksazol.

Tablo 4. İlk ve son tedavi ve laboratuvar bulguları

		GSBL (-)			GSBL (+)				
		Ort. ± SS/n-%		Ortanca	Ort. ± SS/n-%		Ortanca	p	
İlk tedavi	Meropenem	0	%0.0		3	%3.3		0.259	X ²
	Sefagen	36	%51.4		26	%28.3		0.003	X ²
	Seftriakson	33	%47.1		54	%58.7		0.144	X ²
	Piperasilin-Tazobektam	1	%1.4		9	%9.8		0.029	X ²
Son tedavi	Amikasin	2	%2.9		43	%46.7		0.000	X ²
	Ertapenem	0	%0.0		3	%3.3		0.259	X ²
	Gentamisin	1	%1.4		8	%8.7		0.045	X ²
	Meropenem	0	%0.0		8	%8.7		0.011	X ²
	Sefagen	35	%50.0		2	%2.2		0.000	X ²
	Seftrikason	30	%42.9		5	%5.4		0.000	X ²
	Piperasilin-Tazobektam	2	%2.9		23	%25.0		0.000	X ²
Hemogram WBC		12942.6	± 5698.9	11900.0	15621.0	± 7490.8	15110.0	0.016	m
HGB		10.7	± 1.4	11.0	10.9	± 1.6	11.0	0.710	m
HTC		32.9	± 4.4	33.3	32.8	± 4.3	33.0	0.634	m
PLT		381.5	± 155.7	364.0	382.0	± 118.7	371.0	0.625	m
MPV		8.4	± 1.0	8.3	8.4	± 0.9	8.3	0.676	m
Nötrofil		7333.7	± 5140.8	6435.0	10250.7	± 6796.7	9130.0	0.006	m
Lenfosit		4207.1	± 2431.8	3700.0	3687.4	± 2001.1	3300.0	0.272	m
Prokalsitonin		1.7	± 3.3	0.4	3.3	± 4.3	2.0	0.000	m
CRP		63.9	± 73.0	33.8	122.4	± 110.8	95.0	0.000	m
Üre		22.9	± 13.1	20.6	25.0	± 20.2	22.0	0.503	m
BUN		8.6	± 3.3	8.2	10.2	± 5.3	9.0	0.083	m
Kreatinin		0.3	± 0.1	0.3	0.3	± 0.2	0.3	0.239	m
Hastanede kalış süresi (gün)		5.8	± 1.9	5.5	7.6	± 1.8	7.0	0.000	m
Rekürren (-)		51	%72.9		56	%60.9		0.110	X ²
Hastanede kalış (+)		19	%27.1		36	%39.1			

m Mann-Whitney U testi, x² ki-kare testi (Fischer testi).

SS: Standart sapma, WBC: Beyaz kan hücreleri, HGB: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, PLT: Trombosit, MPV: Ortalama trombosit hacmi, CRP: C-reaktif protein, BUN: Kan üre azotu.

Tablo 5. Lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
İdrarda kan	13.442	1.730-104.428	0.013	10.719	1.349-85.189	0.025
İdrarda lökosit	1.001	1.000-1.001	0.218			
Hemogram WBC	1.000	1.000-1.000	0.016			
Nötrofil	1.000	1.000-1.000	0.004			
Prokalsitonin	1.126	1.020-1.243	0.019			
CRP	1.007	1.003-1.011	0.000	1.007	1.002-1.011	0.002

Lojistik regresyon (ileri LR).
OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı, WBC: Beyaz kan hücresi, CRP: C-reaktif protein.

ana unsurlardan biriydi.

Araştırmalar ayrıca geçmişte İYE geçirmiş olmanın, genç olmanın, halihazırda antimikrobiyal ilaçlar kullanmanın ve böbrek anormallikleri ve bakteriyemi gibi alta yatan rahatsızlıklara sahip olmanın GSBL üreten organizmaların neden olduğu enfeksiyonlara yakalanma riskini arttırdığını göstermiştir.

İdrar yolu enfeksiyon tanısı almış olan çocuklar yaşlarına, enfeksiyon bölgesine ve enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak değişebilen çeşitli klinik semptomlar sergilerler (18). Ampirik antibiyotik tedavisi genellikle İYE tanısı koymak için hastanın semptomlarını, fizik muayenesini ve idrar testi bulgularını içeren kapsamlı bir değerlendirmenin ardından başlatılır. Ampirik tedavi için antibiyotik seçerken üropatojenlerin yerel direnç paternlerini göz önünde bulundurmak önemlidir (19). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilerin neden olduğu bir İYE'yi tedavi etmek için doğru antibiyotığı seçmek çok önemlidir. Bu karar, yerel bölgede bulunan belirli bakteri türlerine ve bunların farklı antibiyotiklere duyarlılığına göre verilmelidir.

Tedavi süresinin uzunluğu, terapötik etkinliği en üst düzeye çıkarma ile ilaç direnci gelişme riskini azaltma arasında denge kurmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonlarının yönetimi, GSBL üreten bakterilerin artan prevalansı nedeniyle zorlaşmaktadır. Akut piyelonefrit için ilk basamak tedavi olarak ikinci ve üçüncü nesil sefalosporinlerin kullanılması, GSBL üreten bakterilerin bu ilaçlara dirençli olması nedeniyle geri dönüşü olmayan böbrek hasarına neden olabilir. İdrar kültürü bulguları elde edilene kadar uygun tedavi ertelenebilir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilerin neden olduğu doğrulanmış bir İYE için tedavi seçenekleri çoğunlukla, sırasıyla %12 ve %6 direnç oranlarına sahip aminoglikozidler ve karbapenemlerle sınırlıdır. Oral sefalosporinler GSBL suşlarına karşı etkisiz olduğundan ve TMP-SMX önemli ölçüde direnç gösterdiğinden (%43), nitrofurantoin düşük direnç oranları nedeniyle sistit tedavisi ve İYE profilaksisi için tercih edilmektedir. Düşük direnci nedeniyle nitrofurantoin, daha büyük çocuklarda alt İYE'lerin tedavisi için uygun bir alternatiftir (20). Etkili idrar atılımına rağmen, nitrofurantoin böbrek parankiminde uygun doku konsantrasyonlarına ulaşamayabileceğinden üst üriner sistem enfeksiyonları için kullanılmamalıdır (21).

Ampisilin direnci hasta kohortlarımızda hem GSBL hem de GSBL olmayan suşlarda sırasıyla %70 ve %100 oranlarında bulunmuştur. Bu durum, bölgemizdeki üriner patojenlerin çoğunun, şüpheli İYE'lerin ampirik tedavisinde monoterapi olarak kullanılan ampisilin tarafından yeterince kapsanmayacağını göstermektedir.

Kohortlarımızın GSBL ve GSBL olmayan suşları gentamisin (%81-%98) ve amikasin (%87-%100) karşı tutarlı duyarlılık göstermiştir. Polat ve arkadaşları, yaşları 3 ile 12 arasında değişen amikasin duyarlı GSBL İYE'li 53 çocuğu değerlendirmiştir (22). Altı günlük bir süre boyunca günde bir kez enjekte edile-

bilir amikasin rejiminin %96 yanıt oranıyla sonuçlandığını bulmuşlardır. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ototoksisite ve nefrotoksisite tehlikeleri göz önüne alındığında, amikasin yalnızca intravenöz antibiyotiklerle tedavi edilemeyen amikasin duyarlı enfeksiyonları olan hastalarda dikkatle önerilmelidir. Çalışmamızda antibiyoterapiyi direnç sonuçlarına göre ayarladık. Kültür sonuçları ortaya çıktıktan sonra, GSBL üreten hastalar (%46) için başlangıç tedavisini değiştirerek amikasin ile monoterapiye geçtik. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara öngörülen doz ve sürede amikasin uyguladığımızda, klinik olarak belirgin ototoksisite veya serum kreatinin düzeylerinde önemli değişiklikler dahil olmak üzere önemli bir yan etki gözlemlenmedi.

Park ve arkadaşları, klinik ve mikrobiyolojik kanıtlara dayanarak hem çocuklarda hem de yetişkinlerde GSBL üreten bakterilerin neden olduğu İYE'lerin tedavisinde aminoglikozidlerin etkinliğini ortaya koymuştur (23). Ek kanıtlar, GSBL enzimleri üreten bakterilerin neden olduğu ateşli İYE'leri olan çocuk hastaların tedavisinde aminoglikozid tedavisinin birleştirilmesinin etkinliğini daha da desteklemektedir (24). Ayrıca, Avustralya'da yapılan bir çalışmada, gentamisin monoterapisinin 1 ile 12 yaş arası çocuklarda parenteral ilaç tedavisine ihtiyaç duyan İYE'leri tedavi etmek için güvenli ve etkili bir yol olduğu öne sürülmüştür (25). Buna karşın, çalışmamızda GSBL üreten bakterilere sahip çocukların tüm yaş gruplarında %18 gentamisin direnç oranına sahip olduğu bulunmuştur. Amikasin %12 gibi daha düşük bir direnç oranına sahip olduğundan, grubumuzdaki çocukların tedavisi için daha uygun bir aminoglikoziddir.

Cho ve arkadaşlarının çalışmasına dayanarak, GSBL üreten *E. coli*'ye bağlı İYE'lerin tedavisinde amikasinin güvenilirliği ve etkinliği etkili bir şekilde gösterilmiştir. Bu çalışmada, dokuz bakteremik olmayan GSBL-EC İYE atağı olan sekiz hasta, karbapenem tedavisi için hastaneye yatırılmadıkları için amikasin kullanılarak ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi (OPAT) ile tedavi edilmiştir. Amikasin tedavisini takiben tüm vakalarda semptomatik ve laboratuvar iyileşmeler gözlenmiş, vakaların %88.9'unda klinik ve mikrobiyolojik kür sağlanmıştır. Ayrıca, Cho ve arkadaşları amikasinin iyi tolere edildiğini ve önemli bir nefrotoksisite veya ototoksisite bildirilmediğini vurgulamıştır. Bu durum, amikasin OPAT'ın, özellikle karbapenem tedavisinin pratik olmadığı veya maliyetli olduğu ayaktan tedavi ortamlarında, GSBL-EC'nin neden olduğu bakteremik olmayan İYE'lerin yönetimi için uygulanabilir bir alternatif olduğunu göstermektedir (26).

Ayrıca, İpekçi ve arkadaşları, amikasinin yetişkin ayaktan hastalarda GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin neden olduğu alt İYE'lerin tedavisinde önemli etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada, hastalara 10 gün boyunca 15 mg/kg/gün dozunda kas içi amikasin enjeksiyonu yapılmıştır. Semptomların çözülmesi olarak tanımlanan klinik başarı vaka-

ların %97.2'sinde elde edilirken bakteriyolojik başarı üçüncü günde %91.7'de, tedavi sonunda %97.1'de ve 7-10 gün sonraki takipte %94.1'de gözlenmiştir.

Çalışmada ayrıca sadece bir hastada görülen minimal nefrotoksisite rapor edilmiş ve bu da amikasinin genel olarak iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bu da amikasinin, özellikle karbapenem kullanımının pratik veya uygun maliyetli olmaya-bileceği durumlarda, GSBL ile ilişkili alt İYE'lerin yönetimi için etkili ve güvenli bir alternatif olduğunu göstermektedir (27).

Türkiye'de alt üriner sistem enfeksiyonu geçirdiğinden şüphelenilen birçok çocuk ilk olarak oral sefalosporinler veya ko-trimoksazol ile tedavi edilmektedir. Bununla birlikte, bazı diğer ülkelerde ko-trimoksazol direnç oranlarının %40'a ulaşabildiği bildirilmiştir (19). Çalışmamızda bulduğumuz ko-trimoksazol direnç oranları sırasıyla %43 ve %31'dir. Bu sonuçlar, İYE'lerin bu antibiyotikle monoterapi olarak tedavi edilmesinin önerilmediğini göstermektedir.

Uzun süreli profilaksi kullanımı, önemli antibiyotik direnci riski nedeniyle sınırlandırılmalıdır (28). Avrupa Üroloji Derneği, Avrupa Pediatrik Üroloji Derneği ve İsveç ve İtalyan Pediatrik Nefroloji Dernekleri, hastanın yaşını, veziköüretal reflü derecesini ve renal skarı dikkate alarak daha hedefli bir yaklaşım önermektedir (29,30).

Tekrarlayan İYE'leri önlemek için, kabızlığı yönetmek ve tuvalet eğitimi almış çocuklarda idrar tutma uygulamalarını caydırmak önemlidir. Çalışmamız, her hastanın bu endişeler açısından değerlendirilmesini, kabızlık için ilaç uygulanmasını ve hastalara ve ailelerine uygun idrar yapma uygulamaları konusunda talimat verilmesini içeriyordu. Sünnet olmamış erkek çocuklar için sünnet derisinin nazik ve düzenli bir şekilde geri çekilmesini ve temizlenmesini tavsiye ediyoruz. Fimozis vakalarında gerektiğinde topikal kortikosteroidler uygulanmış ve bir çocuk cerrahisi ile görüşüldükten ve ailenin onayı alındıktan sonra sünnet seçeneği sunulmuştur.

Çalışmamızın sınırlılıkları bulunmaktadır. Bu çalışmanın ana kısıtlamalarından biri, bulguların istatistiksel gücünü azaltabilecek ve sonuçların genellenebilirliğini sınırlayabilecek nispeten küçük örneklem boyutudur. Küçük bir örneklem büyüklüğü, daha büyük ve daha çeşitli bir popülasyonda görülen klinik sunumların ve sonuçların tüm spektrumunu yakalayamayabilir. Ayrıca, daha büyük bir kohortla, tedaviye yanıtta daha ince farklılıkları tespit etme kabiliyeti artacak ve tedavi sonuçlarının değişkenliği hakkında daha iyi fikir sahibi olacaktır. Bu bulguları doğrulamak ve klinik kılavuzlar için daha sağlam bir temel sağlamak amacıyla daha büyük bir örneklem büyüklüğüne sahip gelecekteki çalışmalar önerilmektedir. Ayrıca, retrospektif tasarım potansiyel karıştırıcı değişkenleri kontrol etme kabiliyetimizi sınırlamaktadır ve tıbbi kayıtlardan elde edilen veriler klinik tablonun tamamını yansıtmayabilir. Çalışma popülasyonumuz hastanede yatan hastalarla sınırlı olduğundan, bu hastalar genellikle İYE'li tüm çocukları temsil

etmeyebilecek daha şiddetli semptomlarla başvurduğundan, potansiyel olarak seçim yanlılığına yol açmaktadır. Dolayısıyla, bulgularımız ayakta tedavi gören veya daha az şiddetli enfeksiyonu olan hastalarla genellenemeyebilir. Üçüncü olarak, hastaların hastaneye yatmadan önce profilaktik antibiyotik alıp almadıklarını veya VCUG veya dimerkaptosüksinik asit taramaları gibi görüntüleme çalışmaları yapıp yapılmadığını tespit edemedik. Bir diğer kısıtlama da, amikasin tedavisini takiben GSBL ile ilişkili İYE'lerin uzun süreli etkilerini ve potansiyel nüks oranlarını değerlendirmemizi engelleyen uzun süreli takip verilerinin eksikliğidir. Uzun süreli takip, nüks oranları ve potansiyel geç başlangıçlı yan etkiler gibi tedavi dayanıklılığı ve hasta sonuçlarının daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlayacaktır. Bu tür verilerin gelecekteki çalışmalara dahil edilmesi, klinisyenlere pediatrik hastalarda amikasinin uzun vadeli güvenliği ve etkinliği hakkında daha net bir resim sağlayacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamız yatan pediatrik hastalarda, özellikle de GSBL üreten *E. coli*'nin neden olduğu İYE'lerin yönetimindeki zorlukları vurgulamaktadır. Bulgular, evrensel kılavuzlardan ziyade yerel bakteri prevalansı ve direnç paternlerine dayalı ampirik antibiyotik seçimine duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır. Amikasinin günde bir kez dozlanmasına ilişkin ilk bilgiler umut verici olmakla birlikte, güvenliğini ve etkinliğini kesin olarak tanımlamak için daha büyük kohortlarla randomize kontrollü çalışmalar yoluyla daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Çalışmanın kısıtlamalarının ele alınması ve uzun süreli takip ve kapsamlı değerlendirmelerin dahil edilmesi çok önemli olacaktır. Çocuklarda İYE yönetiminin iyileştirilmesi, sonuçları optimize etmek ve nüksü önlemek için sağlam klinik kanıtlar, hasta eğitimi ve dikkatli izleme dahil olmak üzere çok yönlü bir yaklaşım gerektirecektir.

Amikasin, GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin neden olduğu İYE'lerin tedavisinde, özellikle karbapenem tedavisinin pratik olmayacağı ayakta tedavi ortamlarında etkili ve güvenli bir alternatif olarak hizmet vermektedir. Özellikle uzun süreli tedavi gören hastalar için nefrotoksisite açısından düzenli hasta takibi önerilmektedir. Hastaneye yatışın mümkün olmadığı durumlarda amikasin uygulaması için OPAT kullanılması da teşvik edilerek sağlık hizmeti maliyetleri ve nozokomiyal enfeksiyon riskleri azaltılmaktadır. Ayrıca, amikasinin bir antibiyotik yönetim stratejisine dahil edilmesi, daha ciddi enfeksiyonlar için karbapenemler gibi son çare antibiyotiklerin korunmasına yardımcı olabilir ve sürdürülebilir antimikrobiyal yönetime katkıda bulunabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 79, Tarih: 24.04.2024).

Hakem Değerlendirmesi: Dışarıdan hakem değerlendirmesi yapılmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - BB, AAÖ; Tasarım - BB; Denetleme - BB, NT; Kaynaklar - BB, ŞÇ, RB; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - BB, RB, NT; Analiz ve/veya yorumlama - BB, AAÖ, NT; Literatür taraması - BB, AAÖ; Yazıyı yazan - BB; Eleştirel inceleme - BB, AAÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir

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

Kaynaklar

- Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, (eds). *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1007-27
- Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 2006;53:379-400 <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2006.02.011>
- Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:302-8 <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815e4122>
- Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: A systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child* 2005;90:853-58 <https://doi.org/10.1136/ad.2004.049353>
- Sitthisarunkul N, Uthairat M, Dissaneewate P, McNeil E, Vachvanichsanong P. Characteristics and findings of childhood urinary tract infection in the last decade. *Urol Int* 2019;102:456-61 <https://doi.org/10.1159/000497443>
- Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(7):CD003772. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003772.pub4>
- Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;49:682-690 <https://doi.org/10.1086/604713>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>
- Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:2943-54
- Patel R. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in clinical microbiology. *Clin Infect Dis* 2013;57(4):564-72. <https://doi.org/10.1093/cid/cit247>
- Reller LB, Weinstein M, Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: A review of general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis* 2009;49:1749-55. <https://doi.org/10.1086/647952>
- Mir S, Erdoğan H, Güler S, Şengül GN, Koyu A, Aydemir Ş. Resistance to antibiotics of aegion region in urinary infection in pediatric patients. *Ege Tıp Derg* 2002;41:207-10
- 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>
- Samancı S, Çelik M, Köşker M. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik direnci; tek merkez deneyimi. *Türk Pediatr Ars* 2020;55:386-92 <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.22309>
- García-Vázquez E, Canteras M, Hernandez-Torres A. Predictive factors of ESBL versus non-ESBL *Escherichia coli* bacteraemia and influence of resistance on the mortality of the patients. *Med Clin (Barc)* 2010;136:56-60
- Edding S, Cadeliña J, Leño DR, Panaligan M, Hufano MC. Clinical risk score model for predicting extended spectrum beta lactamase (ESBL)-positive urinary tract infection among hospitalized filipino patients: A retrospective single-center study. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(1):820-1. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.1846>
- Goodman K, Lessler J, Harris A, Milstone A, Tamma P. A methodological comparison of risk scores versus decision trees for predicting drug-resistant infections: A case study using extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:400-7 <https://doi.org/10.1017/ice.2019.17>
- Jantausch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*. 2nd ed. London: Informa Healthcare, 2006:553-73 <https://doi.org/10.3109/9780203482308-44>
- Haller M, Brandis M, Berner R. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;19:982-6 <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1528-7>
- Abelson Storby K, Osterlund A, Kahlmeter G. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* in urine samples from children and adults: A 12-year analysis. *Acta Paediatr* 2004;93:487-91 <https://doi.org/10.1080/08035250410023034>
- Karpman E, Kurzrock EA. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol* 2004;172:448-53 <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000130653.74548.d6>
- Polat M, Kara SS. Once-daily intramuscular amikacin for outpatient treatment of lower urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *Infect Drug Resist* 2017;10:393-9 <https://doi.org/10.2147/IDR.S148703>
- Park SH, Choi SM, Chang YK, Park SH, Kim YJ, Choi JK, et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2848-56 <https://doi.org/10.1093/jac/dku215>
- Han SB, Lee SC, Lee SY, Jeong DC, Kang JH. Aminoglycoside therapy for childhood urinary tract infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Infect Dis* 2015;15:1-8 <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1153-z>
- Carapetis JR, Jaquiere AL, Buttery JP, Curtis N, Cranswick NE, Garland SM, et al. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:240-6 <https://doi.org/10.1097/00006454-200103000-00004>
- Cho SY, Choi SM, Park SH, Lee DG, Choi JH, Yoo JH. Amikacin therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Korean J Intern Med* 2016;31(1):156-61. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.31.1.156>
- Ipekci T, Seyman D, Berk H, Celik O. Clinical and bacteriological efficacy of amikacin in the treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Chemother* 2014;20(12):762-7. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.08.007>

28. Selekman RE, Shapiro DJ, Boscardin J, Williams G, Craig JC, Brandström P, et al. Uropathogen resistance and antibiotic prophylaxis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2018;142(1):e20180119. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0119>
29. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol* 2015;67:546-58 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007>
30. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Materassi M, et al. Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young children: Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr* 2012;101:451-7 <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02549.x>