



T.C. SAĞLIK BAKANLIđI
ANKARA
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĐÜ
Ankara Şehir Hastanesi

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

1-24 AY ARASI İDRAR YOLU ENFEKSİYONU
GEÇİREN ÇOCUKLARDAKİ ANTİBİYOTİK DİRENCİ
VE ANTİMİKROBİYAL PROFLAKSİNİN
ANTİBİYOTİK DİRENCİNE ETKİSİ

Dr. Betül ÜNVERDİ ELDEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2021



T.C. SAĞLIK BAKANLIđI
ANKARA
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĐÜ
Ankara Şehir Hastanesi

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

1-24 AY ARASI İDRAR YOLU ENFEKSİYONU
GEÇİREN ÇOCUKLARDAKİ ANTİBİYOTİK DİRENCİ
VE ANTİMİKROBİYAL PROFLAKSİNİN
ANTİBİYOTİK DİRENCİNE ETKİSİ

Dr. Betül ÜNVERDİ ELDEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ADI: Doç. Dr. Fatma Şemsa ÇAYCI

ANKARA

2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatımda ve bu çalışmamın yürütölme sürecinde bilgisini, vaktini, emeğini, enerjisini benden esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Fatma Şemsa ÇAYCI'ya,

Asistanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübe kazanmamda emeği olan tüm hocalarıma, uzmanlara, yan dal asistanlarına, tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatımı daha çekilebilir kılan, yanlarında huzur bulduğum Özlem, Emine Sena, Fatma Zeynep ve Sema'ya,

Hayatımın her anında bana destek veren, beni büyüten ve bugünlere getiren canım annem, babam, abim ve ailesine,

Hayat arkadaşım, tüm zorlukları beraber aştığım, beraber gülüp ağladım en sevdiğim dostum, canım eşim Burakhan ELDEN ve ailesine,

Hayatıma girdiği andan beri dünyanın anlamını benim için değiştiren, onla beraber büyüdüğüm, şükür sebebim canım oğlum Gökalp'e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Betül ÜNVERDİ ELDEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLOLAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2. İYE PATOGENEZİ VE İYE OLUŞUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER ..	2
2.2.1. Mikroorganizmaya Ait Faktörler	3
2.2.2 Konağa Ait Faktörler	4
2.3. KLİNİK VE SINIFLAMA	6
2.4. TANI	8
2.4.1. İdrar Analizi.....	9
2.4.2. İdrar Kültürü	9
2.4.3. İdrar Akış Sitometrisi.....	10
2.5. İYE TEDAVİSİ.....	10
2.5.1. Hastaneye Yatışı Gerektiren Durumlar.....	12
2.6. TEDAVİ SÜRESİ	12
2.7. ANTİBİYOTİK DİRENCİ.....	13
2.8. PROFLAKSİ	14

2.9. PROGNOZ	15
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
3.1. ÇALIŞMANIN TÜRÜ VE İZİN.....	16
3.2. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMAYA ALINMA	16
3.3. LABORATUVAR.....	18
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	18
4. BULGULAR.....	20
4.1. FİZİK MUAYENE BULGULARINA GÖRE HASTALARIN DAĞILIMI..	21
4.2. HASTALARIN ANTİBİYOTİK PROFLAKSİSİ KULLANIMI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	21
4.3. HASTALARIN PROFLAKSİ SÜRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ...	22
4.4. İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	24
4.5. PROFLAKSİ ALAN VE ALMAYAN GRUPTA İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN BAKTERİLERİN DAĞILIMI	25
4.6. İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN BAKTERİLERİN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI	26
4.7. İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN BAKTERİLERİN YAŞ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI	27
4.8. İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN BAKTERİLERİN İYE SAYISINA GÖRE DAĞILIMI	28
4.9. İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN BAKTERİLERİN PROFLAKSİ SÜRESİNE GÖRE DAĞILIMI	29
4.10. ANTİBİYOTİK DİRENCİ HAKKINDA ÖZELLİKLER.....	30
4.11. PROFİLAKSİ VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİYE DAİR BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	43

7. KAYNAKÇA.....	46
8. ÖZGEÇMİŞ	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. E.Coli'nin Başlıca Virülans Faktörleri	3
Tablo 2. İdrar yolu enfeksiyonu için risk faktörleri	4
Tablo 3. VUR sınıflaması.	6
Tablo 4. İYE olan çocuklarda yaşlara göre semptomlar ve bulgular.	8
Tablo 5. Steril piyüri nedenleri	9
Tablo 6. Steril piyüri nedenleri.	11
Tablo 7. İYE'nin parenteral tedavisinde kullanılacak ampirik ajanlar	12
Tablo 8. Antibiyotik profilaksi dozları.....	15
Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri	20
Tablo 10. Hastaların Fizik Muayene Bulguları.....	21
Tablo 11. Hastaların profilaksi alma durumuna göre yaş ve cinsiyetlerinin değerlendirilmesi.....	22
Tablo 12. Hastaların cinsiyetlerine göre profilaksi sürelerinin karşılaştırması.....	23
Tablo 13. Hastaların Profilaksi Alma Durumuna Göre İYE Sayısının Değerlendirilmesi	23
Tablo 14. Antibiyotik direncinin profilaksi alma durumuna göre değerlendirilmesi	32
Tablo 15. Antibiyotik direncinin İYE sayısına göre değerlendirilmesi	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Vezikoüretal Reflü Uluslararası Sınıflandırma.	6
Şekil 2. Hastaların idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların şematik gösterimi	24
Şekil 3. Profilaksi alan hastalarda ve Şekil 2b. Profilaksi almayan hastalarda idrar kültüründe üreyen bakterilerin yüzde dağılımı	25
Şekil 4. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların profilaksi durumuna göre yüzde dağılımı	26
Şekil 5. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların cinsiyete göre yüzde dağılımı	27
Şekil 6. Hastaların yaş gruplarına göre kültür sonuçlarının yüzde dağılımı	28
Şekil 7. Hastaların İYE sayısına göre kültür sonuçlarının yüzde dağılımı	29
Şekil 8. Hastaların profilaksi sürelerine göre kültür sonuçlarının yüzde dağılımı.....	30
Şekil 9. Tüm hastaların antibiyotik direnç oranlarının yüzde dağılımı.....	31
Şekil 10. Profilaksi alan ve almayan hastaların direnç durumlarının yüzde dağılımı	33

KISALTMALAR

İYE	:İdrar yolu enfeksiyonu
LPS	:Lipopolisakkarit
VUR	:Vezikoüreteral reflü
NICE	:National Institute for Health and Care Excellence
TMP-SMX	:Trimethoprim-sulfamethoxazole

ÖZET

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonları çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyondur. Günümüzde İYE şüphesi olan bütün hasta bireylerde tedavi gecikmesi; ürosepsis, ürolitiazis, böbrek absesi, renal skar gibi bazıları geri dönüşsüz komplikasyonlar ve kalıcı böbrek parankimal hasarına neden olabileceği için tedaviye mümkün olduğunca erken başlamak gerekmektedir. Ampirik tedaviyi seçerken de antimikrobiyal ajanların bazılarında karşı artan direnç oranlarını göz önünde bulundurarak uygun bir antibiyotik seçimi gerekmektedir. Artmış antibiyotik dirençlerinin bir sebebi de profilaktik antibiyotik kullanımıdır. Çalışmamızda çocukluk çağında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında profilaksi amacıyla antibiyotik kullanımının direnç gelişimine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'ne 1 Ocak 2016- 1 Ağustos 2019 arasında başvuran idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış 1-24 ay yaş grubu profilaksi alan 133, profilaksi almayan 86 olmak üzere toplam 219 hasta dahil edilmiştir. Hastaların laboratuvar bulguları retrospektif olarak IBM SPSS Statistics Version 25.0 programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 219 hastadan; 113'ü (%51,6) kız, 106'sı (%48,4) erkekti. Hastaların mevcut yaş ortalaması $9,68 \pm 5,74$ ay iken; kızlarda $11,83 \pm 5,65$ ay, erkeklerde $7,41 \pm 4,92$ aydı. Kızların yaş ortalamasının erkeklerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,001$) 1-12 ay yaş grubunda, erkek hasta sayısı ile 13-24 ay yaş hasta grubunda kız hasta sayısının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,001$) 219 hastanın; 133'ü antibiyotik profilaksisi alırken, 86 hasta almıyordu. Antibiyotik profilaksisi alan 63 hasta kız, 70 hasta erkek iken; antibiyotik profilaksisi almayan hastaların ise 50'si kız, 36'sı erkekti. Profilaksi kullanma durumuna göre kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu. ($p = 0,119$) Profilaksi alan hastaların yaş ortalaması, profilaksi almayan hastaların yaş ortalamasından anlamlı derecede yüksekti. ($10,33 \pm 5,88$ ay ve $8,66 \pm 5,38$ ay, $p = 0,036$). Cinsiyet ve profilaksi süresi açısından hastaları değerlendirdiğimizde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p = 0,059$) Profilaksi almayan grupta

İYE sayısı $1,24 \pm 0,5$ iken, profilaksi alan grupta $3,04 \pm 1,39$ bulundu ve profilaksi alanlarda İYE sayısının daha yüksek olması anlamlıydı. ($p < 0,000$) İdrar kültüründe en sık izole edilen mikroorganizma üremeleri sırasıyla; *Escherichia coli* (%65,8), *Klebsiella spp.* (%21,9) ve *Enterobacter spp.* (%4,6) olarak bulundu. Antibiyotik profilaksisi alan grupta *Klebsiella spp.* üremesinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p = 0,001$) Cinsiyete göre kültür sonuçları değerlendirildiğinde ise *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesinin erkek hastalarda fazla olması istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p = 0,028$) Tekrarlayan İYE’lerde *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p = 0,000$) Çalışmamızda hastaların genel antibiyotik direncine bakıldığında; en çok antibiyotik direnci; ampisilin (%74), TMP-SXT (%66) ve seftazidimde (%64), en az antibiyotik direnci ise fosfomisin ve imipenemde (%7), amikasin (%6) görülmüştür. Antibiyotik profilaksisi alan ve almayan hastaların antibiyotik direnci karşılaştırıldığında, antibiyotik dirençleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p > 0,05$) Tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda amoksisilin klavulanik asit direncinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$) İlk defa İYE geçiren çocuklarda ise sefazolin direncinin yüksek olduğu gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$)

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında; profilaktik antibiyotik kullanan hastaların antibiyotik direncinin artışında anlamlı bir fark saptanmamakla beraber ampisilin ve amikasinin direncinin daha yüksek olduğu görüldü. Tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda amoksisilin klavulanik asit direncinin, ilk defa İYE geçiren çocuklarda ise sefazolin direncinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastanemize İYE ile gelen hastalarda ampirik tedavi başlarken bu sonuçların dikkate alınarak antibiyotik seçimi yapılmasını öneriyoruz. Bu nedenle ampirik antibiyotik seçimi için, her kurumun kendine özgü direnç oranlarını düzenli aralıklarla yapması ve tedavi planlarının bu raporlara göre revize edilmesini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, profilaksi, antibiyotik direnci.

ABSTRACT

Objective: Urinary tract infections are the most common infection after upper respiratory tract infections in childhood. Today, delay in treatment in all patients with suspected UTI; Since some of them, such as urosepsis, urolithiasis, kidney abscess, renal scar, may cause irreversible complications and permanent renal parenchymal damage, treatment should be started as early as possible. When choosing empirical treatment, an appropriate antibiotic selection is required, considering the increasing rates of resistance to some of the antimicrobial agents. One reason for increased antibiotic resistance is the use of prophylactic antibiotics. In our study, it was aimed to investigate the effect of antibiotic use on the development of resistance for prophylaxis in recurrent urinary tract infections in childhood.

Material and Methods: The study included a total of 219 patients, 133 of whom were diagnosed with urinary tract infection between 1 January 2016 and 1 August 2019, who received prophylaxis and 86 who did not receive prophylaxis has been. Laboratory findings of the patients were analyzed retrospectively using IBM SPSS Statistics Version 25.0 program.

Results: Of the 219 patients included in our study; 113 (51.6%) were girls and 106 (48.4%) were boys. The current age of the patients was 9.68 ± 5.74 months; It was 11.83 ± 5.65 months for girls and 7.41 ± 4.92 months for boys. It was statistically significant that the average age of girls was higher than boys. ($p < 0.001$). The high number of male patients in the 1-12 month age group and the number of female patients in the 13-24 month age group was statistically significant. ($P < 0.001$) 219 patients; While 133 of them were receiving antibiotic prophylaxis, 86 patients were not. While 63 patients who received antibiotic prophylaxis were female and 70 patients were male; 50 of the patients who did not receive antibiotic prophylaxis were girls and 36 were boys. There was no significant difference between male and female gender according to the use of prophylaxis. ($p = 0.119$) The mean age of patients who received prophylaxis was significantly higher than that of patients who did not receive prophylaxis. (10.33 ± 5.88 months and 8.66 ± 5.38 months, $p = 0.036$). When we evaluated the patients in terms of gender and duration of prophylaxis, no statistically significant difference was found. ($p = 0.059$) While the

number of UTIs in the group not receiving prophylaxis was 1.24 ± 0.5 , it was found to be 3.04 ± 1.39 in the group receiving prophylaxis, and the higher number of UTIs in the prophylaxis group was significant. ($p < 0.000$) The most frequently isolated microorganism growths in urine culture; *Escherichia coli* (65.8%), *Klebsiella* spp. (21.9%) and *Enterobacter* spp. (4.6%). In the group receiving antibiotic prophylaxis, *Klebsiella* spp. The high growth rate was found to be statistically significant. ($p = 0.001$) When the culture results according to gender are evaluated, *Klebsiella* spp. The higher microorganism growth in male patients was statistically significant. ($p = 0.028$) *Klebsiella* spp. The high microorganism growth was statistically significant. ($p = 0.000$) When we look at the general antibiotic resistance of the patients in our study; most antibiotic resistance; Ampicillin (74%), TMP-SXT (66%) and ceftazidime (64%), the least antibiotic resistance was observed in fosfomycin and imipenem (7%), and amikacin (6%). When the antibiotic resistance of the patients who received and did not receive antibiotic prophylaxis was compared, no statistically significant difference was found between antibiotic resistance. ($p > 0.05$) It was observed that amoxicillin clavulanic acid resistance was higher in children who had recurrent UTIs, and this was statistically significant. ($p < 0.05$) It was observed that cefazolin resistance was higher in children who had UTI for the first time, and this was statistically significant. ($p < 0.05$)

Conclusion: Looking at the results of our study; Although no significant difference was found in the increase of antibiotic resistance in patients using prophylactic antibiotics, it was observed that the resistance to ampicillin and amikacin was higher. It was found statistically significant that amoxicillin clavulanic acid resistance was higher in children with recurrent UTI, and cefazolin resistance was higher in children who had UTI for the first time. When starting empirical treatment in patients with UTI, we recommend choosing antibiotics by taking these results into consideration. Therefore, for empirical antibiotic selection, we recommend that each institution make its own resistance rates regularly and that treatment plans be revised according to these reports.

Keywords: recurrent urinary tract infection, prophylaxis, antibiotic resistance.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonları çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyondur (1). İYE şüphesi olan hastalar en kısa zamanda ve uygun biçimde tedavi edilmezse; ürosepsis, ürolitiazis, böbrek absesi, renal skarlaşma ve kronik böbrek yetmezliği gibi geri dönüşümü olmayan durumlara sebep olabilir (2,3).

Pediatride İYE’de kullanılacak antibiyotikler üropatojenlerin elimine edilmesinde etkili olmalı ve bebekler ve çocuklar tarafından iyi tolere edilmelidir. Bu özellikle piyelonefritik dönemler için çok daha önemlidir. Antimikrobiyal ajanların bazılarına karşı artan direnç oranlarını göz önünde bulundurarak uygun bir tedavi seçimi çok önemlidir (3,4).

Pediatrik akademik çevrelerde profilaktik antibiyotik kullanımında değişik görüşler ortaya çıkmaktadır (5). Çocuklarda altta yatan üriner anomaliler, tekrarlayan İYE’ler gibi nedenlerle antibiyotik profilaksisi sık olarak başlanmaktadır (6). Son yapılan çalışmalarda tekrarlayan İYE’de sürekli antibiyotik profilaksisinin kullanılmasının İYE sıklığını azalttığı görülmüştür (7). VUR’lu hastalarda ise; antibiyotik ajanın günlük profilaktik uygulaması sonucu steril idrar sağlandığı ve steril idrarın sürekli geri akışının renal hasara neden olmadığı belirtilmiştir (8). Başka bir çalışmada ise antibiyotik profilaksisinin VUR’lu hastalarda renal skar oluşumunda etkisiz olduğu vurgulanmıştır (9). Literatürde gelişen antibiyotik direncinin sorumlularından birinin antibiyotik profilaksi olduğunu söyleyen çalışmaların yanında; profilaksi alan çoğu hastada antibiyotik direncinin artmasına rağmen bu artışın istatistiksel anlamlı fark oluşturmadığı da vurgulanmaktadır (5, 6).

Biz çalışmamızda İYE geçiren çocuklarda üreyen mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerini ve antibiyotik profilaksisinin bu dirençler üzerindeki etkisini saptamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), genellikle ateşin eşlik ettiği, kostavertebral aç hassasiyeti, karın ve kasık ağrısı, dizüri gibi spesifik ve/veya bulantı, kusma, halsizlik gibi nonspesifik semptomların görülebildiği, büyük çoğunlukla bakteriyel daha az sayıda viral veya fungal etkenlere bağlı akut hastalık durumudur (10). Bu tanım yetişkinlerde ve çocuklarda farklı değildir, ancak klinikte küçük çocuk daha atipik bulgular ile kendini farklı gösterebilir(11).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

İYE, yaşam boyunca erkeklerin %1'inde, kızların %1-3'ünde görülür. İYE prevalansı yaşla birlikte değişir. Yaşamın ilk yılında erkek/kız oranı 2,8-5,4/1 iken 1 yaşından sonra erkek/kız oranı 1/10 olup, kızların üstünlüğü göze çarpar (12). İlk 6 ayda sünnetsiz erkek çocuklarda İYE riski 10-12 kat artmıştır (13). İYE gelişen çocukların da yaklaşık %12-30 kadarında tekrarlayan İYE gözlenmektedir. Tekrarlayan İYE sonucu; proteinüri, hipertansiyon, renal skar ve böbrek yetmezliği gibi geridönüşü olmayan durumlar ortaya çıkabilmektedir (14).

2.2.İYE PATOGENEZİ VE İYE OLUŞUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Genel olarak İYE'lerin bulaş yolu 2 şekildedir;

a)Asendan yol; fekal florayı oluşturan bakterilerin mesaneye ulaşım enfeksiyona sebebiyet vermesiyle açıklanır. 12 aydan büyük çocuklarda; üretranın kızlarda erkeklere göre daha kısa olması,nemli vajinal bölgeye sahip olmaları, anüs ve üretranın yakın olması asendan yol ile enfeksiyonu kolaylaştırır ve bundan dolayı İYE bu yaştan sonra kızlarda daha sık görülür (12).

b) Hematojen yol; genellikle bakteriyemi ile sepsis tablosu oluşturan ve İYE'lerin %1'den azından sorumlu olan ve genelde yenidoğan döneminde görülen bulaşma şeklidir ve bu yolla en sık enfeksiyon yapan mikroorganizma *Staphylococcus aureus*'tur (12).

2.2.1. Mikroorganizmaya Ait Faktörler

Çocuklarda en sık üreyen mikroorganizma *Escherichia coli*'dir ve toplumda kadınlarda (%83), erkeklere (%50) göre daha sık izole edilmektedir. Diğer görülen üropatojen mikroorganizmalarda erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla görülmektedir ve bunlar sırasıyla *Enterococcus* (% 17), *Proteus* (% 11) ve *Klebsiella* (% 10) 'dır (15). Gram pozitif bakteriler çok nadir İYE etkeni olarak izole edilsede en sık görülenler arasında *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* gelir. *E.coli* sıklığı yaşın artışı ile birlikte artarken diğer organizmalar azalma eğilimindedir (16). Mantarlar ve virüsler de İYE etkeni olabilir. Mantarlardan en sık *Candida* türleri virüslerden ise adenovirüs tip11 ve tip21'in hemorajik sistit yaptığı görülmüştür (17).

E.coli, doğumdan itibaren bir kaç saat içinde bağırsak florasında yerini almaktadır ve bağırsak florasının en önemli üyesidir. *E.coli*'nin üriner sisteme ulaşması ve bu ortama uyum sağlaması bakterinin özel bir yeteneğidir. *E.coli*'nin enfeksiyon oluşturabilmesinin nedenleri arasında; epitelyal tabakaya tutunup, idrar akımına asendan olarak üst üriner sisteme ulaşması, buradaki şartlara uyum sağlayıp canlılığını koruyabilmesi ve çeşitli virülans faktörlerine sahip olması sayılabilir (Tablo 1). Üropatojenik olarak adlandırılan *E.coli*'nin önemli virülans faktörleri şöyle sıralanabilir (18).

Tablo 1.*E.Coli*'nin Başlıca Virülans Faktörleri (18)

Virülans Faktörleri	Etki mekanizması
Flagella	Üriner sistemde yukarılara çıkması
Tip-1 Fimbria	Bakteriler arası ve mesane epitel hücreleri arasında adezyon
P fimbria	Böbrek epiteline adezyon
Dr fimbria	Hücre invazyonu
Sitotoksik nekrotizan faktör-1	Konak hücre apoptozisi, invazyon adezyon
Hemolizin	Doku hasarı, invazyon
Serbest ototransporter toksin	Doku hasarı
Lipopolisakkarit (LPS)	İmmün yanıt aktivasyonu
Curli fimbria	Adezyon, invazyon, biyofilm formasyonu
Selüloz	Biyofilm formasyonu
Demir ve çinko	Nutrisyon
Kapsül	Fagositoza direnç

Üropatojenik E. coli, piyelonefritli hastanede yatan hastalardan elde edilen izolatlar, sistitli ayaktan hastalardan izole edilenlere göre daha fazla gen çeşitliliği sunar. Bu da E. coli'nin piyelonefrite neden olmak için sistitten daha fazla virülans faktörüne ihtiyaç duyduğu anlamına gelir. Bilinen genler pap genleri (P-fimbriae yapışmalarını kodlayan), traT genleri (serum direnç kabiliyetini artıran dış membran proteini), aer genleri (siderofor), hly (salgı virülans faktörleri olarak etki eden toksinler) ve patojenite adaları operonlardır. (virülans belirleyicilerinin yatay transferi için gereklilik mobil genetik elementler veya 'ada') (19).

Üropatojenik E. coli'nin virülans faktörleri; O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18 ve O75 dahil olmak üzere küçük bir O-serotip grubuna ait çeşitli özellikleri içerir, normal fokal floradaki E.colilerin %28'inde bulunurlar (18). Piyelonefrit vakalarının %80'i, sistit vakalarının %60'ı ve asemptomatik bakteri ürilerin %30'undan bu serotip sorumludur (19).

2.2.2 Konağa Ait Faktörler

İYE'nin oluşmasında konağa bağlı predispozan faktörlerin önemi çok büyüktür ve bunların bir kısmı önlenabilir nedenlerdir (Tablo 2)

Tablo 2.İdrar yolu enfeksiyonu için risk faktörleri (Nelson)

Kız cinsiyet	Sıkı alt giyim
Sünnetsiz erkek	Kıl kurdu infestasyonu
Vezikoüreteral reflü*	P fimbriyalı bakteriler
Tuvalet eğitimi	Anatomik anomaliler (labial füzyon, fimozis)
İşeme disfonksiyonu	Anatomik anomaliler (labial füzyon, fimozis)
Obstruktif üropati	Nörojen mesane
Üretral kateterizasyon	Gebelik
Seksüel aktivite	Kızlarda arkadan öne genital temizlik

Cinsiyete göre İYE; erkeklerin %1'inde,kızların %1-3'ünde görülür (22).

Sünnet; sünnetsiz erkek bebeklerde, sünnetli erkek bebeklerden 4 ila 8 kat daha fazla İYE riski vardır (23).

Etnik kökene bakıldığında, tam olarak anlaşılamayan nedenlerden ötürü beyaz ırkta siyah ırka göre 2-4 kat daha fazla İYE görülmektedir (23).

Genetik:Birinci derece akrabaları İYE olan çocuklarda, böyle bir geçmişi olmayan çocuklara göre daha fazla İYE geçirme eğilimindedirler. APN'ye duyarlılığın kalıtsal olduğunu ve düşük CXCR1 ekspresyonu gibi genetik faktörlerin görülmesi hastalığa yatkın olunabileceğini göstermektedir (24).

Obstruktif üropatisi olan çocuklarda, idrar stazı olur ve bu üropatojen bakteriler için mükemmel bir kültür ortamıdır. Bu durum posterior üretral valv, üreteropelvik darlık gibi anatomik durumdan, meningomyelosel, nörejenik mesane gibi nörolojik durumdan veya mesane veya bağırsak fonksiyonu bozukluğundan kaynaklanabilir (25).

Mesane ve bağırsak disfonksiyonu; genellikle okul çağında çocuklarda görülür, yaygın olmasına rağmen doktorlar tarafından sık atlanır. Patofizyolojisinde pelvis, mesane ve/veya sfinkter kaslarının fonksiyonel anormalliklerini içerir (26).

Seksüel aktivite İYE riskini artırmaktadır (27).

Mesane kateterizasyonunda süre uzadıkça enfeksiyon riski de artmaktadır (25).

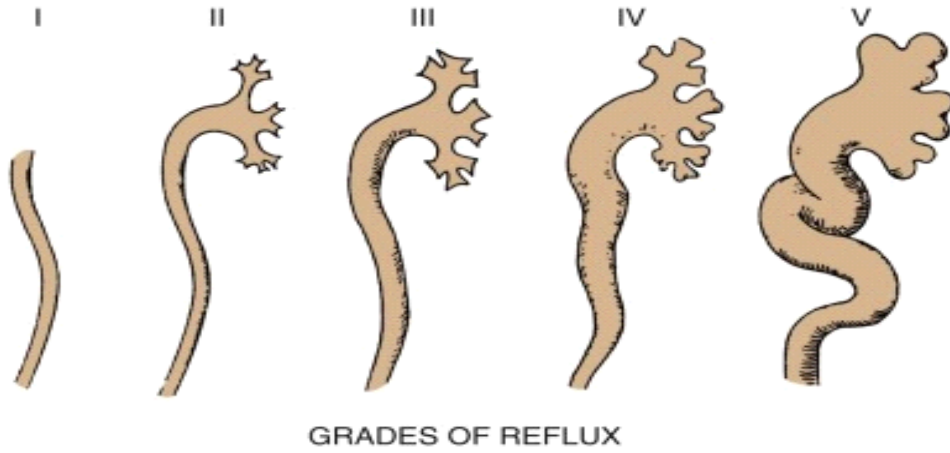
Vezikoüreteral reflü (VUR); idrarın mesaneden üst üriner sisteme retrograd akışını temsil eder (Şekil 1).

VUR'un oluşumu etyolojiye göre 2 ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar;

1.Primer VUR: Üreteropelvik birleşkede antireflü mekanizmasında bir fonksiyon kaybına bağlı oluşan reflülerdir. Bu tipte mesane içi basınç normal olsada geri kaçış olur.

2.Sekonder VUR: Üreteropelvik birleşkenin zorlanmasından dolayı kaynaklanan reflü anlamına gelmektedir (28).

Uluslararası reflü çalışma komitesi VCUG'da; üreter ve üst toplayıcı sistemde kontrast maddenin görünümüne göre VUR'u 5 dereceye ayıran bir sınıflandırma sistemi oluşturmuşlardır (Şekil 1) (Tablo 3) (29).



Şekil 1. Vezikoüretral Reflü Uluslararası Sınıflandırma (29).

Tablo 3. VUR sınıflaması(29).

Grade 1	Reflü renal pelvise ulaşmıyor; değişik derecelerde üreteral dilatasyon
Grade 2	Renal pelvise ulaşır; ancak dilatasyon yaratmamaktadır
Grade 3	Üreterler ve böbrek pelvisinde hafif-orta dilatasyon, forniks küntleşmesi hafif derece yada yoktur.
Grade 4	Üreter, böbrek pelvisi ve kalikslerde orta derecede dilatasyon, renal kaliksler küntleşmiş
Grade 5	Üreter, böbrek pelvisi ve kaliksler geniş, dilate; üreter tortuzyozedir. Kalikslerde papilla görünümü kaybolmuştur.

2.3. KLİNİK VE SINIFLAMA

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)'a göre açıklanamayan 38 °C ve üzeri ateş ile başvuran bebekler ve çocuklardan; 24 saat içinde idrar örneğini alınması gerekmektedir. Yaş ve cinsiyete göre de hastalar farklı kliniklerle gelebilir (1). (Tablo 4) İnfantlarda zayıf beslenme, kusma, sinirlilik, sarılık (yenidoğanlarda) veya yalnız ateş gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir (30).

2-24 ay arası ateşli bebeklerde İYE için risk faktörleri bir çalışmada yaş ve cinsiyete göre tanımlanmıştır. Kızlarda iki ve sünnetli erkek çocuklarda 3 yada daha fazla risk faktörü varlığında İYE riski >%2 iken, sünnetsiz erkek çocuklarda hiçbir risk faktörü olmadan İYE riski >%2'dir (3).

Kız çocuklarda tanımlanmış risk faktörleri;

- beyaz ırk
- $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateş
- ≥ 2 gün süren ateş
- ≤ 12 ay hasta
- enfeksiyon odağının olmaması

Erkeklerde tanımlanmış risk faktörleri;

- siyah olmayan ırk
- enfeksiyon odağının olmaması
- $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateş
- ≥ 24 saat süren ateş

Kızlarda ve sünnetli erkek çocuklarda 2 yada daha fazla risk faktörü varlığında İYE riski $>2\%$ iken, sünnetsiz erkek çocuklarda hiçbir risk faktörü olmadan İYE riski $>2\%$ 'dir (3).

İYE klinik olarak en çok 3 şekilde karşımıza çıkar;

Sistit; mesanede patojen mikroorganizmalarla veya diğer nedenlerle enflamasyon oluşması sonucu görülen tabloya verilen addır. Hastalar genellikle dizüri (ağrılı işeme), sık idrar yapma (pollaküri) ve ani idrar gelme, sıkışma hissi (urgency) ile doktora başvurmaktadırlar (31). Sistit ateşe neden olmamakla birlikte, renal skar gibi problemlere de neden olmamaktadır (22).

Aseptomatik Bakteriüri; rutin kontroller veya sağlık taramalarında, üriner sistem yakınması ve kliniği yokken idrarda bakteriüri saptanmasıdır (31).

Akut piyelonefrit: Genellikle sistemik inflamasyon belirtileri ile olan renal parankim tutulumu ile giden bir enfeksiyondur (32). Titreme, yükselen ateş, yan ağrısı, kusma, bazen ishal (peritoneal irritasyona bağlı), kostavertebral açığı hassasiyetinin eşlik ettiği, daha küçük çocuklarda sadece ateş ile görülebilen üst üriner sistem organlarının enfeksiyonudur (22).

Daha az sıklıkla klinikte gördüğümüz diğer durumlar şunlardır:

Akut üretral sendrom; dizüri, pollaküri ve sıkışma hissi şikayetleri ile yapılan tahlillerde anlamlı üreme saptanmadığı durumdur. Bu şikayetlere enfeksiyon dışında; hiperkalsiüri, vulvovaginit, üretra bölgesinin sabun gibi kimyasallarla olan irritasyonu, kristalüri gibi birçok neden de sebep olabilir (31).

Kronik piyelonefrit; tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle böbreklerde küntleşme, pelvikalsiyel dilatasyon, kortikal skar meydana gelmesidir ve genelde radyolojik bir terimdir (31).

Böbrek absesi; intrarenal abse; böbrek parankiminde, perinefritik abse ise böbrek çevresindeki yumuşak dokuda abse oluşumu ile meydana gelir ve nadir görülür (31).

Ürosepsis; kökeni üriner sistem olan bakteriyemi tablosudur (31). İdrar yolu malformasyonları ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan çocuklarda yaşamın ilk aylarında daha sık görülür (11). En yüksek insidans yaşamın ilk yılı ve ikinci ile dördüncü yıllar arasındadır (33).

Tablo 4.İYE olan çocuklarda yaşlara göre semptomlar ve bulgular (1).

Yaş		Semptom ve bulgular	
		Sık	Nadir
≤3 ay		Ateş Kusma Letarji İritabilite	Beslenememe Kilo alamama
≥3 ay	Konuşamayan (<2 yaş)	Ateş	Karın ağrısı Yan ağrısı Kusma Beslenememe
	Konuşan (>2 yaş)	Sık idrara çıkma Dizüri	Disfonksiyonel işeme Yeni başlayan inkontinans Karın ağrısı Yan ağrısı

2.4. TANI

2 yaşından küçük bebeklerde genelde tuvalet alışkanlığı olmadığı için torba yöntemi ile idrar toplama, transüretal kataterizasyon veya USG cihazı eşliğinde suprapubik aspirasyon ile idrar örneği alınmalıdır (1).

2.4.1. İdrar Analizi

Nitrit: Nitrit testi patojen bakterinin nitratı nitrite indirme kabiliyetine bağlıdır. Bu patojen bakterilerin nitrit oluşturmaları için en az birkaç saat idrarda inkübe olmaları gerekmektedir; bu sayede test pozitif sonuçlanacaktır. Bu yüzden sabah saatlerinde alınan idrarda nitrit pozitifliği, gün içinde herhangi bir vakitte alınan idrardan daha fazla görülür. Nitrit; <2 yaş çocuklarda İYE taramak için güvenli değildir, çünkü İYE pozitif vakaların dörtte üçünü kaçırmaktadırlar (12, 22).

Lökosit Esteraz: Lökositler tarafından salınan bir enzimdir. Dipstick testi, lökosit esteraz ve nitritden herhangi biri için pozitif olduğu zaman beraber kullanıldığında %75 duyarlılık ve %82 özgüllük ile İYE'yi tahmin etmek için kullanılabilir (12).

Mikroskopik İnceleme: Santrifüj edilen x40 büyütmede idrarda >5 lökosit/alan veya santrifüj edilmemiş idrarda ise; >10 lökosit/ mm³ miktarda lökosit olmasına piyüri denir. Varlığı enfeksiyonu kanıtlamadığı gibi yokluğu da olmadığını kanıtlamamaktadır. İdrarda piyüri olup, kültür üremesi olmamasına **steril piyüri** denmektedir ve bir çok sebebi vardır (22) (Tablo 5).

Tablo 5. Steril piyüri nedenleri (22)

Kısmen tedavi edilmiş İYE	Viral enfeksiyonlar
Renal tüberküloz	Renal abse
Üriner obstrüksiyon	Üretrit
Renal kistik hastalıklar	Renal tübüler asidoz
Meatal ya da üretral irritasyon (özellikle erkeklerde)	Mesane ve üreter komşuluğundaki inflamasyonlar
Hidronefroz	(Crohn hastalığı, apandisit)

2.4.2. İdrar Kültürü

Kültür için toplanan idrar en kısa sürede ekilmelidir. Oda sıcaklığında birkaç saat gecikme, hem yanlış pozitif hem de yanlış negatif oranları önemli ölçüde arttırmaktadır (3).

Temiz orta akım idrarda tek üropatojenin $\geq 100.000\text{cfu/ml}$ üremesi veya piyüri eşlik ediyorsa $\geq 50.000\text{cfu/ml}$ üremesi, transüretal katater ile alındıysa tek patojenin $\geq 50.000\text{cfu/ml}$ üremesi, suprapubik aspirasyonla ise tek koloni üropatojen üremesi idrar yolu enfeksiyonu için kabul edilir ve İYE tanısı koymak için altın standarttır (3, 22, 34).

2.4.3. İdrar Akış Sitometrisi

Bu yöntem, İYE'yi dışlamak için lökosit esteraz ve nitrit ile kombine kullanıldığında bir tarama testi ve hızlı bir yöntemdir (35). İdrar akış sitometrisi, görsel mikroskopiyle karşılaştırıldığında lökosit, eritrosit ve bakteri sayma doğruluğunu artırmıştır. Florokrom boyalarla boyanan hücreleri özel teknikle sayan idrar analiz cihazları ile yapılır (36,37). Bu yöntem idrar kültürünün yerini tutmamakla birlikte, lökosit esteraz ve nitrit ile beraber negatif idrar kültürünü tahmin etmekte kullanıldığında maliyet ve iş gücünü azaltabilir (37).

2.5. İYE TEDAVİSİ

Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında temel hedefler; şikayetlerde hızlı iyileşme, ürosepsis, ürolitiazis ve böbrek absesi gibi ilgili komplikasyonların ve kalıcı böbrek parankimal hasarının önlenmesidir. Bu amaçlara ulaşmak için idraryolu enfeksiyonları tanınmalı ve hastalığın erken döneminde tedavi edilmelidir. Pediatrie İYE’de kullanılacak antibiyotikler üropatojenlerin elimine edilmesinde etkili olmalı ve bebekler ve çocuklar tarafından iyi tolere edilmelidir. Bu özellikle piyelonefritik dönemler için daha çok önemlidir. Antimikrobiyal ajanlara karşı artan direnç oranlarını göz önünde bulundurularak uygun bir antibiyotik seçimi en önemlisidir (3,4). Özel direnç durumu yoksa dar spektrumlu antibiyotikler ile ampirik tedaviye başlanılmalıdır (26).

Ateş (özellikle $>39^{\circ}\text{C}$ veya >48 saat), septik görünüm, kostovertebral açığı hassasiyeti, immunsupresyon ve altta yatan ürolojik bir anormalliğin olduğu bilinen durum hızla uygun tedavi başlanmalıdır, çünkü bu durumlardan biri ya da birkaçına sahip olan çocuklarda renal parankimal hasarlanma riski çok yüksektir (25).

Ampirik tedavi başlanırken o bölgede hangi patojenlerle en sık karşılaşıldığı ve/veya altta yatan üriner bir anomalinin olup olmadığı değerlendirilmelidir. Örneğin altta yatan üriner patoloji varsa patojen mikroorganizmanın E.coli olma olasılığı yüksektir. İYE geçiren bir hastaya nefrolitiazis eşlik ediyorsa enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın Proteus spp. olma ihtimali yüksektir. Yine sünnetsiz erkek çocuklarda da üropatojen olarak Proteus spp. akla gelmelidir, çünkü proteusların sünnet derisine kolonize olduğu bilinmektedir. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda doğumdan 4 yaşına kadar çocuklarda, özellikle erkeklerde; enterokok üremesi %20'lerde bulunmuştur ve tedavide bu mikroorganizmaya da etkili olabilecek ampirik antibiyotik seçilmelidir (4, 38).

Almanya'da yapılan bir çalışmada hasta 6 aydan büyükse ve altta yatan üriner anomalisi yoksa tedavide intravenöz (IV) 3. kuşak sefalosporinler, aminoglikozid yada ampisilin tedavisi başlanıp devamında oral 3. kuşak sefalosporinler veya diğer oral ajanlarla devam edilmesi önerilmektedir (4). American Academy of Pediatrics'in önerisi ise 2 ayın altında şiddetli semptomları olan hastalarda IV 3. kuşak sefalosporinler, bunun haricinde çocuklara oral 3. kuşak sefalosporinler, amoksisilin-klavulonik asit veya TMP-SMX önerirken; IV tedavi için sefalosporinler ve aminoglikozitleri önermektedir (39) (Tablo 6).

Tablo 6. Steril piyüri nedenleri (3,25).

Antimikrobiyal Ajan	Doz
Amoxicillin-clavulanate	20–40 mg/kg/gün , 3 doz
Trimethoprim-sulfamethoxazole	6–12 mg/kg/gün trimethoprim ve 30-60mg/kg/gün SMX, 2 doz
Cefixime	8 mg/kg/gün , tek doz(ilk gün 16mg/kg/gün)
Cefprozil	30 mg/kg/gün , 2 doz
Cefuroxime axetil	20–30 mg/kg/gün, 2 doz
Cephalexin	50–100 mg/kg/gün, 2 doz
Cefdinir	14mg/kg/gün, tek doz

İYE'lerin oral tedavisi için genel seçenekler arasında sefalosporin, amoksisilin-klavulanik asit veya TMP-SMX bulunur. E.coli'lerin 1. kuşak sefalosporinlere (sefaleksine), TMP-SMX, amoksisiline karşı direncini iyi bilmek gereklidir; çünkü E.coli'nin coğrafi bölgelere göre değişen direnç paterni

bulunmaktadır. Nitrofurontoin gibi ajanlar idrardan atılmasına rağmen parankimal ve kan dolaşımında yeterli seviyede terapötik konsantrasyon oluşturmadığı için küçük çocuk ve infantlarda piyelonefrit ve ürosepsiste kullanılmamalıdır (3). (Tablo 7)

Tablo 7.İYE'nin parenteral tedavisinde kullanılacak ampirik ajanlar(3. 30).

Antimikrobiyal Ajan	Doz
Ceftriaxone	50-75 mg/kg/gün , günde tek doz
Cefotaxime	150 mg/kg/gün, her 6–8 saatte bir
Ceftazidime	100–150 mg/kg doz başı, 8 saatte bir
Gentamicin	7.5 mg/kg/gün , 8 saatte bir
Ampisilin	100mg/kg/gün 4 doz

2.5.1.Hastaneye Yatışı Gerektiren Durumlar

Hastaneye yatış ve/veya parenteral tedaviyi gerektiren aşağıdaki durumlardan biri veya birkaç tanesi olduğu takdirde İYE tedavisi hastanede verilmelidir;(3, 40,41).

- Yaş <2 ay
- Klinik ürosepsis durumu (örn. Toksik görünüm, hipotansiyon, zayıf kapiller dolum vb.)
- İmmüsupresyon
- Oral ilacı tolere edememe veya kusma
- Yeterli ayakta tedavi takibinin olmaması (hastanın yaşadığı yerden veya sosyoekonomik durumundan dolayı)
- Ayaktan tedaviye cevap vermeme

2.6. TEDAVİ SÜRESİ

Çocuklarda yapılan bir çalışmada, 14 gün oral tedavi ya da 3 gün IV ardından 10 gün oral tedavi almasının; kalıcı böbrek hasarı oluşmasında yada ateş süresinde anlamlı fark olmadığı bulunmuş ancak bu sonuçların 1 yaş altı bebeklerle uyumlu olamayabileceği açıklanmış (42).

Komplike olmayan piyelonefrit ile ortaya çıkan, bilinen idrar yolu anomalileri olmayan >1 aylık hastalar için yapılan incelemede, oral ve IV tedavinin eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir. IV tedavisi kullanılıyorsa, günde bir kez aminoglikozid tedavisinin güvenli ve etkili olduğu, çocuğun genel durumu iyileştiğinde ise ayaktan oral antibiyotik ile 10 - 14 güne tamamlayan bir tedavi şemasını önerilmektedir (43).

European Association of Urology (EAU)/European Society for Paediatric Urology (ESPU) Paediatric Guidelines'a göre; oral veya İV tedavi arasında seçim yapılması gerektiğinde; hastanın yaşı, klinik ürosepsis şüphesi, semptomların şiddeti gibi durumlar göz önüne alınması gerekir (44). Yenidoğan ve <2 ay olan bebeklerde ürosepsis ve piyelonefrit riski yüksek olduğu için parenteral antibiyotik tedavisi önerilmektedir (45).

2.7. ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Hastaya antibiyotik başlarken, hastanın yaşı, cinsiyeti, kliniğinin şiddeti, altta yatan üriner anomali olup olmaması, kusma varlığı gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu seçimde en önemli unsurlardan birini antibiyotik direnci oluşturur ve günümüzde gittikçe artan direnç oranları nedeniyle ampirik tedavi seçimi doktorları zorlamaktadır (25). Yapılan bir çalışmada ateşli İYE tedavisinde 48 saat veya daha uzun süre gecikmede renal skar riskinin %47 arttığı saptanmıştır. Ampirik tedavi seçilirken demografik özellikler önemlidir (46).

Bir antibiyotiği ampirik ajan kabul etmek için olası enfeksiyon türünde direnç oranı %20'yi geçmemelidir (47).

Literatürde yurtdışı ve Türkiye'de yapılan bir çok çalışmada idrar kültüründe en sık üreyen mikroorganizmalar E.coli , Klebsiella spp., Enterococcus, *Proteus mirabilis* yer almaktadır. Yurtdışında yapılan çalışmalarda; ampisilin direnci (%48-61,5), amoksisilin klavulonik asit direnci (%18-31,8), TMP-SXT direnci (%17-27,8), seftriakson direnci (%6-7,9), nitrofurantoin direnci (%7-15,7) oranında görülürken, ampisilin direnci (%30,5-69), amoksisilin klavulonik asit direnci (%34,8-44), TMP-SXT direnci (%32-60,8), seftriakson direnci (%10-20,5), nitrofurantoin direnci (%3,6-17) oranında görülmektedir (16, 48-52). Antibiyotik dirençlerinde ki bu farklılıklar; yaş, cinsiyet, altta yatan üriner malformasyon, coğrafik bölgeye göre

değişiklik gösterebilir; yakın zamanda yapılan çalışmalarda bazı antibiyotiklere karşı artan direnç oranları dikkat çekicidir.

Proflakside kullanılan antibiyotik çeşidinin de antibiyotik direncini etkilediğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Çalışmaların birinde, hastaların hiçbiri 3. kuşak sefalosporin proflaksisi almamasına rağmen, 3. kuşak sefalosporinlere yüksek oranda direnç gösterdiği görülmüştür (49). Başka bir çalışmada ise sefalosporin proflaksisi alan hastalarda antibiyotik direnç oranları artarken, TMP-SXT proflaksisi alanlarda belirgin antibiyotik direnç artışı saptanmamış (48). Bunun sebebi; İYE tedavi ve proflaksisinde sefalosporinler kullanıldığında, idrar kültüründe ESBL+ mikroorganizmalar daha sık görülmeye başlanmış olması ve bu üropatojenlerin florokinolonlara, TMP-SXT ve amoksisilin-klavulanata karşı yüksek oranda çapraz direnç göstermesi olduğu görülmüş (53).

2.8. PROFLAKSİ

Pediyatrik akademik çevrelerde tekrarlayan İYE’de profilaktik antibiyotik kullanımının değişik görüşler ortaya çıkmıştır.

Son yapılan çalışmalarda tekrarlayan İYE’de sürekli antibiyotik proflaksisinin kullanılmasının İYE sıklığını azalttığı görülmüştür (7). NICE kılavuzunda ilk İYE sonrası ve asemptomatik İYE’lerde rutin antibiyotik proflaksi önerilmemektedir. Proflaksi başlarken avantaj sağlamaya çalışırken, dezavantajın ağır basabileceğini vurgulanmıştır (1).

Yaş, cinsiyet, daha önceki idrar yolu sıklığı ve VUR’dan bağımsız olarak İYE’ye yatkın hastalarında antimikrobiyal proflaksi önerilmektedir (54).

Bazı çalışmalarda proflaksi tekrarlayan İYE’yi ılımlı ölçüde azaltmasına rağmen, renal skar oluşumunu engellemekte bir etkisi olmadığı saptanmıştır (9).

VUR’lu hastalarda ise; antibiyotik ajanın günlük profilaktik uygulaması sonucu steril idrar sağlandığı ve steril idrarın sürekli geri akışının renal hasara neden olmadığı hatta çoğu durumda reflünün kendiliğinden düzeldiği düşünülmektedir.

VUR’lu hastada proflaksi endikasyonları şu şekildedir:(55)

- VUR'nun derecesine bakılmaksızın, tuvalet eğitimi olmayan tüm hastalar

●VUR'nun derecesine bakılmaksızın, mesane ve barsak disfonksiyonu olan hastalar

●Yüksek dereceli VUR'u olan tüm hastalar (grade 3-4)

Tablo 8.Antibiyotik profilaksi dozları (1).

3 ay ve üzeri çocuklar	
İlk tercih	
Trimethoprim	3 - 5 ay arası , 2 mg/kg gece (maksimum 100 mg her doz) yada 12.5 mg gece 6 ay 5 yaş arası, 2 mg/kg gece (maksimum 100 mg her doz) yada 25 mg gece
Nitrofurantoin – eGFR ≥45 ml/minute	3 ay 11 yaş arası , 1 mg/kg gece
İkinci tercih	
Sefaleksim	3 ay – 15 yaş arası 12,5mg/kg gece (maksimum doz 125 mg)
Amoksisilin	3-11 ay arası 62,5mg gece 1-4 yaş arası 125mg gece

2.9. PROGNOZ

Anatomik, fonksiyonel veya immünolojik anormallikleri olan çocuklar ve ergenlerde İYE'ler; kronik bakteriüri, tekrarlayan sistit veya üst üriner sistem hastalığına ilerleyebilir. Tekrarlayan İYE, kronik renal skarlaşmaya ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir.(3)

Yapılan 9 çalışmayı içeren bir meta-analizde İlk İYE'den 5 ay sonra renal sintigrafilerde çocukların %15,5'inde böbrek skarı mevcut olduğu ve hastalarda yapılan tetkiklerde; ateşli piyelonefrit, altta yatan VUR, anormal mesane USG'Sİ ve E.coli dışı patojenlerle enfekte olduğu saptanmış (56). Çocukluk çağında İYE'lerde hızlıca tanı konması, uygun ampirik tedavinin başlanması ve İYE'nin tekrarlama durumu ileri tetkiklerin yapıpı altta yatan nedenin ortaya çıkarılması, İYE'ye bağlı morbidite ve mortalitenin azalması için temel yaklaşımdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN TÜRÜ VE İZİN

“1-24 ay arası idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklardaki antibiyotik direnci ve antimikrobiyal profilaksinin antibiyotik direncine etkisi” isimli çalışma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde tek merkezli ve retrospektif olarak planlandı. SBÜ’den 31.07.2018 tarihli, 22 nolu karar; 2018-183 protokol kodlu Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu kararı ile tez onayı alındı ve yürütüldü.

3.2. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMAYA ALINMA

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi’nde 1 Ocak 2016- 1 Ağustos 2019 tarihleri arasında polikliniğe başvuran veya serviste yatan 1 ay ile 24 ay arasında olan hastaların tümü ICD-10 tanı kodlarına göre listelendi ve ‘N39.0 Üriner Sistem Enfeksiyonu’, ‘N34 Üretrit’ ve ‘N30 Akut Sistit’ tanı kodlarının bulunduğu toplamda 8367 hastanın bulunduğu bir liste elde edildi. Bu liste içerisinde geriye dönük yaş grubu 1 ay ila 24 ay arasında değişen, idrar tahlili ve idrar kültürüne ulaşılabilen hastalar seçildi.

Hasta bilgilerinin arşivlendiği ‘SARUS Klinik Portal’ kullanılarak bu hastalarla ilgili yaş, cinsiyet, anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve antimikrobiyal profilaksi kullanma bilgilerine erişildi.

Laboratuvar ve klinik bulgulardan faydalanılarak İYE tanısı konulmuş hastaların idrarlarında anlamlı üreme:

- Suprapubik aspirasyonla alınan idrar örnekleri için herhangi bir tek cins mikroorganizmanın üremesi,

- Transüretral katater ile alınan idrarda tek cins mikroorganizmanın ≥ 10.000 koloni(cfu/mL) üremesi,

- Orta akım veya idrar torbası ile toplanan temiz idrar örnekleri için $\geq 100\ 000$ koloni (cfu/mL)üremesi anlamlı üreme olarak kabul edildi

İdrar kültürlerinde yeterli sayıda üremesi olmayan hastalar ya da iki veya daha fazla cins mikroorganizma üremesi olan hastalar ya da mesaneye kalıcı veya intermittan kateter uygulaması gerektiren hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca immun yetmezlik tanısı olan, hematolojik veya onkolojik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri; antimikrobial profilaksi kullanıp kullanmadıkları ve profilakside kullanılan antibiyotığın cinsi, İYE sayısı, profilaksi süresi kaydedildi. Bunlara ek olarak hastaların idrar tetkiklerindeki; lökosit esteraz, nitrit pozitiflikleri, mikroskobideki lökosit varlığı, idrar kültürleri, üreyen mikroorganizma ve koloni sayısı ile üreyen mikroorganizmanın antibiyotik dirençleri değerlendirildi.

Hastalarla ilgili edinilen bilgilere göre cinsiyet ve yaş grupları kendi aralarında değerlendirildi. Literatürde 1 yaş altında İYE sıklığı erkeklerde, bir yaştan sonra kızlarda yüksek olduğu için; hastalar 1-12 ay ve 13-24 ay olarak 2 gruba ayrılarak; cinsiyet ve yaş ortalamaları hesaplandı. Hastalar antibiyotik profilaksisi alan ve almayan, ilk İYE ve tekrarlayan İYE olacak şekilde gruplandırılarak incelendi. ‘ >2 defa üst İYE’ veya ‘1 defa üst ve >1 alt İYE’ veya ‘>3 defa alt İYE’ geçiren çocuklar tekrarlayan İYE olarak değerlendirildi (1). Profilaksi alan hastalarda kullanılan antimikrobial ajanlar; amoksisilin, TMP-SXT, nitrofurantoin ve sefaleksindi. Hastaların profilaksi süreleri 1-5ay, 6-12ay, >12 ay olarak zaman dilimlerine ayrılıp; cinsiyet, ve idrar kültür üremeleri değerlendirildi. Hastaların bir kısmı dönüşümlü antibiyotik profilaksisi aldığı için karşılaştırma yapılamadı. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar önce genel olarak incelendi. Sonra elde edilen kültür sonucu verileri; cinsiyet, yaş grubu, profilaksi alma durumu, İYE sayısına ve profilaksi süresine göre değerlendirildi.

Hastaların antibiyotik dirençleri çalışılan antibiyotiklere göre kaydedildi. Antibiyotik dirençleri genel olarak incelendikten sonra; antibiyotik profilaksisi alan ve almayan hastalar ile İYE sayısına göre değerlendirildi.

3.3. LABORATUVAR

Tam idrar tahlili ‘Elektronika 77 Labu Mat & Urised 2’ cihazında yapılmıştır. İdrarın kimyasal analizinde ‘Labu Mat 2’ kısmında ‘LabStrip U11 Plus GL’ test stribi ile reflektans fotometre yöntemi kullanılmış olup; idrar tahlilinin mikroskopik analizinde ise görüntü işleme yazılımı vasıtasıyla dijital görüntülemeyle hücre belirlenmesi yapılmıştır.

İdrar örnekleri kanlı agara ve eozin metilen mavisi agara (GBL, Türkiye) inoküle edildi ve 37°C’de 18-24 saat inkübe edildi. Aşılardan sonra, büyümüş bakteriler, koloni sayımı sonrasında klasik yöntemlere ve / veya uygun API® tanımlama sistemine (BioMerieux, Fransa) göre belirlendi. Önem düzeyi, orta akışlı idrar için 10⁵ koloni oluşturan birim (CFU) / mL ve çocuklarda klinik belirtiler varsa kateter kültürleri için 10⁴ CFU/mL olarak belirlendi. Antibiyotik duyarlılıkları agar disk difüzyon tekniği kullanılarak belirlendi. 0.5 McFarland’de hazırlanan bakteriyel süspansiyon Müller-Hinton agar (GBL, Türkiye) üzerine yayıldıktan sonra antibiyogram identifikasyon (BD Phoenix) kullanıldı. Bakteriyel hassasiyetler Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü kriterlerine göre değerlendirildi. Antibiyogram sonuçlarına göre antibiyotikler duyarlı ve dirençli olarak iki gruba ayrıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Power analiz sonucunda çalışmaya dahil edilmesi gereken kişi sayısı %95 güven aralığında 133 profilaksi alan, 86 profilaksi almayan hasta olarak hesaplanmıştır. Grupların yaş ve cinsiyete göre eşit dağılım göstermesi için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi uygulandı. Bu şekilde eşit sayıda ve benzer yaş grupları ve cinsiyetten oluşan çocuktan oluşan 133 profilaksi alan, 86 profilaksi almayan toplam 219 hastanın verileri incelendi.

Tanımlayıcı değişkenler, sayısal değerler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics Version 25.0 programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar ki kare testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenlerde iki grubun karşılaştırılması için bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiştir.

İstatistik anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

İYE tanısı alan 1 ay-24 ay yaş grubunda toplam 219 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 113'ü (%51,6) kız, 106'sı (48,4) erkekti. Erkek/kız oranı 1,06 olarak saptandı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların mevcut yaş ortalaması $9,68 \pm 5,74$ aydı. Kız hastaların yaş ortalaması $11,83 \pm 5,65$ ay iken, erkek hastaların yaş ortalaması $7,41 \pm 4,92$ aydı. Kızların yaş ortalamasının erkeklerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,001$)

İYE tanısı alan 1-12 ay yaş grubunda 148 (%67,6) hasta mevcut iken, 13-24 ay yaş grubunda 71 (%32,4) hasta mevcuttu. 1-12 ay yaş grubunda; kız hasta sayısı 60 (%40,5), erkek hasta sayısı 88 (%59,5); 13-24 ay hasta grubunda ise kız hasta sayısı 53 (%73,2), erkek hasta sayısı 18 (%26,8) idi. 1-12 ay yaş grubunda erkek hasta sayısı, 13-24 ay hasta grubunda ise kız hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9.Hastaların demografik özellikleri

	Cinsiyet		P
	Kız	Erkek	
Hasta sayısı	113	106	
Yaş (ay)	$11,83 \pm 5,65$	$7,41 \pm 4,92$	
1-12 ay yaş grubu	60	88	0,000¹
1-12 aylık hastaların ortalama yaşı	$7,80 \pm 2,74$	$6,23 \pm 2,58$	0,001²
13-24 aylık hastaların sayısı	53	18	0,000¹
13-24 aylık hastaların ortalama yaşı	$16,82 \pm 3,39$	$16,33 \pm 2,72$	0,580 ²
*Satır Yüzdesi			
¹ Ki Kare Testi			
² Bağımsız örneklem t testi			

Koyu renkte yazılmış olan verilerdeki $p<0,001$ düzeyinde olup, anlamlı kabul edilmiştir.

4.1. FİZİK MUAYENE BULGULARINA GÖRE HASTALARIN DAĞILIMI

Çalışmamıza alınan 219 hastanın fizik muayene bilgilerinde; 168'inin (%76,71) fizik muayene bulgusu normaldi. Sakral dimple 19 (%8,67) hastada, fimozis 14 (%6,4) hastada, labial sineşi 2 (%0,9) hastada, hipospadias 1 (%0,5) hastada görüldü. Çalışmada erkek hastaların 6'sı (%5,66) sünnetli iken 4'ü (%3,77) sünnetsizdi (Tablo 10).

Tablo 10.Hastaların Fizik Muayene Bulguları

	n	%
Normal	168	66,7
Sakral dimple	19	8,67
Fimozis	14	6,4
Sünnetsiz	6	5,66
Sünnetli	4	3,77
Vezikostomi	2	0,9
Labial sineşi	2	1,88
Hipospadias	1	0,5
Opere meningomiyelosel	1	0,5

4.2. HASTALARIN ANTİBİYOTİK PROFLAKSİSİ KULLANIMI

AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

219 hastadan; 133 (%60,7) hasta antibiyotik profilaksisi alırken, 86 (%39,3) hasta antibiyotik profilaksisi almıyordu.

Antibiyotik profilaksisi alan 63 (%47,4) hasta kız, 70 (%52,6) hasta erkek iken antibiyotik profilaksisi almayan hastaların ise 50'si (%58,1) kız, 36'sı (%41,9) erkekti. Profilaksi kullanma durumuna göre kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,119$).

Proflaksi alan hastaların yaş ortalaması, proflaksi almayan hastaların yaş ortalamasından anlamlı derecede yüksekti. ($10,33 \pm 5,88$ ay vs $8,66 \pm 5,38$ ay, $p=0,036$) (Tablo 11).

Tablo 11.Hastaların profilaksi alma durumuna göre yaş ve cinsiyetlerinin değerlendirilmesi

	Profilaksi		
n=219	Yok	Var	p
Cinsiyet, n(%)			
Kız	50 (58,1)	63 (47,4)	0,119 ¹
Erkek	36 (41,9)	70 (52,6)	
Yaş (ay)			
Ortalama±SD	8,66 ± 5,38	10,33 ± 5,88	0,036^{2*}
Min-Maks	1,0-24,0	1,0-24,0	
Yaş Grubu, n(%)			
1-12 Ay	62 (72,09)	86 (64,66)	0,202 ¹
13 Ay ve Üzeri	24 (27,91)	47 (35,34)	
SD(standart devation): *p<0,05			
¹ Ki kare testi			
² T testi			

4.3. HASTALARIN PROFLAKSİ SÜRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1-5 ay süreyle antibiyotik proflaksisi alan 68 hasta varken, 6-12 ay süreyle antibiyotik proflaksisi alan 47 hasta mevcuttu. 18 hastada ise antibiyotik proflaksisi kullanma süresi 12 aydan fazlaydı. Cinsiyet ve profilaksi süresi açısından hastaları değerlendirdiğimizde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,059$) (Tablo 12).

Tablo 12.Hastaların cinsiyetlerine göre profilaksi sürelerinin karşılaştırması

	Profilaksi Süresi			
n=62	1-5 ay n=68	6-12 ay n=47	12 ay üzeri n=18	p
Cinsiyet, n				
(%)*	27 (38,3)	25 (38,2)	12 (23,5)	0,059 ¹
Kız	41 (46,4)	22 (39,3)	6 (14,3)	
Erkek				
*Satır Yüzdesi				
¹ Ki Kare Testi				

Çalışmamızdaki hastaların %50,2'sinden idrar örneği steril torba ile, %49,8'i transüretal katater ile alınmıştı.

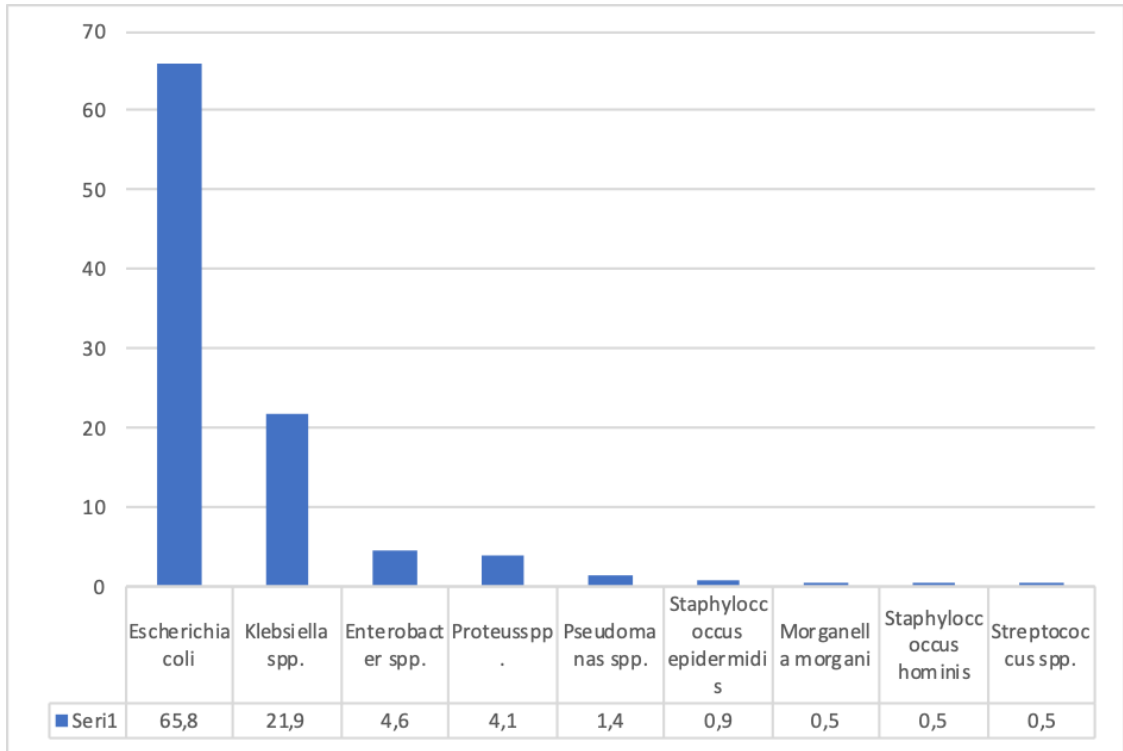
Profilaksi almayan grupta İYE sayısı 1,24±0,5defa iken, profilaksi alan grupta 3,04±1,39 bulundu ve profilaksi alanlarda İYE sayısının daha yüksek olması anlamlıydı (p<0,000) (Tablo 13).

Tablo 13.Hastaların Profilaksi Alma Durumuna Göre İYE SayısınınDeğerlendirilmesi

n=219	Profilaksi Yok	Profilaksi Var	p
İYE Sayısı			
Ortalama±standart sapma	1,24 ± 0,5	3,04 ± 1,39	<0,000 ²
minimum-maksimum	1,0-5,0	1,0 - 6,0	
*Sütun Yüzdesi			
¹ Ki kare testi			
² Bağımsız gruplarda t testi			

4.4. İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İdrar kültüründe en sık izole edilen mikroorganizma üremeleri sırasıyla; *Escherichia coli* 144 (%65,8), *Klebsiella spp.* 48 (%21,9), *Enterobacter spp.* 10 (%4,6), *Proteus spp.* 9 (%4,1), *Pseudomonas spp.* 3 (%1,4), *S. epidermidis* 2 (%0,9), *Morgenella morgani* 1 (%0,5), *Streptococcus spp.* 1 (%0,5), *S. hominis* 1 (%0,5) olarak sıralanmaktaydı (Şekil 2).

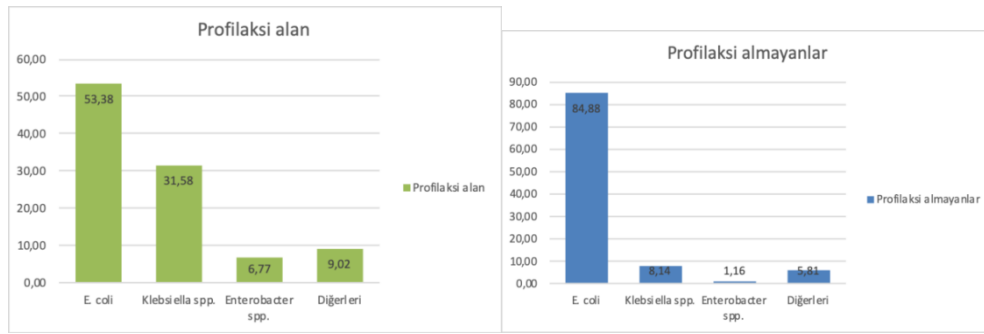


Şekil 2. Hastaların idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların şematik gösterimi

4.5. PROFLAKSİ ALAN VE ALMAYAN GRUPTA İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN BAKTERİLERİN DAĞILIMI

Antibiyotik profilaksisi alan ve almayan hasta gruplarında idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalarda ilk sıra *E. Coli* (%53,8-%84,8) iken, ikinci sırada *Klebsiella spp.*(%31,58-%8,24) yer alıyordu (Şekil 3).

a b

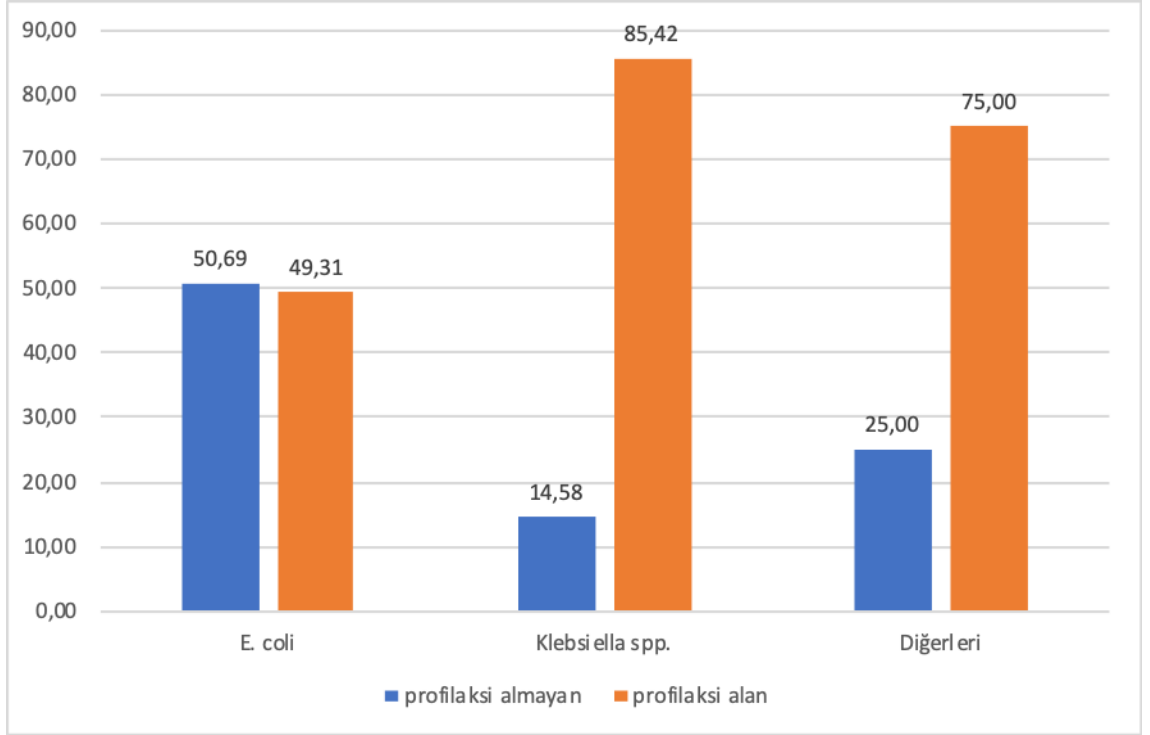


Şekil 3. Profilaksi alan hastalarda ve Şekil 2b. Profilaksi almayan hastalarda idrar kültüründe üreyen bakterilerin yüzde dağılımı

İdrar kültüründe *E. coli* mikroorganizması üreyen hastaların 71'i (%49,31) profilaksi alırken, 73'ü (%50,69) profilaksi almayan gruptaydı.

İdrar kültüründe *Klebsiella spp.* mikroorganizması üreyen hastaların 41'i (%85,42) profilaksi alırken, 7'si (%14,58) profilaksi almayan gruptaydı.

İdrar kültüründe üreyen bakteriler karşılaştırıldığında antibiyotik profilaksisi alan grupta *Klebsiella spp.* üremesinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$) (Şekil 4).



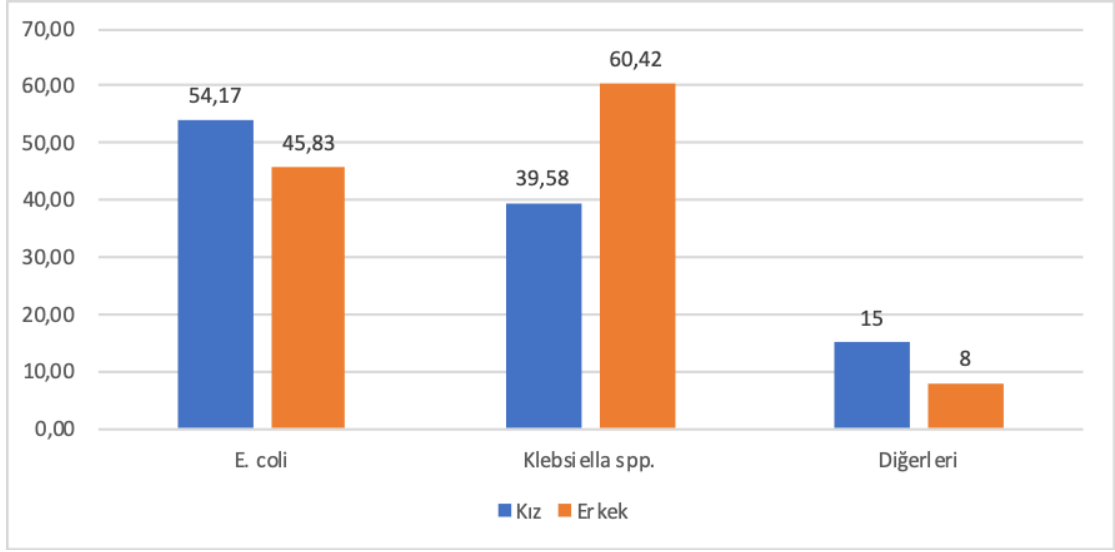
Şekil 4.İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların profilaksi durumuna göre yüzde dağılımı

4.6. İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN BAKTERİLERİN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

İdrar kültüründe *E.coli* mikroorganizması üreyen hastaların 78'i (%54.17) kız iken; 66'sı (%45,83) erkekti.

İdrar kültüründe *Klebsiella spp*üremesi olan kız hasta sayısı 19 (%39,58) iken, erkek hasta sayısı 29 (%60,42) idi (Şekil 5).

Klebsiella spp. mikroorganizma üremesinin erkek hastalarda fazla olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,028$).

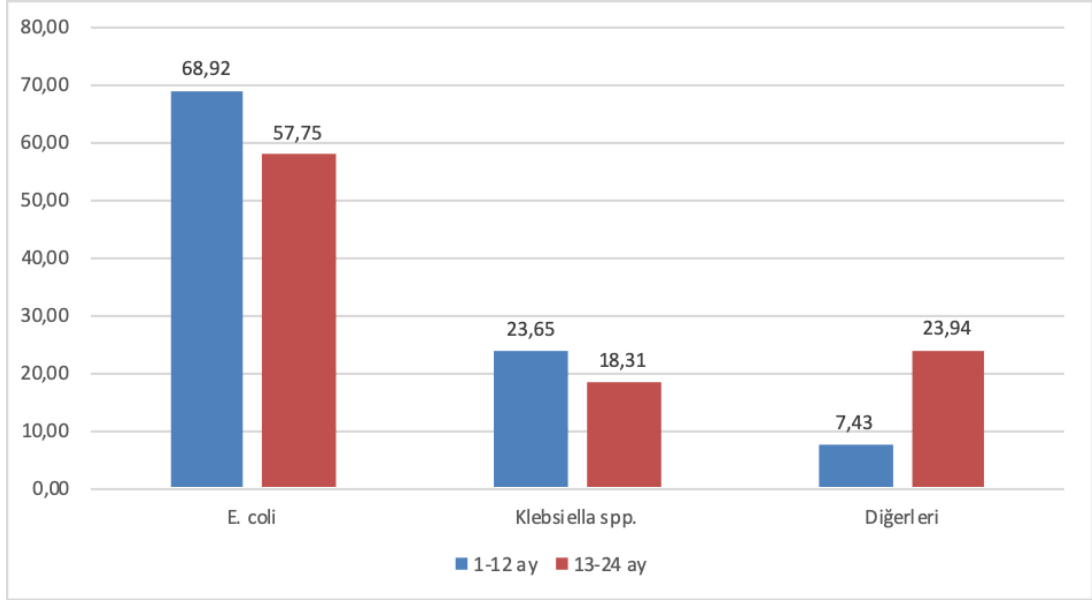


Şekil 5.İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların cinsiyete göre yüzde dağılımı

4.7. İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN BAKTERİLERİN YAŞ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI

1-12 ay yaş grubunda; *E. coli* mikroorganizma üremesi 102 (%68,91) hastada, *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesi 35 (%23,65) hastada, diğer bakteriler 11 (%7,43) hastada görüldü. 13-24 ay yaş grubunda; *E. coli* mikroorganizma üremesi 41 (%57,75) hastada, *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesi 13 (%18,31) hastada, diğer bakteriler 17 (%23,94) hastada görüldü.

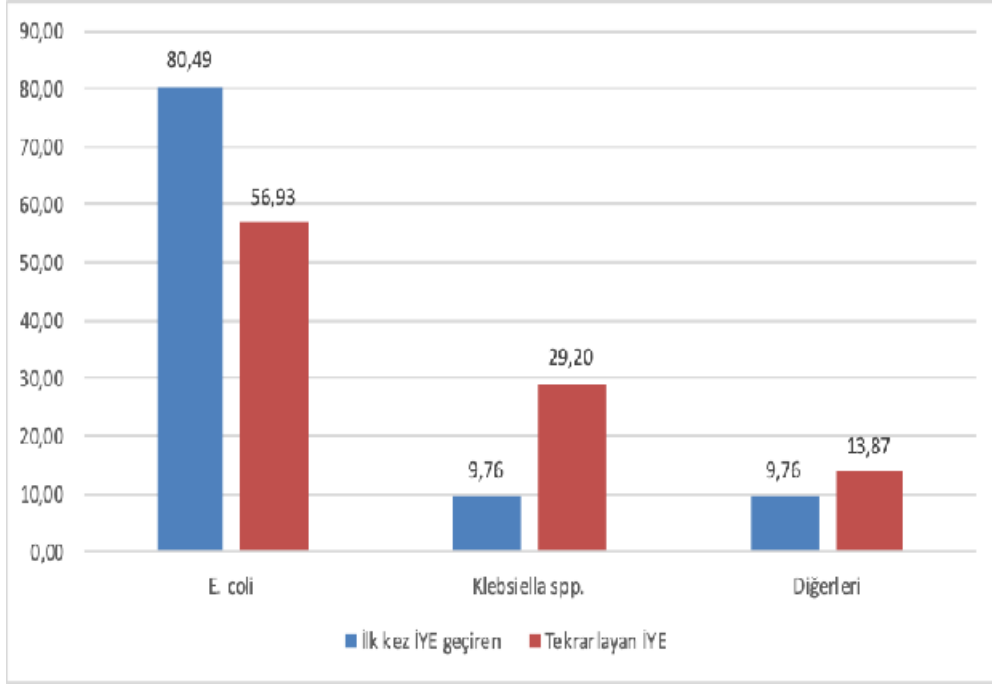
1-12 ay yaş grubunda *E. coli* ve *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesinin daha yüksek oranda saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,017$) (Şekil 6).



Şekil 6.Hastaların yaş gruplarına göre kültür sonuçlarının yüzde dağılımı

4.8. İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN BAKTERİLERİN İYE SAYISINA GÖRE DAĞILIMI

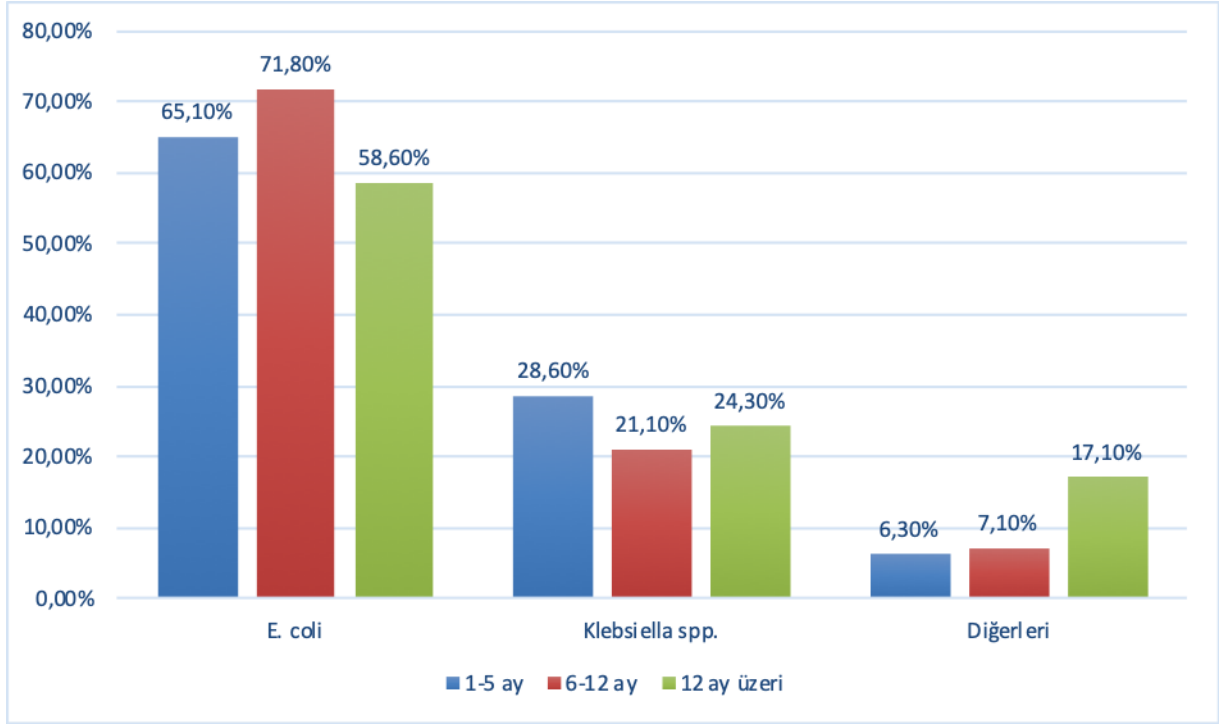
İlk defa İYE geçiren hastaların idrar kültürü incelendiğinde; *E. coli* mikroorganizma üremesi %80,49 (66) hastada, *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesi %9,76 (8) hastada saptandı. Tekrarlayan İYE geçiren hastalarda ise; *E. coli* mikroorganizma üremesi %56,93 (78) hastada, *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesi %29,3 (40) hastada üredi. Tekrarlayan İYE’lerde *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$) (Şekil 7).



Şekil 7.Hastaların İYE sayısına göre kültür sonuçlarının yüzde dağılımı

4.9. İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN BAKTERİLERİN PROFLAKSİ SÜRESİNE GÖRE DAĞILIMI

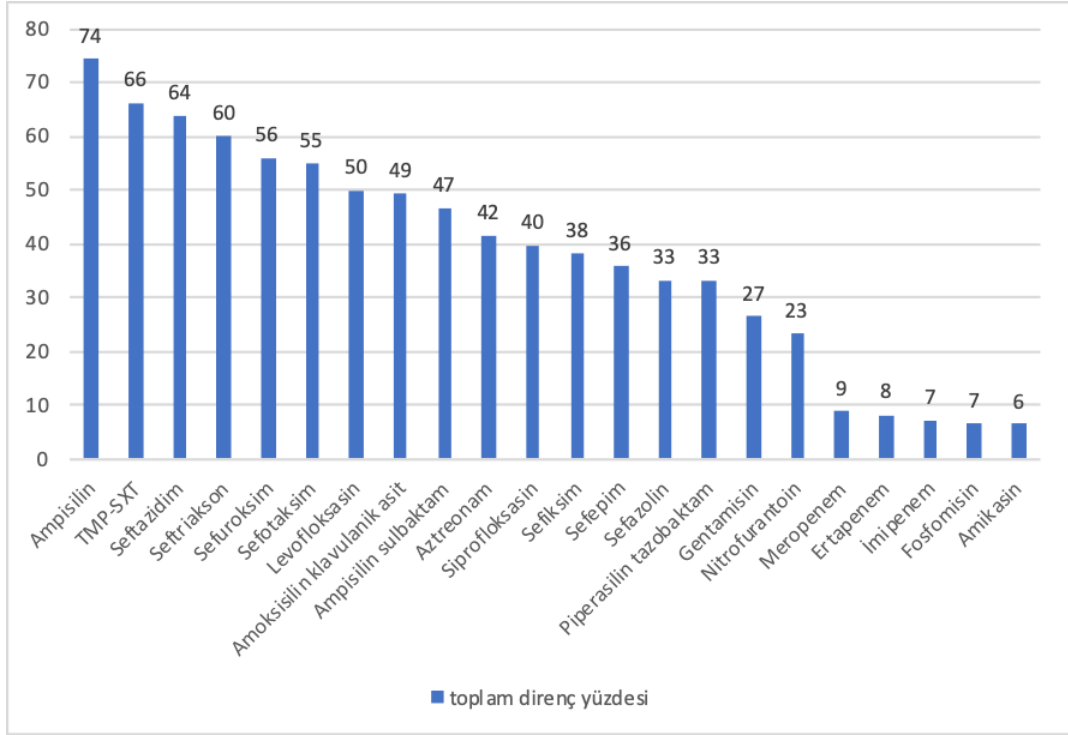
Profilaksi süresi 1-5 ay olan hastalarda; *E. coli* %65,1, *Klebsiella spp.* %28,6, diğer izolatlar %6,3 oranında saptandı. Profilaksi süresi 6-12 ay olan hastalarda ise; *E. coli* %71,8, *Klebsiella spp.* %21,1, diğer izolatlar %7,1 oranında saptandı. Profilaksi süresi 12 ay üzeri olanlarda *E. coli* %58,6 ve *Klebsiella spp.* %24,3 oranında saptandı. Profilaksi süresi ile bakteri üremesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,120$) (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların profilaksi sürelerine göre kültür sonuçlarının yüzde dağılımı

4.10. ANTİBİYOTİK DİRENCİ HAKKINDA ÖZELLİKLER

Hastaların antibiyotiklere toplam direnç oranları Şekil 6’da verilmiştir. Bu grafiğe göre en çok antibiyotik direnci ampisilin (%74), TMP-SXT (%66) ve seftazidimde (%64) görülmüştür. En az antibiyotik direnci ise amikasin (%6), fosfomisin ve imipenemde (%7) görülmüştür (Şekil 9).



Şekil 9. Tüm hastaların antibiyotik direnç oranlarının yüzde dağılımı

4.11. PROFİLAKSİ VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİYE DAİR BULGULAR

Çalışmamızda antibiyotik profilaksisi alan ve almayan hastaların idrar kültürü antibiyotik direnci karşılaştırıldığında; amikasin, amoksisilin klavulanik asit, ampisilin, ampisilin sulbaktam, sefiksim, sefepim, seftriakson, gentamisin, sefuroksim, nitrofurantoin, TMP-SXT, siprofloksasin, seftazidim, sefotaksim, fosfomisin, sefazolin, imipenem, ertapenem, piperasilintazobaktam, levofloksasin, aztreonam ve meropenem dirençleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14.Antibiyotik direncinin profilaksi alma durumuna göre değerlendirilmesi

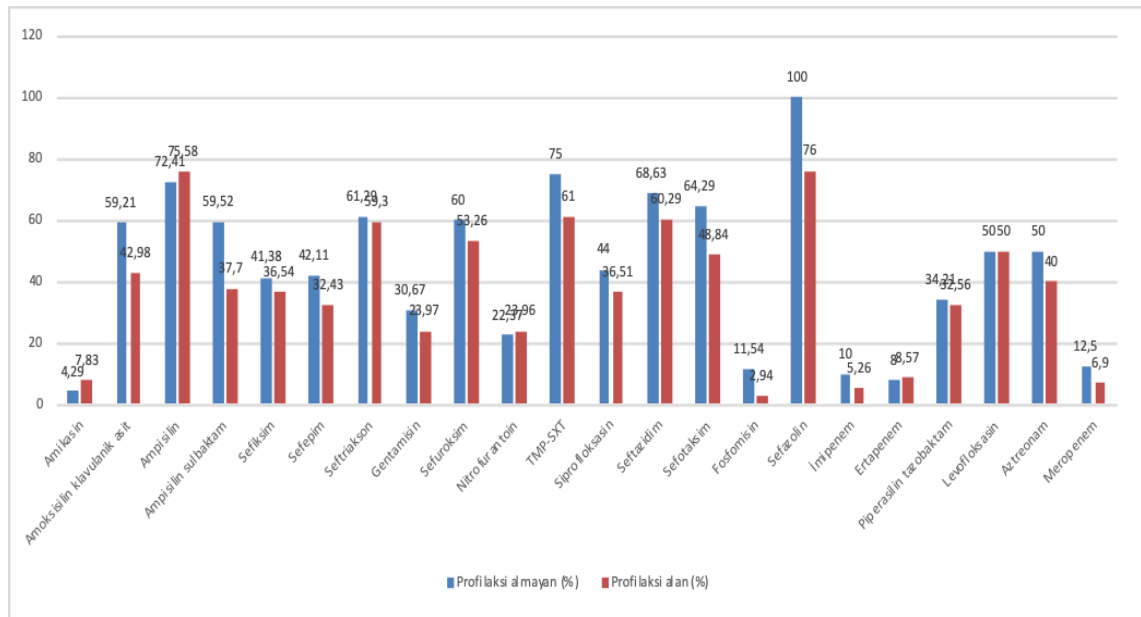
		Profilaksi almayan (%)	Profilaksi alan (%)	p
Amikasin	Duyarlı	95,71	92,17	0,052
	Dirençli	4,29	7,83	
Amoksisilin klavulanik asit	Duyarlı	40,79	57,02	0,059
	Dirençli	59,21	42,98	
Ampisilin	Duyarlı	27,59	24,42	0,067
	Dirençli	72,41	75,58	
Ampisilin sulbaktam	Duyarlı	40,48	62,30	0,065
	Dirençli	59,52	37,70	
Sefiksim	Duyarlı	58,62	63,46	0,691
	Dirençli	41,38	36,54	
Sefepim	Duyarlı	57,89	67,57	0,474
	Dirençli	42,11	32,43	
Seftriakson	Duyarlı	38,71	40,70	0,807
	Dirençli	61,29	59,30	
Gentamisin	Duyarlı	69,33	76,03	0,194
	Dirençli	30,67	23,97	
Sefuroksim	Duyarlı	40,00	46,74	0,444
	Dirençli	60,00	53,26	
Nitrofurantoin	Duyarlı	77,63	76,04	0,654
	Dirençli	22,37	23,96	
TMP-SXT	Duyarlı	25,00	39,00	0,134
	Dirençli	75,00	61,00	
Siprofloksasin	Duyarlı	56,00	63,49	0,211
	Dirençli	44,00	36,51	
Seftazidim	Duyarlı	31,37	39,71	0,334
	Dirençli	68,63	60,29	
Sefotaksim	Duyarlı	35,71	51,16	0,231
	Dirençli	64,29	48,84	
Fosfomisin	Duyarlı	88,46	97,06	0,186
	Dirençli	11,54	2,94	
Sefazolin	Duyarlı	0,00	24,00	0,140
	Dirençli	100,00	76,00	
İmipenem	Duyarlı	90,00	94,74	0,730
	Dirençli	10,00	5,26	
Ertapenem	Duyarlı	92,00	91,43	0,937
	Dirençli	8,00	8,57	
Piperasilin tazobaktam	Duyarlı	65,79	67,44	0,984
	Dirençli	34,21	32,56	
Levofloksasin	Duyarlı	50,00	50,00	1,000
	Dirençli	50,00	50,00	
Aztreonam	Duyarlı	50,00	60,00	0,793
	Dirençli	50,00	40,00	
Meropenem	Duyarlı	87,50	93,10	0,157
	Dirençli	12,50	6,90	

TMP-SXT: Trimetoprim sulfametoksazol

Antibiyotik profilaksisi alan ve almayan hastaların antibiyotiklere toplam direnç oranları Şekil 7’de verilmiştir.

Bu grafiğe göre profilaksi alan hastalarda en çok antibiyotik direnci ampisilin (%76), TMP-SXT (%61) ve seftazidimde (%60) görülmüştür. En az antibiyotik direnci ise fosfomisin (%3), imipenem (%5) ve meropenemde (%7) görülmüştür.

Antibiyotik profilaksisi almayan hastalarda en çok antibiyotik direnci sefazolin (%100), TMP-SXT (%75) ve amikasinde (%72) görülmüştür. En az antibiyotik direnci ise amikasin (%4), ertapenem (%8) ve imipenemde (%10) görülmüştür (Şekil 10).



Şekil 10. Profilaksi alan ve almayan hastaların direnç durumlarının yüzde dağılımı

Tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda amoksisilin klavulanik asit direncinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

İlk defa İYE geçiren çocuklarda ise sefazolin direncinin yüksek olduğu gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Ampisilin, amikasin, ampisilin sulbaktam, sefiksim, sefepim, seftriakson, gentamisin, sefuroksim, nitrofurantoin, TMP-SXT, siprofloksasin, seftazidim, sefotaksim, fosfomisin, imipenem, ertapenem, piperasilin-tazobaktam, levofloksasin, aztreonam ve meropenem direnci ile İYE sayısı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15.Antibiyotik direncinin İYE sayısına göre değerlendirilmesi

		İlk İYE (%)	Tekrarlayan İYE (%)	p
Amikasin	Duyarlı	88,4	91,8	0,450
	Dirençli	11,6	8,2	
Amoksisilin klavulanik asit	Duyarlı	38,81	56,91	0,031*
	Dirençli	61,19	43,09	
Ampisilin	Duyarlı	26,42	25,27	0,880
	Dirençli	73,58	74,73	
Ampisilin sulbaktam	Duyarlı	38,89	61,19	0,073
	Dirençli	61,11	38,81	
Sefiksim	Duyarlı	64,00	60,71	0,770
	Dirençli	36,00	39,29	
Sefepim	Duyarlı	60,00	66,67	0,618
	Dirençli	40,00	33,33	
Seftriakson	Duyarlı	38,18	40,86	0,218
	Dirençli	61,82	59,14	
Gentamisin	Duyarlı	71,64	74,42	0,218
	Dirençli	28,36	25,58	
Sefuroksim	Duyarlı	40,35	46,00	0,596
	Dirençli	59,65	54,00	
Nitrofurantoin	Duyarlı	79,10	75,24	0,613
	Dirençli	20,90	24,76	
TMP-SXT	Duyarlı	27,69	36,80	0,194
	Dirençli	72,31	63,20	
Siprofloksasin	Duyarlı	54,17	64,62	0,211
	Dirençli	45,83	35,38	
Seftazidim	Duyarlı	33,33	38,03	0,420
	Dirençli	66,67	61,97	
Sefotaksim	Duyarlı	37,50	48,94	0,395
	Dirençli	62,50	51,06	
Fosfomisin	Duyarlı	91,67	94,44	0,673
	Dirençli	8,33	5,56	
Sefazolin	Duyarlı	0,00	80,00	0,028*
	Dirençli	100,00	20,00	
İmipenem	Duyarlı	92,86	92,50	0,931
	Dirençli	7,14	7,50	
Ertapenem	Duyarlı	88,89	93,94	0,481
	Dirençli	11,11	6,06	
Piperasilin-tazobaktam	Duyarlı	68,57	65,22	0,866
	Dirençli	31,43	34,78	
Levofloksasin	Duyarlı	100,00	33,33	0,248
	Dirençli	0,00	66,67	
Aztreonam	Duyarlı	75,00	50,00	0,408
	Dirençli	25,00	50,00	
Meropenem	Duyarlı	88,89	92,59	0,442
	Dirençli	11,11	7,41	

TMP-SXT: Trimetoprim sulfametoksazol

5. TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk çağının en sık görülen enfeksiyonlarından biridir ve prepubertal dönemde erkeklerin %1'inde ve kızların %3'ünde görüldüğü bildirilmiştir (22).

Günümüzde İYE şüphesi olan bütün hasta bireylerde morbidite oranını azalttığından dolayı tedaviye mümkün olduğunca erken başlamak gerekmektedir. İYE tedavisi geç kalma; ürosepsis, ürolitiazis, böbrek absesi, renal skar gibi bazıları geri dönüşsüz komplikasyonların görülmesine ve kalıcı böbrek parankimal hasarına neden olabilmektedir (2-4).

Çocuklarda İYE sıklığı yaş, cinsiyete ve altta yatan nedenlere göre değişiklik göstermektedir. 1 yaş altında erkeklerde daha fazla görülürken, bir yaştan üstünde kızlarda daha fazla görülmektedir (16).

Yunanistan'da yapılan yaşları 1 ay ile 14 yaş arasında değişen 262 hastanın bulunduğu çalışmada 105'i erkek ve 157'si kız olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların mevcut yaş ortalaması 0,77 iken; erkeklerin ortalama yaşı 4 ay, kızların ortalama yaşının 1,5 yıl olduğu saptanmıştır (57). Amerikada yapılan bir başka çalışmada ise yaş aralığı 2-72 ay olan 607 hastanın 558'i (%91,9) kız, 49'u (%8,1) erkek olduğu ve hastaların belirtilen ortanca yaşını 12 ay olarak vurgulanmıştır (58). Ülkemizde yapılan bir çalışmada; 1 ay-16 yaş arasında 150 hastanın 85(%56,7) hasta kız, 65(%43,3) hasta erkekti ve hastaların ortalama yaşı 42.7 ± 44.2 ay idi (59). Ankara'da 2008-2013 yılları arasında; 0-16 yaş arasında 492 hastanın 309'u (%78,8) kız iken, 83'ü (%21,2) erkekti. Bu hastaların ortalama yaşları $54,19 \pm 47,91$ ay olarak bildirilmiştir (60). Bizim çalışmamızda ise; 1 ay-24 ay arasında toplam 219 hastanın 113'ü (%51,6) kız, 106'sı (%48,4) erkekti. Hastaların mevcut yaş ortalaması $9,68 \pm 5,74$ ay iken; kız hastaların yaş ortalaması $11,83 \pm 5,65$ ay iken, erkek hastaların yaş ortalaması $7,41 \pm 4,92$ aydı. Kızların yaş ortalamasının erkeklerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı ve literatürle uyumluydu.

Yapılan çalışmalarda patolojik fimosis, parafimoz, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunu arttırdığı görülmüş (61). Sünnet derisinin üropatojenik mikroorganizma türlerini barındırma olasılığı yüksektir. 7 ay küçük çocuklarda sünnet derisinin üretral meatusu açığa çıkaracak şekilde geri çekilememesi, ateşli

İYE'si olan erkeklerde, İYE olmayanlara göre daha yaygın bulunmuştur (% 85'e karşı %42) (62). Yine literatürde yer alan; İYE'nin önlenmesine yönelik randomize ve gözlemsel sünnet çalışmalarının sistematik bir incelemede; bir İYE'yi önlemek için 111 sünnetin gerekli olduğunu bulunmuştur (63). Spina bifida hastalarında bulgular; asemptomatikten, tekrarlayan İYE'ye neden olan nörojenik mesaneye kadar değişebilir(64). Çalışmamızdaki 219 hastanın muayene bilgilerinde; 168'inin (%76,71) fizik muayene bulgusu normaldi. Sakral dimple 19 (%8,67) hastada, fimozis 14 (%6,4) hastada, labial sineşi 2 (%0,9) hastada, hipospadias 1 (%0,5) hastada görüldü. Çalışmada erkek hastaların 6'sı (%5,66) sünnetli iken 4'ü (%3,77) sünnetsizdi.

İtalya'da yapılan bir çalışmada antibiyotik profilaksisi alan 211 hastanın; 144'ünün (%68,5) kız, 67'sinin (%31,5) erkek olduğu ve hastaların ortalama yaşının ise 10,6 ay olduğu bulunmuş. Antibiyotik profilaksisi almayan 127 hastanın ise; 90'ı (%70,9) kız, 37'si (%29,1) erkekti ve bu hastaların ortalama yaşı 10,2 ay idi (5). Hindistan'da yapılan çalışmada antibiyotik profilaksisi alan 47 hastanın 31'i (%65,9) erkeki 16'sı (%34,1) kız hastaydı ve ortalama yaşlarını 5.7 ± 3.2 aydı. Antibiyotik profilaksisi almayan 46 hastanın da erkek/kız hasta sayısı benzerken; ortalama yaşları 4.8 ± 3.1 aydı (65). Ülkemizde yapılan çalışmada ise antibiyotik profilaksisi alan 50 hastadan; 22'si (%44) erkek, 28'i (%56) kız; antibiyotik profilaksisi almayan 100 hastadan ise; 43'ü (%43) erkek, 57'si (%57) kızlardan oluşmaktaydı (66). Çalışmamızda antibiyotik profilaksisi alan 133 hastanın 63'ü (%47,4) kız iken 70'i (%52,6) erkekti. Antibiyotik profilaksisi almayan 86 hastanın ise 50'si (%58,1) kız, 36'sı (%41,9) erkekti. Antibiyotik profilaksisi alan hastaların yaş ortalaması $10,33 \pm 5,88$ iken, profilaksi almayan grupta yaş ortalaması $8,66 \pm 5,38$ olarak saptandı. Antibiyotik profilaksisi kullananların yaş ortalamasının daha yüksek olması literatürdeki bazı çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

2-24 ay arası ilk İYE geçiren çocuklara NICE ve American Academy of Pediatrics (APP) kılavuzlarında antibiyotik profilaksisi önerilmemekte, yapılan bir meta-analizde de aynı yaş grubunda VUR olmayan veya evre 5 hariç VUR'u olan çocuklarda tekrarlanan İYE'nin önlenmediği saptanmıştır (1,34). Literatürde çalışmalarında profilaktik antibiyotiklere karşı gelişen direnç yüzünden; İYE'nin tekrarlamasını engelleyemediğini göstermişlerdir (6). Ülkemizde de profilaksinin

İYE tekrarlama oranını azaltmadığını gözlemlemişlerdir (59). Profilaksi alanlarda İYE sayısını 2 ± 2.32 , almayanlarda 1 ± 1.19 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak profilaksi almayan çocukların İYE sayısı $1,24\pm0,5$ defa iken, profilaksi alan grupta $3,04\pm1,39$ bulundu ve profilaksi alanlarda İYE sayısının daha yüksek olması anlamlı olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara bakılarak geçmişte ve halen yaygın profilaksi kullanımı nedeniyle gelişen antibiyotik direncinin İYE nükslerine sebep olduğu düşünülebilir.

İstanbul'da yapılan bir çalışmada 2001-2003 yılları arasında idrar kültüründe en sık izole edilen bakteriler sırasıyla; *E. coli* (%59,6), *Klebsiella spp.* (%18,9), *Proteus spp* (%13,3), *Pseudomonas* (%3,2), *Enterobacter spp.* (%2,8) olduğu, aynı çalışmada 2011-2014 yılları arasında da idrar kültürlerinde aynı mikroorganizmaların ürediği saptanmış (67). Yine farklı yıllarda Konya ve Tokat'ta yapılan çalışmalarda da bu sıralama değişmemiştir (68,69). 2006 yılında Yunanistan'da, 2014 yılında İran'da, 2016 yılında Amerika'da yapılan çalışmalarda da ilk sırada *E.coli*, ikinci sırada *Klebsiella spp.* üremesi saptanmıştır (57,70,71). Çalışmamızda idrar kültüründe en sık izole edilen bakteriler sırasıyla; *E. coli* (%65,8), *Klebsiella spp.* (%21,9) ve *Enterobacter spp.* (%4,6) olarak saptanmıştır. Çalışmamızın bulguları genel olarak literatürdeki çalışmaların bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada antibiyotik profilaksisi başlamadan bakılan idrar kültürü üremelerinde; *E. coli* (%77.5), *Klebsiella pneumoniae* (%10.5) ve *Proteus mirabilis*'in (%4.5) yüksek oranda bulunduğunu bildirmişlerdir. Aynı hastalara TMP-SXT başlandıktan sonra ise idrar kültüründeki üremelerin; *E. coli* (%48), *Proteus mirabilis* (%24) ve *Klebsiella pneumoniae* (%17) olarak gözlemlendiği, vurgulanmıştır. Profilaksi sonrası hastaların, geniş spektrumlu β -laktamaz üreten bakterilere veya çoklu ilaca dirençli üropatojenlere sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüş (48). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda da profilaktik antibiyotik alan çocuklarda *E. coli*'nin daha az izole edildiği bildirilmiştir (49,72). Brezilya'da 735 hastayla yapılan bir çalışmada antibiyotik profilaksisi alan hasta sayısının 624 olduğu ve idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların; *E. coli* (% 69,8), *Proteus spp.* (% 11.6) ve *Klebsiella spp.* (% 8.5) olduğunu bildirmişlerdi (50). 2008 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada antibiyotik profilaksisi alan ve almayan

hastalarda genel olarak bakıldığında, idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların sırasıyla; *E. coli* %70, *Proteus mirabilis* %7, *Enterobacter spp* %7, *Pseudomonas aeruginosa* %4, *Klebsiella oxytoca* %4, *Klebsiella pneumoniae* %4 ve *Citrobacter spp.* %4 olduğunu raporlamışlardır (73). Ülkemizde yapılan bir çalışmada profilaksi alan hastalarda yine en sık üreyen mikroorganizma *E.coli* idi (59). Çalışmamızda ise profilaksi alan hastalarda idrar kültüründe izole edilen bakteriler sırasıyla; *E. coli* %53,38, *Klebsiella spp.* %31.58, *Proteus spp.* %6.77 olarak saptanırken; profilaksi almayan grupta sırasıyla %84.88 *E. coli*, %8,14 *Klebsiella spp.*, %1,6 *Enterobacter spp.* olarak saptandı. Antibiyotik profilaksisi alan ve almayan grupta en sık *E.coli* üremesi görülmesi, çoğunda ikinci sırada *Klebsiella spp.* görülmesi çalışmamızla paralellik göstermektedir. Bununla beraber literatürdeki çoğu çalışmada profilaksi alan grupta *E.coli* üremesi azalırken, non-*E.coli* dışı patojenlerin arttığı görülmüş, bizim çalışmamızda da profilaksi alan grupta *Klebsiella spp.* üremesinin fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Amerika’da yapılan bir çalışmada; kızlarda idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların sırasıyla; *E. Coli* (%83,5), *Enterococcus spp.*(%6,9), *Klebsiella spp.* (%4,7) olduğu, erkeklerde idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların ise; *E. Coli* (%55,9), *Enterococcus spp.*(%19,8), *Klebsiella spp.* (%10,7) olduğu bildirilmiştir (38). Yine Amerika’da yapılan bir çalışmada kız ve erkek hastalarda idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların sırası aynı bulunmuştur (15). İran’da yapılan bir çalışma ise İYE geçiren kız ve erkeklerin idrar kültüründe üreyen en sık etkenin yine *E.coli* olduğu vurgulanırken; *Klebsiella spp.* prevelansının erkeklerde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (70). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise kız ve erkek hastaların idrar kültüründe sırasıyla *E.coli* ve *Klebsiella spp.*’nin olduğu ve *E.coli* kızlarda daha sık görüldüğü raporlanmıştır (59). Çalışmamızda ise idrar kültüründe *E.coli* mikroorganizması üreyen hastaların 78’i (%54.17) kız, 66’sı (%45,83) erkek iken *Klebsiella spp.* üremesi olan kız hasta sayısı 19 (%39,58) iken, erkek hasta sayısı 29 (%60,42) idi. İran’daki çalışmaya paralel olarak erkeklerde *Klebsiella spp.* üremesi daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar açısından bakıldığında ise Amerika’da yapılan bir çalışmada hastaların idrar kültürlerinde sırasıyla; *E. coli*

(%78), diğer gram negatif basiller (%16), Enterococcus (%4) olarak saptanmıştır (75). Zonguldak'ta yapılan çalışmada ise tekrarlayan İYE geçiren hastaların idrar kültüründe izole edilen mikroorganizmalar; E.coli (%58,4), Klebsiella spp. (%16,6), Proteus mirabilis (%10,2) oranında üremiştir (59). Bizim çalışmamızda ise ilk defa İYE geçiren hastaların idrar kültürü incelendiğinde; E. coli (%80,49), Klebsiella spp. (%9,76) hastada görülürken, tekrarlayan İYE geçiren hastalarda ise; E. coli (%56,93), Klebsiella spp. (%29,3) hastada üredi. Tekrarlayan İYE'lerde Klebsiella spp. mikroorganizma üremesinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı. Pediatrie kullanılacak antibiyotikler üropatojenlerin elimine edilmesinde etkili olmalı ve bebekler ve çocuklar tarafından iyi tolere edilmelidir. Bu özellikle piyelonefritik dönemler için çok daha önemlidir. Antimikrobiyal ajanların bazılarında karşı artan direnç oranlarını göz önünde bulundurarak uygun bir antibiyotik seçimi en önemlisidir(3,4). Bunun içinde ampirik tedavi başlanırken o bölgede hangi patojenin en sık karşılaşıldığı ve/veya altta yatan üriner bir anomalinin olup olmadığı değerlendirilmelidir (4,38). Özel direnç durumu yoksa dar spektrumlu antibiyotikler ile ampirik tedaviye başlanılmalıdır (71).

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada sırasıyla; ampisilin direnci %61,5, TMP-SXT direnci %27,8, amoksisilin-klavulanik asit direnci %18, sefuroksim direnci %7,9, gentamisin direnci %6 olarak saptanırken; Amerika'da yapılan bir çalışmada antibiyotik dirençleri sırasıyla; ampisilin direnci %48, sefazolin direnci %25, TMP-SXT direnci %17, nitrofurantoin direnci %7, sefuroksim direnci %6, sefotaksim direnci %4, sefepim direnci %2, getamisin direnci %2, amikasin direnci %0 olarak bildirilmiştir (49,57). Ülkemizde 2018 yılında yapılan bir çalışmada hastaların idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri sırasıyla; TMP-SMX direnci %60,8, seftriakson direnci %20,5, sulbaktam-ampisilin direnci %17,4, amikasin direnci %13,4, imipenem direnci %0,6 olarak gelmiştir (16). Bizim çalışmamızda ise hastalardaki antibiyotik dirençleri sırasıyla; ampisilin direnci %74, TMP-SXT direnci %66, seftazidim direnci %64, seftriakson direnci %60, sefuroksim direnci %56, sulbaktam-ampisilin direnci %47, gentamisin direnci %27, nitrofurantoin direnci %23, meropenem direnci %9, amikasin direnci %6 olarak

saptandı. Çalışmamızın bulgularına göre literatürde antibiyotik sıralamaları benzer olsa da direnç oranlarında artış dikkati çekmiştir. Bu farklılıklar; yıl, ülke, çalışılan örneklem grubu yaş ortalaması, altta yatan üriner sistem patolojisi, profilaksi alıp almamaları, İYE sayısı ve kullanılan antimikrobiyal tedavilerden kaynaklanabilir.

İlk defa İYE geçiren hastaların idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri ile ilgili Yunanistan’da yapılan çalışmada sırasıyla; amoksisilin direnci %54,4, amoksisilin klavulonat direnci %29,9, sefuroksim direnci %17,7, nitrofurantoin direnci %14,1, amikasin direnci %11, seftriakson direnci %10,8, seftazidim direnci %5,95, siprofloksasin direnci %5,93 gentamisin direnci %5,71, amikasin direnci %5,07, imipenem direnci %1,95 bildirilmişken, tekrarlayan İYE geçiren hastalarda; amoksisilin direnci %59,1, amoksisilin klavulonat direnci %38,7, sefuroksim direnci %25,8, siprofloksasin direnci %17,7, seftriakson direnci %16,7, gentamisin direnci %14,3, nitrofurantoin direnci %14,1, amikasin direnci %11, seftazidim direnci %12,1, amikasin direnci %11,8, imipenem direnci %3,03 olarak bildirilmiş (5). Ülkemizden yapılan çalışmada tekrarlayan İYE olan hastaların idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri sırasıyla; ampisilin direnci %71,9, sefalotin direnci %45,3, TMP-SMX direnci %45,1, amikasin direnci %2,9, imipenem direnci %1, ertapenem direnci %1 olarak saptanmıştır (59). Çalışmamızda ise tekrarlayan İYE olan çocuklarda amoksisilin klavulanik asit direnci yüksek saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak ampisilin, amikasin, ampisilin sulbaktam, sefiksim, sefepim, seftriakson, gentamisin, sefuroksim, nitrofurantoin, TMP-SXT, siprofloksasin, seftazidim, sefotaksim, fosfomisin, imipenem, ertapenem, piperasilin-tazobaktam, levofloksasin, aztreonam ve meropenem direnci ile İYE sayısı arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İlk defa İYE geçiren çocuklarda ise sefazolin direncinin yüksek olduğu gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ampisilin, amikasin, ampisilin sulbaktam, sefiksim, sefepim, seftriakson, gentamisin, sefuroksim, nitrofurantoin, TMP-SXT, siprofloksasin, seftazidim, sefotaksim, fosfomisin, imipenem, ertapenem, piperasilin-tazobaktam, levofloksasin, aztreonam ve meropenem direnci ile İYE sayısı arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bitsori'nin bulgularıyla çalışmamızın bulgularının uyumlu olduğu, ancak bizim

çalışmamızda saptanan direnç oranlarının nispeten daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun nedeni yıllar geçtikçe artan antibiyotik kullanımı olabileceği düşünüldü.

Yunanistan'da yapılan bir çalışmada antibiyotik profilaksisi almayan hastaların idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri sırasıyla; amoksisilin direnci %54,4, amoksisilin klavulonat direnci %29,9, sefuroksim direnci %17,7, nitrofurantoin direnci %14,1, amikasin direnci %11, seftriakson direnci %10,8, seftazidim direnci %5,95, siprofloksasin direnci %5,93 gentamisin direnci %5,71, amikasin direnci %5,07, imipenem direnci %1,95 iken, profilaksi alan hastalarda bu oran; ; amoksisilin direnci %57,7, amoksisilin klavulonat direnci %37,9, sefuroksim direnci %34, seftriakson direnci %30,6, seftazidim direnci %18,7 nitrofurantoin direnci %18,5, gentamisin direnci %15,6, amikasin direnci %10,2, imipenem direnci %5,36, siprofloksasin direnci %4,35 olarak saptanmıştır. Yunanistan'da yapılan bu çalışmada profilaksi alan grupta seftriakson, amoksisilin ve kotrimaksazol antibiyotik direnç oranları yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Bu antibiyotiklerin direnç oranlarının yüksek olmasının sebebinin de E.coli dışı patojenlere bağlı olduğu gözlenmiş; çünkü çalışmada E.coli izolatlarının antibiyotik direnci ayrı incelendiğinde belirgin fark saptanmamış (5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise antibiyotik profilaksisi alan hastalarda amoksisilin ve seftriakson dirençleri daha yüksek bulunmuştur (59). Çalışmamızda ise tüm antibiyotiklerde profilaksi alan ve almayan çocuklar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Profilaksi alan hastalarda amikasin direnci %7,83 iken, almayanlarda %4,29, profilaksi alan hastalarda amoksisilin klavulanik asit direncini %42,98 iken, almayanlarda %59,21, profilaksi alan hastalarda sefepim direncini %32,43 iken, almayanlarda %42,11, profilaksi alan hastalarda ampisilin direncini %75,58 iken, almayanlarda %72,41 olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak farklılık olmamasına rağmen, amikasin ve ampisilin direncinin profilaksi alan çocuklarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Karacı ve arkadaşlarının çalışmasındaki ampisilin direncinin profilaksi alan hastalarda yüksek bulunmasıyla bizim çalışmamızın bulgusu uyumludur. Antibiyotik profilaksisinin aşırı kullanımıyla ilgili en büyük sorun, antibiyotiğe dirençli mikroorganizma türlerinin ortaya çıkmasıdır. Bu tür antibiyotiğe dirençli türlerin oranı, profilaksi amaçlı geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanımı nedeniyle, önemli bir sağlık problemi olmayan

çocuklarda bile son yıllarda giderek artmıştır. E. coli gibi geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten çoklu ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkışı ile penisilin, sefalosporin ve monobaktamlar gibi geniş spektrumlu antibiyotikleri hidrolize edebilmektedirler (75). Bu yüzden hekimlerin antibiyotik profilaksisi başlarken daha dikkatli olmaları gerekmektedir.

Çalışmamızda literatürde olan yaygın kanının aksine profilaktik antibiyotik kullanan hastaların antibiyotik direncinin artmadığı, ampisilin ve amikasinin direncinin daha yüksek olabileceği akılda tutularak, hastanemize İYE ile gelen hastalarda ampirik tedavi başlarken daha dikkatli antibiyotik seçimi yapılmasını öneriyoruz.

6. SONUÇLAR

1. İYE tanısı alan 219 hastanın dahil edildiği bu çalışmada erkek/kız oranı 1,06/1 olarak literatüre uygun olarak bulundu.
2. İYE tanısı alan hastaların mevcut yaş ortalaması $9,68 \pm 5,74$ ay olup; kızlarda $11,83 \pm 5,65$ ay iken, erkeklerde $7,41 \pm 4,92$ aydı. Kızların yaş ortalamasının erkeklerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,001$)
3. İYE tanısı alan 1-12 ay yaş grubunda 148 hasta mevcut iken, 13-24 ay yaş grubunda 71 hasta mevcuttu. 1-12 ay yaş grubunda; erkek hasta sayısının ile 13-24 ay hasta grubunda ise kız hasta sayısının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,001$)
4. Çalışmamıza alınan 219 hastanın 168'inin fizik muayene bulguları normaldi.
5. 219 hastadan; 133 hasta antibiyotik profilaksisi alırken, 86 hasta almıyordu. Antibiyotik profilaksisi alan 63 hasta kız, 70 hasta erkek iken; antibiyotik profilaksisi almayan hastaların ise 50'si kız, 36'sı erkekti. Profilaksi kullanma durumuna göre kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu. ($p = 0,119$)
6. Profilaksi alan hastaların yaş ortalaması, profilaksi almayan hastaların yaş ortalamasından anlamlı derecede yüksekti. ($10,33 \pm 5,88$ ay vs $8,66 \pm 5,38$ ay, $p = 0,036$).
7. Cinsiyet ve profilaksi süresi açısından hastaları değerlendirdiğimizde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p = 0,059$)
8. Profilaksi almayan grupta İYE sayısı $1,24 \pm 0,5$ defa iken, profilaksi alan grupta $3,04 \pm 1,39$ bulundu ve profilaksi alanlarda İYE sayısının daha yüksek olması anlamlıydı. ($p < 0,000$)
9. İdrar kültüründe en sık izole edilen mikroorganizma üremeleri sırasıyla; *Escherichia coli* (%65,8), *Klebsiella spp.* (%21,9) ve *Enterobacter spp.* (%4,6) olarak bulundu.
10. Antibiyotik profilaksisi alan ve almayan hasta gruplarında idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalarda ilk sıra *E. Coli* (%53,8-%84,8) iken, ikinci sırada *Klebsiella spp.* (%31,58-%8,24) yer alıyordu. Antibiyotik profilaksisi alan grupta *Klebsiella spp.* üremesinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p = 0,001$)

11. İdrar kültüründe *E.coli* mikroorganizması üreyen hastaların 78'i (%54,17) kız iken; 66'sı (%45,83) erkek, *Klebsiella spp* üremesi olan kız hasta sayısı 19 (%39,58) iken, erkek hasta sayısı 29 (%60,42) idi. *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesinin erkek hastalarda fazla olması istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,028)
12. 1-12 ay yaş grubunda; *E. coli* mikroorganizma üremesi 102 (%68,91) hastada, *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesi 35 (%23,65) hastada; 13-24 ay yaş grubunda; *E. coli* mikroorganizma üremesi 41 (%57,75) hastada, *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesi 13 (%18,31) hastada görüldü. 1-12 ay yaş grubunda *E. coli* ve *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesinin daha yüksek oranda saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,017)
13. İlk defa İYE geçiren hastaların idrar kültürü incelendiğinde; *E. coli* mikroorganizma üremesi %80,49 (66) hastada, *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesi %9,76 (8) hastada, tekrarlayan İYE geçiren hastalarda ise; *E. coli* mikroorganizma üremesi %56,93 (78) hastada, *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesi %29,3 (40) görüldü. Tekrarlayan İYE'lerde *Klebsiella spp.* mikroorganizma üremesinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,000)
14. Profilaksi süresi ile bakteri üremesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0,120)
15. Çalışmamızda hastaların genel antibiyotik direncine bakıldığında; en çok antibiyotik direnci; ampisilin (%74), TMP-SXT (%66) ve seftazidimde (%64), en az antibiyotik direnci ise amikasin (%6), fosfomisin ve imipenemde (%7) görülmüştür.
16. Antibiyotik profilaksisi alan ve almayan hastaların idrar kültürü antibiyotik direnci karşılaştırıldığında, antibiyotik dirençleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (p>0,05)
17. Profilaksi alan hastalarda en çok antibiyotik direnci ampisilin (%76), TMP-SXT (%61) ve seftazidimde (%60) görülürken; en az antibiyotik direnci ise fosfomisin (%3), imipenem (%5) ve meropenemde (%7) görülmüştür.
18. Antibiyotik profilaksisi almayan hastalarda en çok antibiyotik direnci sefazolin (%100), TMP-SXT (%75) ve ampisilinde (%72) görülürken; en az

antibiyotik direnci ise amikasin (%4), ertapenem (%8) ve imipenemde (%10) görülmüştür.

19. Tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda amoksisilin klavulanik asit direncinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$)
20. İlk defa İYE geçiren çocuklarda ise sefazolin direncinin yüksek olduğu gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$)
21. Profilaksi ve antibiyotik direnci arasında ilişkiyi daha netleştirmek için daha çok hasta ile prospektif bir çalışma yapılmalı ve hastaların altta yatan üriner sistem anomalilerine göre değerlendirilmesini düşünüyoruz.

7. KAYNAKÇA

1. NICE. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Clinical guideline Published: 22 August 2007. Erişim adresi: www.nice.org.uk/guidance/cg54
2. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds) Pediatric Nephrology, Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins, 2004;5: 1007–1027.
3. Kenneth B. Roberts, M. (n.d.). Urinary Tract Infection : Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1330>
4. Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children International Journal of Antimicrobial Agents. 2011: 38(SUPPL.),42–50.
5. Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(6):1053-8.
6. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007;335:395-7.
7. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatrics and International Child Health.* 2017; 37(4): 273–279.
8. 46- Tej Mattoo K, Saul P, Greenfield M. Clinical presentation, diagnosis, and course of primary vesicoureteral reflux. Retrieved from [https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-course-of-primary-vesicoureteral-reflux?search=vur&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\(2019a\);](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-course-of-primary-vesicoureteral-reflux?search=vur&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1(2019a);) Erişim Tarihi: 11.15.2020. Erişim Saati: 23:24.
9. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary

- tract infection-related renal scarring: A systematic review. *Pediatrics*. 2017; 139(5): e20163145.
10. Güven D . Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu. *Pediatrici*. 2017; 9(5): 8-15.
 11. Delbet JD, Lorrot M. Ulinski T. An update on new antibiotic prophylaxis and treatment for urinary tract infections in children. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017; 18(15), 1619–1625.
 12. Bent S, Simel DL, Fihn S D. Clinician's Corner Does This Woman Have an Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection ?Clinical Scenarios. 2002; 287(20):2701–2710.
 13. Bryce A, Hay AD, Lane IF, et al. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2016; 15, 352.
 14. Chakupurakal R, Ahmed M, Sobithadevi DN. et al. Urinary tract pathogens and resistance pattern. *Journal of Clinical Pathology*. 2010; 63(7): 652–654.
 15. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *Journal of Urology*. 2013; 190(1):222–227.
 16. Topal Y. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu: Güncel Veriler Eşliğinde Bir Değerlendirme. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2018; 10(1):26–33.
 17. Mufson MA, Belshe RB. A review of adenoviruses in the etiology of acute hemorrhagic cystitis. *Journal of Urology*. 1976; 115(2):191–194.
 18. Hertting O. Urinary tract infection Pathogenesis and Complications. From the Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology Karolinska Institutet, Stockholm, 2011, Sweden.
 19. Firoozeh F, Saffari M, Neamati F, Zibaei M. Detection of virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with cystitis and pyelonephritis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014; 29: 219–222.
 20. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 1991; 4(1):80–128.
 21. Johnson JR, Roberts PL, Stamm WE. P Fimbriae and Other Virulence Factors in *Escherichia Coli* Urosepsis: Association with patients'

- Characteristics. *Journal of Infectious Diseases*. 1987; 156(1):225–229.
22. Nelson CP, Hoberman A, Shaikh N, et al. Antimicrobial Resistance and Urinary Tract Infection Recurrence. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20152490.
 23. 42- Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell M.H. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008; 27(4): 302–308.
 24. Lundstedt A, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B. et al. Inherited Susceptibility to Acute Pyelonephritis: A Family Study of Urinary Tract Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2007; 195(8):1227–1234.
 25. Shaikh N, MD Alejandro Hoberman M. (2019a). Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors. Retrieved from [https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-children-epidemiology-and-risk-factors?search=urinary tract infection&source=search_result&selectedTitle=2~150&sage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-children-epidemiology-and-risk-factors?search=urinary%20tract%20infection&source=search_result&selectedTitle=2~150&sage_type=default&display_rank=2) Erişim tarihi: 10.10.2020. Erişim Saati:16:11.
 26. Shaikh N, Hoberman A, Keren, R. et al. Predictors of Antimicrobial Resistance among Pathogens Causing Urinary Tract Infection in Children. *Journal of Pediatrics*. 2016; 171: 116–121.
 27. Twaij, M. Urinary tract infection in children: A review of its pathogenesis and risk factors. *Journal of The Royal Society for the Promotion of Health*. 2000; 120(4), 220–226.
 28. Khoury AE, Faap F, Bağli DJ, et al. Vesicoureteral Reflux. In Campbell-Walsh Urology (Eleventh E). 2019; <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-7567-5.00137-0>
 29. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV. et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatric Radiology*, 1985; 15(2):105–109.
 30. Shaw KN, Gorelick, M.H. Urinary tract infection in the pediatric patient. *Pediatric Clinics*. 1999; 46(6):1111–1124.
 31. Disorders, U. T. (n.d.). Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infections. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P eds, *Pediatric Nephrology*

- Sixth Edition, SpringerVerlag, Berlin Heidelberg 2009; 6: 1299-1310.
32. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatric Nephrology*. 2016; 31(8):1253–1265.
 33. Harding GKM, Hoban S. et al. Urinary Tract Infection Localization in Women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1978; 240(11):1147–1150.
 34. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME. et al. Reaffirmation of aap clinical practice guideline: The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2-24 months of age. *Pediatrics*, 2016; 138(6): e20163026.
 35. Mishra OP. Prasad R. Role of Automated Urine Flow Cytometry for the Diagnosis of Urinary Tract Infection in Children. *Indian Journal of Pediatrics*. 2018; 85(11): 961–962.
 36. Krongvorakul J, Phundhusuwannakul S, Santanirand P, Kunakorn M. A flow cytometric urine analyzer for bacteria and white blood cell counts plus urine dipstick test for rapid screening of bacterial urinary tract infection. *Asian Biomedicine*. 2012; 6(4): 601–608.
 37. Conkar S, Mir S. Urine Flow Cytometry in the Diagnosis of Urinary Tract Infection. *Indian J Pediatr*. 2018; 85(11): 995-999.
 38. Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens. 2005; 26:267–271.
 39. Newman TB. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. *Pediatrics*. 2011; 128(3):572–575.
 40. Steven L. Chang MD, Linda D, Shortliffe M.D.T. Pediatric Urinary Tract Infections. *Pediatric Clinics of North America*. *Pediatr Clin N Am*. 2006; 53 (2006):379 – 400.
 41. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG. et al. Outpatient management of young febrile infants with urinary tract infections. *Pediatric Emergency Care*. 2014; 30(9):591–597.
 42. Walton JM. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Paediatrics and Child Health (Canada)*. 2015; 20(7):349–350.
 43. Strohmeier Y, Hodson Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC,

- Craig JC. (2014). Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.2014; (7):CD003772.
44. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ M, Radmayr C, Tekgül S. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *European Urology*. 2015; 67(3): 546–558.
 45. Nijman R.JM, Radmayr C, Tekgu S. Urinary Tract Infections in Children : EAU / ESPU Guidelines. 2015; 67: 546–558.
 46. Shaikh N, Hoberman A, Hum SW. et al. Development and validation of a calculator for estimating the probability of urinary tract infection in young febrile children. *JAMA Pediatrics*. 2018; 172(6):550–556.
 47. Gunduz S, Uludağ Altun H. Antibiotic resistance patterns of urinary tract pathogens in Turkish children. *Global Health Research and Policy*. 2018; 3(1): 1–5.
 48. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, Su LH, Tsau YK, Lin CJ, Chiu CH, Lin TY. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics*. 2008;122(6):1212-7.
 49. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):924 –928.
 50. Silva JMP, Santos Diniz JS, Marino VSP, Cardoso LSB, Vasconcelos MA et al. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(7):981–988
 51. Gökçe İ, Çiçek N, Güven S. et al. Changes in bacterial resistance patterns of pediatric urinary tract infections and rationale for empirical antibiotic therapy. *Balkan Medical Journal*. 2017; 34(5): 432–435.
 52. Yılmaz R, Karaaslan E, Özçetin M, ve ark. Çocuklarda idrar yolları enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları Agents of urinary tract infections in children and their antibiotic susceptibility. *Journal of Contemporary Medicine*. 2012; 2(1): 17–21.
 53. Howard AJ. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community urinary tract infection in Wales. *Journal of*

- Antimicrobial Chemotherapy. 2001; 47(3):305–313.
54. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ. et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361(18): 1748–1759.
55. Tej Mattoo K, Saul P, Greenfield M. Clinical presentation, diagnosis, and course of primary vesicoureteral reflux. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-course-of-primary-vesicoureteral-reflux?search=vur&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (2019a); Erişim Tarihi: 11.15.2020. Erişim Saati: 23:24.
56. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, Shope, T. Identification of Children and Adolescents at Risk for Renal Scarring After a First Urinary Tract Infection. *JAMA Pediatrics*. 2014; 168(10):893.
57. Anatoliotakı M, Galanakı E, Schınakı A, Stefanakı S, Mavrokosta M, Tsılımıgık M. Antimicrobial resistance of urinary tract pathogens in children in Crete, Greece, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2007; 39: 671-675.
58. The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *The new england journal of medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa1401811
59. Karacı M, Karagöz K, Örnek Z, Yařar A, Yüce N, Okumuř Ö Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonunda Profilaktik amaçlı Antibiyotik Kullanımının Çocuklarda Antibiyotik Direnç Gelişimine Etkisi. *Haseki Tıp Bülteni*. 2017; 55(3): 221 - 228.
60. Çoban B, Ülkü N, Kaplan H. et al. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkenleri Ve Antibiyotik Dirençlerinin Beř Yıllık Deęerlendirmesi. *Türk Pediatri Arsivi*. 2014; 49(2): 124–129.
61. Snepfen I, Thorup J. Foreskin Morbidity in Uncircumcised Males. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20154340.
62. Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M. Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection. *Pediatr Int*. 2002;44(6):658-

- 62.
63. 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(8):853-8.
64. Netto JM, Bastos AN, Figueiredo AA, Pérez LM. Spinal dysraphism: a neurosurgical review for the urologist. *Rev Urol*. 2009;11(2):71-81.
65. Hari P, Hari S, Sinha A, Kumar R, Kapil A et al. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatric Nephrol*. 2015;30: 479-486
66. Karagöz K. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunda profilaktik amaçlı antibiyotik kullanan çocuklarda antibiyotik direnç gelişimi "retrospektif bir kohort analizi". Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2014.
67. Gökçe İ. Changes in bacterial resistance patterns of pediatric urinary tract infections and rationale for empirical antibiotic therapy. *Balkan Med. J*. 2017; 34(5): 432–435.
68. Yılmaz R, Karaaslan E, Özçetin M, Arslan B, Kiliç M, Kazancı NÖ. Çocuklarda idrar yolları enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları Agents of urinary tract infections in children and their antibiotic susceptibility. *J. Contemp. Med*. 2012; 2(1): 17–21.
69. Doğan M, Aydemir Ö, Feyzioğlu B, Baykan M. Çocukların idrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2013;27:206- 212.
70. Mirsoleymani SR, Salimi M, Brojeni MS, Ranjbar M, Mehtarpour M. Bacterial Pathogens and Antimicrobial Resistance Patterns in Pediatric Urinary Tract Infections: A Four-Year Surveillance Study (2009–2012). *International Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1155/2014/126142>
71. Shaikh N, Wald ER, Keren R, Gotman N, Ivanova A, Carpenter MA. Predictors Of Non-Escherichia Coli Urinary Tract Infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016; 35(11):1266–1268.

72. Ashkenazi S, Even-Tov S, Samra Z, Dinari G. Uropathogens of various childhood populations and their antibiotic susceptibility. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10(10):742–746.
73. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D et al., Prophylaxis After First Febrile Urinary Tract Infection in Children? A Multicenter, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Pediatrics*. 2008; 122 (5): 1064-1071.
74. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007; 298(2):179-86.
75. Saltoglu N, Karali R, Yemisen M, Ozaras R, Balkan II, Mete B, et al. Comparison of community-onset healthcare-associated and hospital-acquired urinary infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and antimicrobial activities. *Int J Clin Pract*. 2015;69(7):766-70.

8. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı: Betül ÜNVERDİ ELDEN

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi ve Telefonu:

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitimi

- 1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Ağustos 2019-20201
- 2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM 2014-2018
- 3) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006-2013

Mesleki Deneyim

Merzifon Karamustafa Paşa Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim, 2013-2014

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı, 2014-2018

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı, 2019-2021

Bilimsel İlgi Alanları, Katıldığı Program ve Etkinlikler

- 1) 2018 Kistik Fibrozis Sempozyumu
- 2) 2017Ankara, NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Eğitimi, katılımcı
- 3) 2019 Ankara, ÇİYAD (Çocuk İleri Yaşam Desteği) Eğitimi, katılımcı