



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAKIRKÖY DR SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE**  
**ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**İDRAR YOLU ENFEKSİYONU TANILI ÇOCUKLARDA**  
**KLİNİK VE ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Buşra DANIŞMAN AVCI**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL - 2023**





**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAKIRKÖY DR SADI KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE**  
**ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**İDRAR YOLU ENFEKSİYONU TANILI ÇOCUKLARDA**  
**KLİNİK VE ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Buşra DANIŞMAN AVCI**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sebahat TÜLPAR**

**( TIPTA UZMANLIK TEZİ )**

**İSTANBUL-2023**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübeleriyle yol göstericimiz olan klinik eğitim şefimiz Sayın Prof. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU'na;

Tez hazırlık sürecimde başından beri yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve araştırmayı birlikte yürüttüğümüz Çocuk Nefroloji yandal uzmanı Doç.Dr. Sebahat TÜLPAR'a

Gerek uzmanlık hayatım gerek sosyal hayatımda bilgi, tecrübe, desteklerini esirgemeyen rol modelim ve akıl hocam Prof. Dr. İlke MUNGAN AKIN'a

Hekimliğini ve insanlığını hayranlıkla örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ferhan Karademir'e

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm çalışma arkadaşlarıma,

Her anımda yanımda olan ve her türlü fedakarlıkta bulunan, üzerimde sonsuz emekleri olan çok kıymetli annem Aysel DANIŞMAN ve babam Bahaddin DANIŞMAN'a, tıp mesleğini seçmeme vesile olup bu uzun ve zorlu yolda sürekli teşvik eden canım abim İdris DANIŞMAN'a ve şüphesiz her türlü zorlukta bir an olsun yanımdan ayrılmayan Uzm. Dr. Merve DANIŞMAN'a ve her zaman desteklerini yanımda hissettiğim canım kardeşlerime,

Zorlu hayat yolculuğunda sonsuz özveri ve sakinlikle her an yanımda olan, aynı hayatı paylaşmanın en büyük şansım olduğu canım eşim Ecz.Mehmet Emin AVCI'ya

Hayatıma girdiği andan beri dünyanın anlamını benim için değiştiren, neşe kaynağım ve şükür sebebim canım kızım Ayşe Ada AVCI'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Buşra DANIŞMAN AVCI

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. İDRAR YOLU ENFEKSİYONU .....	2
2.1.1. Epidemiyoloji .....	3
2.1.2. Etiyoloji .....	3
2.1.3. Patogenez.....	4
2.1.4. Klinik Bulgular .....	7
2.1.5. Tanı.....	8
2.1.6. Komplikasyonlar .....	10
2.1.7. Tedavi .....	11
2.2. ANTİBİYOTİK DİRENÇ MEKANİZMALARI .....	12
2.2.1. Beta-Laktamazlar .....	13

2.2.2. AmpC sefalosporinazlar .....	14
2.2.3. Karbapenemazlar.....	14
2.2.4. Çoklu ilaç direnci (MDR) .....	15
2.2.5. Yaygın ilaç direnci .....	15
2.2.6. Pan-ilaç direnci.....	15
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>17</b>
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>19</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>27</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>31</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>32</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>42</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>43</b>

## KISALTMALAR

**AAP:** Amerikan Pediatri Akademisi (American Academic of Pediatric)

**ACE I/D:** Anjiotensin Dönüştüren Enzim (ACE) İnseriyon/Delesyon

**AML:** Akut Myelositer Lösemi

**CFU:** Koloni Oluşturucu Birim (Colony Forming Unit)

**DMSA:** Dimerkaptosüksinik Asit

**DTPA:** Dietilentriamin Pentaasetik Asit

**E. Coli:** Escherichia Coli

**GSBL:** Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz

**İYE:** İdrar Yolu Enfeksiyonu

**K. Pneumonia:** Klebsiella pneumonia

**MDR:** Çoklu İlaç Direnci(Multi Drug Resistance)

**NICE:** Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence )

**P. Aeruginosa:** Pseudomonas aeruginosa

**P. Mirabilis:** Proteus mirabilis

**SPA:** Suprapubik Aspirasyon

**TAK:** Temiz Aralıklı Kateterizasyon

**TGF-β1:** Transforming Growth Factor -β1

**TİYE:** Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu

**TMP-SMX:** Trimetoprim-sulfametoksazol

**USG:** Ultrasonografi

**VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vasküler Endotelyal Growth Faktörü)

**VUR:** Veziköüretal Reflü

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Üç yaş ve üzeri çocuklar için dipstick testi stratejileri.....	<b>9</b>
<b>Tablo 2.</b>	Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	<b>19</b>
<b>Tablo 3.</b>	Eşlik Eden Hastalıkların Dağılımı.....	<b>20</b>
<b>Tablo 4.</b>	Yaş ve Cinsiyete Göre İdrar Kültüründe Üreyen Bakterilerin Dağılımı...	<b>21</b>
<b>Tablo 5.</b>	Yaş Grubuna Göre Karşılaştırmalar.....	<b>21</b>
<b>Tablo 6.</b>	İdrar Kültüründe Üreyen Bakterilerin Dağılımı.....	<b>23</b>
<b>Tablo7.</b>	İdrar Kültüründe Üreyen Bakterilere Göre Antibiyotik Direnç Dağılımı..	<b>24</b>
<b>Tablo 8.</b>	Çoklu İlaç Direnci (MDR) olanlarla olmayanların karşılaştırılması.....	<b>25</b>
<b>Tablo 9.</b>	Çoklu İlaç Dirençli Bakteri Üremesiyle İlişkili Değişkenler.....	<b>26</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** İdrar kültüründe üreyen bakterilerin dağılım yüzdeleri..... **18**



## ÖZET

**Amaç:** İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biri olup önemli morbidite sebebidir. Çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğimize başvuran hastaların klinik özellikleri ve antibiyogramları incelenerek çocuklarda İYE'den sorumlu mikroorganizmaları belirlemek, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere duyarlılıklarını araştırmak ve antibiyotik direnci için olası risk faktörlerini belirleyerek sorumlu mikroorganizmaya yönelik doğru antibiyotik seçimi sağlanarak komplikasyonların ve uzun süreli hastane yatışlarının önüne geçmek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne 01.03.2020-01.03.2022 tarihleri arasında İYE tanısı alan 1 ay - 16 yaş arası 467 hasta dahil edildi. Literatürde çocuklarda İYE etkeni yaşa göre farklılık gösterdiği için 1 ay – 2 ay, 2 ay – 24 ay, 24 ay -16 yaş olmak üzere üç ayrı alt grupta incelendi. Klinikleri ve antibiyogramları retrospektif (geriye dönük) olarak incelendi. Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik programı kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 467 hastanın; %85'i kız, %15'i erkek olarak saptandı. Yaşları 0,2 ile 16 yıl arasında değişmekte olup, ortalama  $6,48 \pm 3,78$  yıl olarak saptandı. %86,3'ünün 2-16 yaş arasında olduğu gözlemlendi. Çocukların %9,6'sında ateş, %27,6'sında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (TİYE), %6,8'inde hastane yatışı ve %47,4'ünde son üç ayda antibiyotik kullanımı olduğu gözlemlendi. Olguların %10,6'sında eşlik eden hastalık olduğu görüldü. Eşlik edilen hastalıklar incelendiğinde; en sık %4,5 oranında Spina bifida olduğu saptandı. İdrar kültüründe üreyen bakteriler incelendiğinde en sık %78,6 oranında Escherichia coli, ikinci sıklıkta %7,9 oranında Klebsiella pneumoniae ürediği gözlemlendi. Escherichia coli'de sefiksime %88,5 oranında direnç saptandı. İki yaş altı gruba üriner anomali ve hastane yatışı daha fazla görülürken, iki yaş üzerinde TİYE daha sık görüldü. Çoklu ilaç direnci(MDR) varlığına göre son üç ayda antibiyotik kullanımı, TİYE ve üriner anomali anlamlı farklılık gösterdi. İdrar kültüründe üreyen bakterilerin dağılımı yaş, cinsiyet, hastane yatışı, MDR, üriner anomali, işeme disfonksiyonu, nörojen mesane ve eşlik eden hastalık durumuna göre incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı

farklılık saptandı. Çoklu ilaç direnci risk faktörleri arasından üriner anomali varlığı bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

**Sonuç:** Üreyen mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri hastaların kliniğine göre değişkenlik gösterir. İYE şikayetiyle gelen hastalarda ampirik tedavi başlanırken daha önceki antibiyogram sonuçları ve artan antibiyotik dirençleri göz önünde bulundurularak antibiyotik tercihi yapılmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonu düşünülen ve oral antibiyotik başlanacak hastalara yüksek dirençten dolayı sefiksim ampirik tedavi olarak verilmemelidir.

**Anahtar Kelimeler:** İdrar yolu enfeksiyonu, Antibiyotik direnci, Antibiyotik duyarlılığı, Antibiyogram



## ABSTRACT

**Objective:** Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infections in children and a significant cause of morbidity. The aim of this study is to determine the clinical characteristics and antibiotic susceptibilities of patients presenting to our pediatric clinic, identify the microorganisms responsible for UTI, investigate their susceptibility to commonly used antibiotics, and determine possible risk factors for antibiotic resistance. The goal is to facilitate the selection of the appropriate antibiotic for the responsible microorganism, thereby preventing complications and prolonged hospitalizations.

**Materials and Methods:** The study included 467 patients between the ages of 1 month and 16 years who were diagnosed with UTI between 01.03.2020 and 01.03.2022 at the Health Sciences University Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital Child Health and Diseases Clinic. Due to variations in the etiology of UTI in children based on age, three separate subgroups were analyzed: 1 month- 2 months, 2 months- 24 months, and 24 months- 16 years. Clinical and antibiotic susceptibility data were retrospectively reviewed, and IBM SPSS 21.0 for Windows was used for statistical analysis.

**Results:** Among the 467 patients included in the study, 85% were female, and 15% were male. The ages ranged from 0.2 to 16 years, with a mean of  $6.48 \pm 3.78$  years. It was observed that 86.3% were between 2 and 16 years old. It was observed that 9.6% of the children had fever, 27.6% had recurrent urinary tract infection (RUTI), 6.8% had hospitalization and 47.4% had antibiotic use in the last three months. Associated diseases were present in 10.6% of the cases, with Spina bifida being the most common at 4.5%. Escherichia coli was the most frequently isolated bacteria in urine cultures at 78.6%, followed by Klebsiella pneumoniae at 7.9%. Resistance to cefixime was detected at a rate of 88.5% in Escherichia coli. While urinary anomalies and hospitalizations were more common in the group under two years of age, RUTI was more common over two years of age. Antibiotic use, RUTI and urinary anomalies in the last three months showed significant differences based on the presence of multiple drug resistance. Statistically significant differences were found in the distribution of bacteria in urine cultures according to age, gender, hospitalization, multiple drug resistance, urinary anomalies, voiding dysfunction, neurogenic bladder, and associated

diseases. The presence of urinary anomalies was identified as an independent risk factor among multiple drug resistance risk factors.

**Conclusions:** The antibiotic resistance of isolated microorganisms varies according to the patients' clinical conditions. When initiating empirical treatment for patients with symptoms of UTI, previous antibiotic susceptibility results and increasing antibiotic resistance should be considered in antibiotic selection. Cefixime should not be used as empirical treatment due to high resistance when considering oral antibiotics for patients suspected of having a urinary tract infection.

**Key words:** Urinary tract infection, Antibiotic resistance, Antibiotic susceptibility, Antibiogram



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolları böbrekler, üreter, mesane ve üretradan oluşur. İdrar yollarının herhangi bir yerinde çoğunlukla bakteriler olmak üzere çeşitli üropatojenlerin üremesine idrar yolu enfeksiyonu (İYE) denir (1). İYE çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biri olup önemli bir morbidite nedenidir (2). Büyük kısmına Enterobacterales ailesinden (daha önce Enterobacteriaceae olarak adlandırılıyordu) gram-negatif organizmalar neden olur; en yaygın olanı Escherichia coli (E.coli) olup, İYE'lerin %80'inden fazlasını oluşturur (3). E. coli'den sonra en sık Proteus ve Klebsiella gözlenmektedir. Belirti ve bulgular hastanın yaşına ve alt/üst İYE olmasına göre değişkenlik gösterir. İYE'den şüphelenildiğinde tam idrar tetkiki ve idrar kültürü alınmalıdır. Tam idrar tetkiki İYE tanısını dışlamada; idrar kültürü ise İYE'nin kesin tanısını koymada kullanılır. İYE'li çocukların çoğunluğu oral antibiyotikle tedavi edilebilir. Bazı durumlarda parenteral tedavi gerekebilir. Avrupa kılavuzuna göre; iki ay altı tüm hastaların intravenöz tedavi alması önerilir (4). Amerika kılavuzuna göre oral tedaviyi tolere edemeyen ve genel durumu kötü hastaların intravenöz tedavi alması önerilir (5).

Akut piyelonefritin en önemli komplikasyonu böbrek skarlaşmasıdır. Böbrek skarlaşması hayatın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı riskini artırabilir (6). Akut hastalık tedavisi ve kronik komplikasyonların önlenmesi açısından uygun antibiyotik seçimi önemlidir (7). Antibiyotik direnci son yıllarda giderek artmakta ve dirençli mikroorganizmalarla ortaya çıkan enfeksiyonlar daha ciddi komplikasyonlara ve uzun süreli hastane yatışlarına neden olmaktadır (8).

Çalışmamızda İYE tanısıyla başvuran hastaların klinik bulgularının ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

İdrar yolları; böbrekler, üreter, mesane ve üretradan oluşur. Bakteriler başta olmak üzere virüs, mantar ve diğer mikroorganizmaların idrar yollarını enfekte etmesi İYE olarak tanımlanır (1). Hayatın ilk yılında erkeklerde (%3,7), kızlara göre (%2) daha sık görülürken; bir yaşından sonra kızlarda daha sık görülür. Ergenlik öncesi dönemde kızlarda görülme sıklığı %3, erkeklerde ise %1'dir (9).

#### **Asemptomatik Bakteriüri**

Herhangi bir semptom olmaksızın idrarda bakteri olması asemptomatik bakteriüri olarak bilinir ve herhangi bir tedavi gerektirmez (10).

#### **Sistit**

Mesane mukozasının enfeksiyonuna denir. Sistitin semptom ve bulguları arasında hematüri, suprapubik ağrı, sık idrara çıkma, dizüri, bulanık ve kötü kokulu idrar yer alır (11).

#### **Akut Piyelonefrit**

Üst idrar yollarının enfeksiyonuna denir. Böbrek pelvisinin ve parankiminin ateş ile birlikte yaygın piyojenik enfeksiyonudur. Bebeklerde ve küçük çocuklarda iştahsızlık, uyuşukluk, sinirlilik, kusma veya ishal gibi spesifik olmayan belirtiler görülebilir (11).

#### **Komplike Olmayan İdrar Yolu Enfeksiyonu**

Üriner sistemde yapısal veya nörolojik anormallikleri olmayan, böbrek fonksiyonları normal olup immün yetmezliği olmayan bireylerde görülen İYE'dir (12).

#### **Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonu**

İdrar yolu enfeksiyonunu kolaylaştıran yapısal, fonksiyonel, anatomik bozukluk olması veya katater kullanımı gibi enfeksiyon bulaşma ihtimalini arttıran ve tedavinin etkinliğini azaltan faktörlerin varlığında gelişen enfeksiyonlara denir (13). Kalıcı üriner kateterizasyon komplike İYE için en yaygın risk faktörüdür; bu tür kateterle ilişkili İYE dünya çapındaki tüm nozokomiyal enfeksiyonların %40'ını oluşturur (14).

### **Relaps**

İdrar yolu enfeksiyonu tedavisi alan hastalarda tedaviden sonraki ilk 2 hafta içinde aynı mikroorganizma ile enfeksiyonun tekrarlaması olarak bilinirken bazen bu süre 6 haftaya kadar uzayabilir (1).

### **Reenfeksiyon**

Daha önce üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan hastalarda tedavi bittikten sonra farklı bir mikroorganizmayla enfeksiyonun tekrarlanmasına denir (1).

### **Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu**

İki veya ikiden fazla akut piyelonefrit atağı geçirilmesi yada bir kez akut piyelonefrit ve bir/birden fazla sistit geçirilmesi yada üç veya üçten fazla sistit geçirilmesidir (15).

### **Atipik İdrar Yolu Enfeksiyonu**

E. coli dışı organizmalarla enfeksiyon, kötü idrar akışı, karın veya mesane kitlesi, yükseltilmiş kreatinin, septisemi ve uygun antibiyotik tedavisine 48 saat içinde yanıt alınamaması olarak tanımlanır (15).

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir (2). Hayatın ilk yılında erkeklerde (%3,7) kızlara göre (%2) daha sık görülürken; daha sonraki dönemlerde kızlarda daha sık görülür. Hayatın ilk iki ayında ateşi olan bebeklerde İYE görülme oranı kızlarda yaklaşık %5 ve sünnetsiz erkek çocuklarda %20'dir (13). İlk 6 ayda sünnetsiz erkek çocukların İYE geliştirme riski 10 ila 12 kat artmıştır (8). Yedi yaşına kadar kızların yaklaşık %7.8'i ve erkeklerin %1.7'si İYE geçirir. Ergenlik öncesi dönemde kızlarda görülme sıklığı %3, erkeklerde ise %1'dir (9). Onaltı yaşına gelinceye kadar kızların %11,3'ü ve erkeklerin %3,6'sı İYE geçirir (16).

#### **2.1.2. Etiyoloji**

Escherichia coli İYE'nin en yaygın görülen bakteriyel nedenidir ve çocuklarda İYE'nin yaklaşık % 80-85'ini oluşturur (3). Diğer gram negatif bakteriyel patojenler arasında Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Citrobacter, Serratia ve Pseudomonas yer alır. Gram-pozitif bakteriyel patojenler arasında Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus ve nadiren Staphylococcus aureus yer alır. Proteus mirabilis erkeklerde kızlardan daha yaygın olarak görülür (16). İdrar yolu anomalileri (anatomik, nörolojik veya fonksiyonel) ve bağışıklık sistemi zayıflamış olan çocuklarda; Staphylococcus

aureus, Staphylococcus epidermidis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridians ve Streptococcus agalactiae İYE etiyojisinde yer alır (17).

Virüsler (örn. adenovirüs, enterovirüsler, Coxsackievirüsler, ekovirüsler) ve mantarlar (örn. Candida türleri, Aspergillus türleri, Cryptococcus neoformans, endemik mikozlar) çocuklarda İYE'nin yaygın olmayan nedenleri arasındadır (18). Mantarlar (Candida spp. , Cryptococcus neoformans, Aspergillus spp. vb) esas olarak kalıcı üriner kateteri, üriner sistem anomalileri veya uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olan çocuklarda ortaya çıkar (19).

### **2.1.3. Patogenez**

Normalde steril olan idrar yollarında konak savunmasındaki yetersizlik ve bakteri virülansının şiddeti İYE gelişiminde rol alır. İYE'lerin çoğunluğu (%91- 96) periüretal bölgeden bakterilerin üretra yoluyla mesaneye ve üst idrar yollarına retrograd bir şekilde göç etmesinden kaynaklanmaktadır (20).

Üropatojenik enterik patojenlerin periüretal bölgeyi kolonize etmesi İYE gelişiminin ilk adımıdır (21). Ancak periüretal mukozada mikroorganizmaların varlığı İYE gelişimi için yeterli değildir (22). Patojenler üroepitelyal hücrelere yüzeylerindeki glikosfingolipid reseptörleri aracılığıyla aktif bir süreçle bağlanırlar. Bakteriyel bağlanmada patojenle ilişkili protein paternlerinin tanınmasında yer alan bir transmembran koreseptör ailesi olan toll-like reseptörleri görev alır. Bakterilerin Toll-like reseptörlerine bağlanması, lokal inflamatuvar yanıtı açan sitokinleri tetikler (23).

Kız çocuklarının İYE'ye daha yatkın olmalarının sebebinin üretranın nispeten daha kısa olması ve perine bölgesinin bağırsak mikroorganizmaları tarafından düzenli olarak kolonize edilmesi olduğu düşünülmektedir (13). Erkek çocuklarda sünet derisi boşluğu bakteriyel patojenlerin potansiyel bir rezervuarıdır. Bakteriler ayrıca sonda takılma gibi işlemler yoluyla idrar yolu içine taşınabilirler (20). İdrar yolları bakteri ile kolonize olduğunda; çocukların bir kısmında asemptomatik bakteriüri veya alt İYE oluşur, çok az kısmında ise akut piyelonefrit görülür (24). Patojenlerin böbreği istila etmesi böbrekte yoğun bir inflamatuvar yanıtı neden olup böbrek skarlaşmasına yol açabilir (25).

### **Asendan Yayılım**

En sık görülen yol olup İYE gelişiminde %90 oranında görülür (26). Normal

şartlarda üretra, periüretal bölge ve vajen girişindeki flora, aerob ve anaerob mikroorganizmalar ile kolonize haldedir. Laktobasiller, Cornybasiller, koagülaz negatif stafilokoklar ve %25 oranında aerobik bakteriler bu bölgede bulunan flora elemanlarıdır (27).

### **Hematojen Yayılım**

Çoğunlukla bakteremi neden olur. Patojen gram negatif enterik basillerden ziyade S.aureus, P.aeruginosa, Salmonella ve Candida türleri hematojen yayılım ile İYE'ye neden olur (28).

### **Patojenlerin Virülans Faktörleri**

Bakterilerin sahip olduğu çok sayıda bakteriyel virülans faktörü vardır; bakterilerin üroepitelyal hücrelere yapışmasını artıran özellikler, olumsuz şartlarda bakteriyel beslenmeye izin veren özellikler, bakterileri konağın bağışıklık tepkisinden koruyan özellikler ve izin veren toksinler bulunur (29). Virülans faktörleri bakterinin kolonileşip daha sonra idrar yollarını istila etme olasılığını artırır. Bu faktörler arasında M hemaglutinin,  $\alpha$ -hemolizin, K kapsüler antijen, endotoksin, sitotoksik nekrotizan faktör 1, dış membran proteini TraT'ye bağlı serum direnç yeteneği, sert bir hücre duvarı, demiri şelatlayarak büyümeyi destekleyen aerobaktin ve yapışma kapasitesi yer alır (30) Üropatojenik E. coli üzerinde üç farklı adezin türü arasında tip 1 pili (veya fimbria), X-adezinler ve P-fimbria yer alır (31). Bu adezinler, idrar akışının temizleme etkisine rağmen bakterilerin üroepitelyumdaki mukozal reseptörlere yapışmasını kolaylaştırır. Üroepitelyum istila edildiğinde hücre içi bir biyofilm oluşur. Biyofilm üropatojenik E. coli'yi konakçının bağışıklık sisteminden koruyabilir (24).

#### **2.4.4. Konak Savunma Mekanizmaları**

Mukus üretimi ve üroepitelyum tarafından antimikrobiyal peptitlerin salgılanması bakterilerin üroepitelyal hücrelere bağlanmasını kısıtlar (32). Toll like reseptörler; üroepitelyal hücre aktivasyonuna ve lokal bir inflamatuvar yanıt oluşturan sitokinler gibi inflamatuvar araçların üretimine yol açabilir (33). Düzenli işeme, idrarın ileriye doğru akışı ve mesanenin tamamen boşaltılması bağlanma olasılığını en aza indirir (13).

### **Konağa Ait Faktörler**

#### **Yaş**

Bebekler özellikle de yenidoğanlar, bağışıklık sistemlerinin tam olarak gelişmemiş olması nedeniyle İYE açısından daha yüksek risk altındadır (34). İYE

prevalansı dört yaşından küçük kızlarda ve bir yaşından küçük erkeklerde en yüksektir (35).

### **Sünnet**

Sünnet derisinin mukozal yüzeyinin; sünnetli bir penis üzerindeki keratinize deriye göre üropatojenik bakteri türlerini bağlama olasılığı daha yüksektir (36).

### **Cinsiyet**

Kızlarda İYE prevalansının erkeklere göre daha fazla olmasının kız üretrasının daha kısa oluşundan veya bakterilerin kız periüretal mukozasına bağlanma eğiliminden kaynaklandığı düşünülmektedir (37).

### **Genetik faktör**

Birinci derece akrabalarında İYE olan çocukların, İYE geçirme olasılığı daha yüksektir (38). Bakterilerin adheransı kısmen genetik olarak belirlenir. Genetik faktörler de periüretal alandaki E. coli reseptörlerinin yoğunluğunu ve bir inflamatuvar yanıt oluşturabilme yeteneğini etkiler (39).

Tekrarlayan İYE ve böbrek skarına yatkınlığı gösteren genler arasında Angiotensin-Dönüştürücü Enzim İnsersiyon/Silme (ACE I/D) geni, Interlökin-8 reseptör CXCR1 ve CXCR2 genleri, IL-10-1082 A/G geni, ısı şok protein 72 (HSPA1B) geni, Transforming Growth Factor (TGF)- $\beta$ 1 geni, Toll-Benzeri Reseptör (TLR) yolak genleri ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) geni bulunmaktadır (40).

### **Üriner Obstrüksiyon**

Obstrüktif ürolojik anomalisi olan çocuklarda İYE gelişme riski yüksektir. Fakat ilk kez İYE geçiren çocuklarda obstrüktif anatomik anormallikler nadir (% 1 ila 4) olarak görülmektedir (41).

### **Mesane ve bağırsak disfonksiyonu**

Genellikle okul çağındaki çocuklarda ortaya çıkar ve uzun süre devam edebilir. Patofizyoloji çeşitlidir ancak temel olarak pelvis, mesane ve sfinkter kaslarının işlev bozukluğunu içerir. Çocuklarda İYE'nin patofizyolojisinde önemli ve sıklıkla gözden kaçan bir faktördür (42). İlk İYE'si olan tuvalet eğitimi alan çocukların % 40'ı ve tekrarlayan İYE'si olan çocukların % 80'inde mesane ve bağırsak disfonksiyonu semptomları bildirilmektedir. Mesane ve bağırsak disfonksiyonu ayrıca vezikoüretal reflü (VUR), renal skarlaşma ve tekrarlayan İYE için bir risk faktörüdür (43).

### **Vezikoüretal reflü**

İdrarın tek yönlü akışını engelleyen koşullar İYE yatkinliğini artırır. Bu durumlardan biri de VUR'dur (44). VUR, çocuklarda en yaygın ürolojik anomalilerden biri olup, bakterilerin mesaneden böbreğe doğru çıkmasına olanak tanır ve aynı zamanda idrarın boşaltılmasından sonra mesanede idrar kalmasına neden olur (45). Tekrarlayan İYE ve böbrek skarının önemli bir risk faktörüdür. İYE'li çocukların %25 ila 30'unda VUR olduğu gösterilmiştir (46).

### **Mesane kateterizasyonu**

Mesane kateterizasyonu bakteriyel büyüme için bir ortam sağlayarak İYE'ye zemin hazırlar (47). Kateterizasyonun süresi arttıkça İYE riski artar (48).

### **Üriner Sistem Taşı**

Üriner sistem taşları hem obstrüksiyon yaparak hem de üriner sistem epitelinde hasar oluşturarak bakterilerin tutunmasını ve kolonizasyonunu artırıp enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırır. Ciddi üriner obstrüksiyon ürosepsise ve piyelonefrite yol açabilir (49).

#### **2.1.4. Klinik Bulgular**

İdrar yolu enfeksiyonunun erken tanısı ve tedavisi morbiditeyi ve böbrek hasarını önlemek için çok önemlidir. Hastanın yaşına, enfeksiyonun lokalizasyonu ve şiddetine göre İYE'nin klinik bulguları değişiklik gösterir. Sistitte bulanık ve kötü kokulu idrar, suprapubik ağrı, karın ağrısı, dizüri, sık idrara çıkma, aciliyet hissi, idrar kaçırma ve hematüri olabilir. Akut piyelonefritte ateş, kusma, böğür/yan ağrısı ve kostovertebral açı hassasiyeti olur. Fakat yan ağrısı genellikle 4-5 yaşa kadar tanımlanamaz (50,51,52). Sistitte hafif ateş yüksekliği olabilir. Ateş 38.5°C ve üzerinde ise renal parankimal enfeksiyon olasılığı artar (51). Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde bulgular nonspesifiktir; ateş, kusma, kilo alamama, huzursuzluk, beslenmede azalma, uyuklama olabilir (50,51). Yenidoğan döneminde vücut sıcaklığı dengesizliği, periferik dolaşım yetmezliği, uyuşukluk, apne, nöbet veya metabolik asidoz gibi sepsis belirtileri görülebilir (50). Ayrıca yenidoğan döneminde İYE uzamış sarılık şeklinde belirti verebilir (2,51). İYE olan yenidoğanlarda bakteriyemi olasılığı yüksektir ve hatta menenjit eşlik edebilir (17,51). Yaşamın ilk iki yılında ateş İYE'nin tek semptomu olabilir (53). Ateşi  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  olan bebeklerde İYE prevalansı; ateşi  $<39^{\circ}\text{C}$  olanlara göre daha fazladır (54). İlk iki yaşta kötü kokulu idrar, ıslak bez sayısının artması veya azalması olabilir (52).

İki yaştan küçük çocuklarda odağı bulunamayan ateş durumunda ayırıcı tanıda İYE mutlaka akla gelmelidir. İki ay- 2 yaş aralığındaki ateşli kız çocuklarında İYE prevalansı erkeklerden iki kat fazladır (51,55).

### 2.1.5. Tanı

Tam idrar tetkiki (TİT) İYE tanısında yol gösterir. Lökosit esteraz pozitifliği, nitrit testinin pozitif olması, lökositüri, bakteriüri İYE düşündüren bulgulardır (51). İdrarın mesanede bekleme süresi dört saatten kısa olduğunda veya nitratı nitrite dönüştürme özelliği olmayan mikroorganizmalarla olan İYE gibi durumlarda enfeksiyon olmasına rağmen nitrit negatif bulunur (56) .

Ateşli İYE'den şüphelenilen hastada dipstick testine göre ;

- Nitrit (+), lökosit esteraz (+) / (-) ise İYE tanısı çok muhtemeldir.
- Lökosit esteraz (+), nitrit (-) ise İYE tanısı muhtemeldir.
- Nitrit ve lökosit esterazın her ikisi de negatif ise İYE olma ihtimali çok düşüktür, başka odak aranmalı, ateş devam ediyorsa test tekrarlanabilir (57).

Ateşli İYE'den şüphelenilen bir çocukta nitrit (+), lökosit reaksiyonu (+)/(-) ise İYE ihtimali çok yüksektir, idrar kültürü gönderdikten sonra ampirik antibiyotik başlanmalıdır (58).

İYE şüphesi olan 3 ay ile 3 yaş arası hastalar için dipstick testinde lökosit esteraz ve nitrit negatifse; antibiyotik vermeyin ve idrar kültürü göndermeyin. Lökosit esteraz veya nitrit veya her ikisi de pozitifse; idrar kültürü gönderin ve antibiyotik başlayın (15).

Üç yaş ve üzeri çocuklar için dipstick testi sonucuna göre izlenilecek yol aşağıdaki tabloda belirtilmiştir ( Tablo 1).

**Tablo 2. 3 yaş ve üzeri çocuklar dipstick testi stratejileri (15)**

<b>Dipstick test sonucu</b>	<b>Strateji</b>
Lökosit esteraz ve nitrit pozitif	Çocuğun İYE olduğunu varsayın ve ona antibiyotik verin. Eğer çocuk ciddi bir hastalık riski taşıyorsa veya daha önce İYE geçirmişse kültür için idrar örneği gönderin.
Lökosit esteraz negatif, nitrit pozitif	İdrar testi taze idrar örneğinde yapılmışsa çocuğa antibiyotik verin. Kültür için idrar örneği gönderin. Sonraki yönetim idrar kültürünün sonucuna bağlı olacaktır.
Lökosit esteraz pozitif, nitrit negatif	Mikroskopi ve kültür için idrar örneği gönderin. İYE'ye dair iyi bir klinik kanıt olmadığı sürece çocuğa antibiyotik vermeyin. Pozitif bir lökosit esteraz sonucu, idrar yolu dışında farklı şekilde tedavi edilmesi gerekebilecek bir enfeksiyona işaret edebilir.
Lökosit esteraz ve nitritin ikisi de negatif	Çocuğun İYE olmadığını varsayalım. Çocuğa İYE için antibiyotik vermeyin veya kültür için idrar örneği göndermeyin. Çocuğun hastalığının diğer olası nedenlerini araştırın.

İdrar kültürü aşağıdakilerden herhangi birisi varsa gönderilmeli;

- Üç aydan küçükse
- Akut piyelonefrit düşünülüyorsa
- Lökosit esteraz veya nitrit pozitifse
- Cidd hastalık riski varsa
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu varsa
- 24 ila 48 saat içinde tedaviye yanıt vermeyen bir enfeksiyonu varsa
- Klinik semptom ve bulguları olup dipstick testiyle uyumsuzsa (15)

İdrar kültürü İYE tanısında altın standarttır (59). İdrar kültüründeki üremeyi anlamlı kabul edebilmek için tek çeşit mikroorganizma üremelidir. Anlamlı kabul edilen koloni sayısı idrar alınma yöntemine göre değişiklik gösterir (51). Temiz yakalanmış bir numuneden  $\geq 100.000$  CFU/mL tek bir üropatojen üremesi, kateterize edilmiş bir numuneden  $\geq 50.000$  CFU/mL tek bir üropatojen üremesi, suprapubik aspiratla alınan numuneden  $\geq 1000$  CFU/mL üropatojenik bakteri üremesi anlamlı kabul edilir (57). Temiz yakalanmış bir numunede piyüri eşlik ediyorsa  $> 50.000$  CFU/mL üropatojenik bakteri üremesi de anlamlı kabul edilir (51). Tuvalet eğitimi tamamlamış çocuklarda orta akım idrarından kültür alınır (60). Tuvalet eğitimi tamamlamamış çocuklarda poşet, temiz yakalama, idrar sondası ve suprapubik aspirasyon ile idrar kültürü alınabilir (61). Poşet idrar kültüründe üreme olmazsa İYE ekarte edilir; üreme olduğunda ise diğer yöntemlerle teyit edilmelidir, çünkü poşet İK'da yanlış pozitiflik oranı %85'e varabilmektedir (56).

#### **2.1.6. Komplikasyonlar**

Bir çalışmada İYE tanılı çocukların %5.6'sında bakteriyemi saptanmıştır. Bakteriyemi risk faktörleri arasında; prematürite, küçük yaş (<1 yaş) ve başvuru anında serum kreatininin yüksek olması bulunmuştur (62). İYE elektrolit ve asit- baz bozukluğu oluşturabilir (32). İYE tedavisi için kullanılan antibiyotikler böbrek yetmezliğine neden olabilir (20). İYE böbrekte skar gelişimine yol açabilmektedir. İlk semptomatik piyelonefrit atağından sonra kızların yaklaşık %5'inde ve erkeklerin %13'ünde renal skar gelişir (50). İlk İYE'den sonra böbrek skarının öngörücüleri arasında; ateş  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , serum prokalsitoninin artması, mutlak nötrofil sayısının artması, C-reaktif protein  $> 40\text{mg/l}$ , VUR (özellikle yüksek dereceli), renal/mesane anomalisi, ACE I/D ve TGF -  $\beta 1$  gen polimorfizmleri yer alır (63). Renal skar oluşumuna neden olan diğer faktörler arasında; küçük yaşta piyelonefrit, piyelonefrit atak sayısında artış, bakteriyel virülans, antibiyotik tedavisinde gecikme ve bireysel yatkınlık bildirilmektedir (64). Böbrek skarı olan çocukların yaklaşık %10' unda hipertansiyon gelişir. Son dönem böbrek hastalığı böbrek skarlaşmasının olası bir sonucudur (13).

İdrar yolu enfeksiyonu tekrarladığında veya kalıcı böbrek hasarına neden olduğunda çocuğun ve ebeveynlerin yaşam kalitesini de olumsuz etkiler (65).

### 2.1.7. Tedavi

İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinin amacı; enfeksiyonun ortadan kaldırılması, ürosepsisin önlenmesi, nüks, hipertansiyon, böbrek skarlaşması, böbrek işlevinin bozulması gibi uzun vadeli komplikasyonların önlenmesidir (66).

Enfeksiyonu ortadan kaldırmak ve klinik sonucu iyileştirmek için kültür sonuçlarını beklerken, klinik bulgulara ve pozitif idrar tahliline dayalı semptomatik İYE için ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanır (67). Seçilen ampirik antibiyotik; başta E. coli ve Gram negatif bakteriler olmak üzere, Gram-negatif basilleri de kapsamalıdır (68).

İdeal antibiyotik uygulanması; kolay olmalı, fekal ve vajinal flora üzerinde minimum etkiye sahip olmalı veya hiç etkisi olmamalı, idrarda yüksek konsantrasyona ulaşmalı, toksisitesi minimum olmalı veya hiç olmamalı, bakteriyel direnç insidansı düşük olmalı ve düşük maliyetli olmalıdır (44).

#### **Erken Ampirik Antibiyotik Tedavisi**

Akut piyelonefrit şüphesi olanlara idrar kültürü alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (51). Ampirik tedaviye başlamadan önce kültür için idrar örneği alınmalıdır (69).

Erken antimikrobiyal tedavi başlanması önerilen diğer durumlar aşağıda belirtilmiştir;

- Septik görünüm
- Bilinen ürolojik anormallik (örn. Derece IV veya V vezikoüreteral reflü)
- Bilinen bağışıklık yetersizliği

Erken antibiyotik tedavisi böbrek hasarını önleyebilir. Bir çalışmada İYE tedavisinde 48 saat veya daha fazla gecikmenin böbrek skarı olasılığını yaklaşık % 47 artırdığı saptanmıştır (70).

Oral alımı iyi olan ve septik görünümü olmayan iki aydan büyük İYE tanılı çocukların çoğu ayaktan yakın takiple tedavi edilebilir (71). Bu çocuklarda oral antibiyotiklerin parenteral antibiyotikler kadar etkili olduğu gösterilmiştir (51).

Hastaneye yatış ve parenteral tedavi endikasyonları şunlardır:

- Yaşın iki aydan küçük olması
- Klinik ürosepsis (örneğin; toksik görünüm, hipotansiyon)
- Kusma veya oral ilaçları tolere edememe
- Bağışıklığı baskılanmış hastalar

- Ayaktan tedaviye cevap vermeme (72).

Parenteral antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda tedaviyi tamamlamak için oral antibiyotiklere geçilebilir. Genellikle hasta klinik olarak düzeldiğinde, orali tolere ettiğinde ve 24 saat boyunca ateşsiz olduğunda oral antibiyotiklere geçilebilir (66). Antibiyotik seçimi en yaygın görülen bakteriye ve lokal antibiyotik direncine göre seçilmelidir. Son zamanlarda kullanılan antibiyotiğe dikkat edilmelidir (73).

Antibiyotik profilaksisi alan hastalarda veya son iki ay içinde akut bir enfeksiyon için antibiyotik tedavisi alan hastalarda bu ajanlara dirençli bir üropatojene sahip olma olasılığı yüksektir; kültür sonucu varsa İYE tedavisi ona göre belirlenmelidir. Bu nedenle antibiyogram sonuçlanana kadar farklı bir antibiyotik sınıfından ilaçla tedaviye başlanmalıdır (74). Tedavi süresi sistitte 3-7 gün, piyelonefritte ise 7-14 gündür. Uygun antibiyotik tedavisine yanıt 24-48 saat içinde alınır (51).

Antibiyogram çıktığında patojen ampirik tedaviye dirençli ise antibiyotik patojenin duyarlı olduğu bir antibiyotikle değiştirilmelidir. Fakat hasta klinik olarak iyileşiyorsa tedavi değişimi önerilmez (75). Son yıllarda genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enteropatojen E. coli gibi mikroorganizmalar antimikrobiyallere karşı direnci artırmıştır (76).

## 2.2. ANTİBİYOTİK DİRENÇ MEKANİZMALARI

Günümüzde GSBL üreten bakterilerin artması; antimikrobiyal sınıfların çoğuna direnç geliştirmesi ve tedaviyi zorlaştırmasından dolayı küresel bir sorun haline gelmiştir (77). Son yıllarda dünya çapında her yıl yaklaşık 700.000 kişinin antimikrobiyal ilaçlara dirençli enfeksiyonlardan dolayı öldüğü bildirilmekte olup bu sayının 2050 yılında 10 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (78). Beta laktamlar dünya çapında kullanılan antibiyotiklerin %65'ini oluşturmaktadır (79). Antibiyotik direnci, gen mutasyonu ve yatay gen transferi yoluyla oluşur (80). Beta-laktamlara karşı direnç; penisilin bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikler, dış membran porinlerinin üretimindeki değişiklikler, akış pompalarının oluşması ve antibiyotikleri etkisiz hale getirmek için  $\beta$ -laktamaz üretimi gibi farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilir (81). Antibiyotik direncinin iyi bilinen nedenleri arasında uygunsuz antibiyotik kullanma süresi, dozu veya sıklığı açısından hasta uyumunun az olması, geniş spektrumlu ilaçların tercih edilmesi, hayvancılık ve balık yetiştiriciliğinde antibiyotiklerin yaygın

kullanılması yer almaktadır. Pek çok ülkede antibiyotiklerin reçetesiz satılması antibiyotik direncini önemli ölçüde artırıyor (80).

### **2.2.1. Beta-Laktamazlar**

Beta-laktam halkasını açan ve antibiyotiği inaktive eden enzimlerdir. Enterobakterlerde en yaygın antibiyotik direnç mekanizması beta-laktamaz üretimidir (82).

### **Genişletilmiş Spektrumlu $\beta$ -Laktamazlar**

*Escherichia coli*, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis* olmak üzere GSBL taşıyan bakteriler genellikle sefamisinlere (sefoksitin) veya karbapenemlere duyarlı olmalarına rağmen penisilin, sefalosporin ve aztreonamı hidrolize edebilen ancak klavulanik asit tarafından inhibe edilen bir gruptur. Beta-laktamazların aktif bölgesindeki amino asit konfigürasyonunu değiştiren mutasyonlar yoluyla TEM-1, TEM-2 veya SHV-1 genlerinden türerler. ESBL'ler sıklıkla plazmit kodludur (83). ESBL üretiminden sorumlu olan plazmidler sıklıkla diğer ilaç sınıflarına (örn. aminoglikozidler, sülfonamidler) direnci kodlayan genler taşırlar. ESBL taşıyan bakteriler bir beta-laktamın bu inhibitörlerden biriyle kombinasyonuna duyarlıdır (84). Ampisilin/klavulanat ve ampisilin/sulbaktam kombinasyonları sırasıyla oral ve parenteral preparatlar arasında en yaygın kullanılanlardır. Karbapenemler, ESBL üreten organizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Bazı bakteriler ESBL'lerden farklı beta-laktamaz üretebilir (85).

### **SHV Beta-Laktamazlar**

SHV sülfat hidril değişkenini ifade eder. En sık görülen ESBL tipidir. Sekanslama  $\beta$ -laktamazın SHV-1'den 238. pozisyonda glisinin serinle yer değiştirmesiyle farklı olduğunu gösterdi. Bu mutasyon SHV-2 olarak adlandırılan  $\beta$ -laktamazın genişletilmiş spektrum özelliklerini açıklar. Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter*'de tespit edilmiştir (86).

### **TEM Beta-Laktamazlar**

TEM tipi ESBL'ler, TEM-1 ve TEM-2'nin türevleridir. TEM-1 ilk olarak 1965 yılında Atina'da, Temoneira adlı bir hastadan alınan bir *Escherichia coli* izolatından raporlanmıştır bu nedenle TEM olarak adlandırılmıştır (87).

TEM-1, ampisilin'i karbenisilin, oksasilin veya sefalotinden daha yüksek oranda hidrolize edebilir ve klavulanik asit tarafından inhibe edilir. TEM-2, TEM-1 ile aynı hidrolitik profile sahiptir ancak daha aktif bir doğal promotöre sahip olması ve

izoelektrik noktadaki bir farkla TEM-1'den farklıdır. TEM tipi enzimler, genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlere karşı önemsiz hidrolitik aktiviteye sahiptir ve ESBL olarak değerlendirilmezler (87).

### **CTX-M ve Toho $\beta$ -Laktamazlar**

CTX  $\beta$ -laktamazların sefotaksime karşı güçlü hidrolitik aktivitesini yansıtır. CTX-M tipi  $\beta$ -laktamaz üreten organizmalar tipik olarak dirençli aralıkta ( $>64 \mu\text{g/ml}$ ) sefotaksim MİK'lerine sahipken, seftazidim MİK'leri genellikle duyarlı aralıktadır (2 ila  $8 \mu\text{g/ml}$ ). Aztreonam MİK'leri değişkendir. CTX-M tipi  $\beta$ -laktamazlar sefepimi yüksek etkinlikle hidrolize eder (88).

Toho-1 ve Toho-2 yapısal olarak CTX-M tipi  $\beta$ -laktamazlarla ilişkilidir. Çoğu CTX-M tipi  $\beta$ -laktamaz gibi hidrolitik aktiviteye neden olur. Toho-1 ve Toho-2 enzimlerinden biri sefotaksime karşı seftazidimden daha güçlüdür (89).

### **OXA $\beta$ -Laktamazlar**

OXA tipi  $\beta$ -laktamazlar, oksasilini hidrolize etme yeteneklerinden dolayı bu şekilde adlandırılır. Ağırlıklı olarak *Pseudomonas aeruginosa*'da bulunur (90). Bir karbapenem hidrolize edici metaloenzim ve bir aztreonam hidrolize edici OXA enziminin eşzamanlı üretimi  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı dirence yol açabilir (91).

### **2.2.2. AmpC sefalosporinazlar**

Kromozomal olarak kodlanabilir veya plazmitler tarafından taşınabilir (85). Klavulanik asit ve benzeri inhibitörler tarafından inhibe edilmedikleri için patojenleri kombinasyon ilaçlara karşı duyarsız hale getirirler. Sefalosporin, penisilin ve aztreonamı hidrolize ederler (83).

### **2.2.3. Karbapenemazlar**

Karbapenemler dahil tüm hidrolize olabilen beta-laktamları tanır ve beta-laktamaz inhibitörlerine dirençlidir. *Escherichia coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *S.marcescens*, *Enterobacter spp.* ve *C.freudii* karbapenemaz taşıyabilen mikroorganizmalardır. *In vitro* aminoglikozidler, glikopeptidler, fosfomisin, polimiksinler (kolistin), tigesiklin, plazomisin ve tetrasiklinlerin yeni üyeleri genellikle bu suşlara karşı etkilidir (92). Polimiksinler (kolistin ve polimiksin B) bu tür enfeksiyonları tedavi etmede kullanılır (93).

#### **2.2.4. Çoklu ilaç direnci (MDR)**

En az üç farklı grup antibiyotiğe dirençli olan mikroorganizmalar çoklu ilaç dirençli (MDR) olarak tanımlanır (84).

#### **Çoklu İlaç Direnci Olan İdrar Yolu Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri**

Daha önce antibiyotik kullanımını, altta yatan idrar yolu anomalileri ve hastaneye yatış İYE'de çoklu ilaç direnci için risk faktörüdür (8). Çoklu ilaç direnci üreten bir organizmadan kaynaklanan İYE riskinin artması son 3 ay içinde antibiyotik kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (94). Üriner anomali hem MDR hem de TİYE için risk faktörüdür (95).

#### **2.2.5. Yaygın ilaç direnci**

Yalnızca bir veya iki antimikrobiyal sınıfa duyarlı geri kalan tüm sınıflara dirençli izolatlar olarak tanımlanır (84). Çoklu ilaç dirençli ve yaygın ilaç dirençli patojenler arasında; E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa ve Acinetobacter spp. en yaygın olanlarıdır. Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreten bakteriler sıklıkla MDR organizmalardır çünkü plazmitler sıklıkla aminoglikozidler, florokinolonlar ve sülfonamidler gibi diğer antimikrobiyallere karşı direnci kodlayan genleri de taşırlar. İlacın ribozomal bağlanmasıdaki farklılıklar enzim inaktivasyonu ve geçirgenliği azalması aminoglikozid direncine neden olur (96).

#### **2.2.6. Pan-ilaç direnci**

Tüm antimikrobiyal sınıflardaki tüm ajanlara karşı dirençlidir (84).

#### **Çoklu İlaç Direnci Olan İdrar Yolu Enfeksiyonu Tedavisi**

Toplumdan edinilen ESBL üreten Enterobakterlerin çoğu, fosfomisin ve nitrofurantoin gibi oral ajanlara karşı duyarlı olmaya devam etmektedir. Yaygın intravenöz seçenekler arasında karbapenemler ve aminoglikozidler yer alır (97).

#### **Hafif veya Komplikasyonsuz Çoklu İlaç Direnci Olan İdrar Yolu Enfeksiyonu**

Fosfomisin geniş bir yelpazedeki aerobik bakterilere karşı bakterisidaldir ve genellikle İYE'lerin tedavisi için ağızdan verilir (98). Fosfomisin oldukça iyi tolere edilir; yan etkiler hastaların %1-10'unda meydana gelir; en yaygın olarak gastrointestinal semptomlar veya intravenöz yolla ilişkili infüzyonla ilişkili reaksiyonlardır (99).

Nitrofurantoin akut sistit için kullanılır ve kısa süreli kullanım genellikle iyi tolere edilir; ESBL üreten E. coli organizmalarının bu ajana duyarlılığı değişkendir.

Uzun süreli kullanım polinöropati ve interstisyel fibrozis ile ilişkilidir (100).

Amoksisilin-klavulanat; 1 aydan büyük çocuklarda sistit ve piyelonefritin tedavisinde kullanılabilir ve genellikle iyi tolere edilir (101). Komplike olmayan ESBL İYE'de hem tek ajan olarak hem de kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılmıştır (102).

### **Şiddetli veya Karmaşık Çoklu İlaç Direnci Olan İdrar Yolu Enfeksiyonu Tedavisi**

Çoklu ilaç direnci olan veya olmayan şiddetli İYE'de başlangıç tedavisi genellikle intravenöz olmalıdır. Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreticilerinin neden olduğu ciddi enfeksiyon için özellikle şiddetli sepsis veya yaşamı tehdit eden durumlarda karbapenemler hala kesin tedavi olarak önerilmektedir (103).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde 01.03.2020-01.03.2022 tarihleri arasında İYE tanısı alan 1 ay - 16 yıl yaş grubundaki 467 hasta çalışma grubunu oluşturmuştur. Çocuklarda İYE etkeni yaşa göre farklılık gösterdiği için bu hastalar 1 ay – 2 ay, 2 ay – 24 ay, 24 ay -16 yaş olmak üzere üç ayrı alt grupta incelendi. Çalışma için etik kurul onayı alındı ( 04.04.2022 tarihli ve 2022-07-13 karar numaralı).

Çalışmada hastaların doğum tarihi, başvuru tarihi, başvuru anındaki yaş, cinsiyet, klinik ve laboratuvar verilerine hastanenin otomasyon sisteminden ulaşıldı. Ateş, tekrarlayan İYE, hastane yatışı, son 3 aydaki antibiyotik kullanımı, üriner anomali, işeme disfonksiyonu, mesane ve bağırsak disfonksiyonu öyküsü, nörojen mesane öyküsü, üriner sistem taş hastalığı ve tanı anında eşlik eden hastalık öyküsü olup olmadığı, idrar kültüründe üreyen bakterilerin cinsi, rutin kullanılan antibiyotiklere duyarlılık ve dirençleri, çoklu ilaç direnci olup olmadığı kayıt edildi.

Çocuklarda klinik belirtiler varsa idrar kültüründeki mikroorganizma üremesi orta akım yöntemi ile alınan idrar örneğinde  $10^5$  koloni oluşturan birim (CFU) / mL veya kateter ile alınan idrar örneğinde  $10^4$  CFU/mL ise İYE olarak kabul edildi.

En az üç farklı grup antibiyotiğe dirençli olan mikroorganizmalar MDR olarak tanımlandı (84).

Antibiyotik direncini azaltmak için önerilenler; antibiyotikler bakteriyel bir enfeksiyona dair kanıt olduğunda kullanılmalıdır, asemptomatik bakteriüri tedavi edilmemelidir, antibiyograma uygun antibiyotik başlanmalıdır ve antibiyotikler uygun doz ve sürede kullanılmalıdır.

## İstatistiksel İncelemeler

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ile kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Normal dağılım gösteren; iki grup arasındaki karşılaştırmada Bağımsız t testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare ( $\chi^2$ ) testi ile Fisher-Freeman-Halton exact testi kullanıldı. Çoklu ilaç dirençli bakteri üremesiyle ilişkili değişkenleri içeren grubun risk faktörlerini belirleyebilmek adına yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Hipotezler çift yönlü alınarak,  $p \leq 0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Hastaların %85'i kız ve %15'i erkek idi, toplamı 467 idi. Yaşları 2,4 ay ile 16 yıl arasında değişmekte olup, ortalama  $6,48 \pm 3,78$  yıl olarak saptandı. Çocukların %13,7' sinin iki yaş ve daha küçük olduğu gözlemlendi (Tablo 2). Hastaların 1 ay – 2 ay, 2 ay – 24 ay, 24 ay -16 yaş olmak üzere üç ayrı alt grupta incelenmesi planlanmıştı, 1-2 ay aralığında hasta verisi olmadığından sadece iki alt grupta değerlendirme yapılabildi.

Çocukların %9,6'sında ateş, %27,6'sında TİYE, %6,8'inde hastane yatışı ve %47,4'ünde son üç ayda antibiyotik kullanımı olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

**Tablo 2. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı**

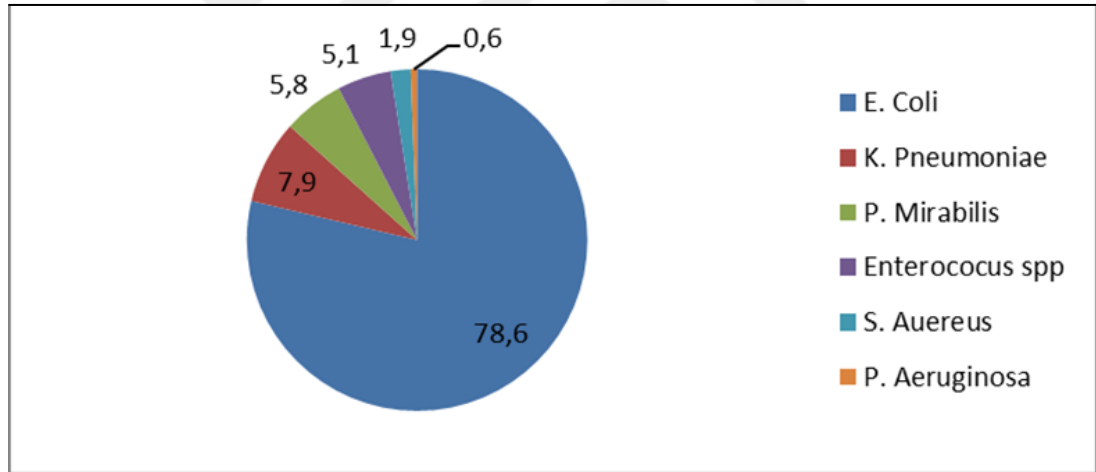
Yaş	Ort±Ss	6,48±3,78
2 ay-2 yaş		64 (%13,7)
	2- 16 yaş	403 (%86,3)
Cinsiyet	Kız	397 (%85,0)
	Erkek	70 (%15,0)
Ateş	Yok	357 (%90,4)
	Var	38 (%9,6)
Tekrarlayan İYE	Yok	315 (%72,4)
	Var	120 (%27,6)
Hastane Yatışı	Yok	424 (%93,2)
	Var	31 (%6,8)
Son üç ayda antibiyotik kullanımı	Yok	240 (%52,4)
	Var	218 (%47,6)

Olguların %10,06'sında eşlik eden hastalıkların olduğu görüldü. Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde en sık %4,5 oranı ile Spina bifida olduğu görüldü (Tablo 3).

Çalışmaya katılan çocukların idrar kültüründe üreyen bakteriler incelendiğinde; en sık Escherichia coli(%78,6), ikinci sıklıkta Klebsiella pneumoniae (%7,9 ) olduğu gözlemlendi (Şekil 1).

**Tablo 3. Eşlik Eden Hastalıkların Dağılımı**

	n (%)
Turner	2 (0,4)
Transvers Miyelit	1 (0,2)
Talasemi	1 (0,2)
VP Şant	2 (0,4)
Spina Bifida	21 (4,5)
Spastik Paraparezi	1 (0,2)
Siroz	1 (0,2)
Mitokondriyal Myopati	1 (0,2)
Kistik Fibrozis	2 (0,4)
Hipertansiyon	2 (0,4)
Hipotiroidi	3 (0,6)
Hidrosefali	2 (0,4)
Epilepsi	3 (0,6)
Ehler Danlos	1 (0,2)
Astım	3 (0,6)
AML	1 (0,2)



**Şekil 1. İdrar kültüründe üreyen bakterilerin dağılım yüzdeleri**

İki ay-2 yıl grubu ile 2-16 yaş grubu arasında idrar kültüründe üreyen bakteriler açısından incelendiğinde her iki yaş grubunda da en sık Escherichia coli, ikinci sıklıkta Klebsiella pneumoniae ürediği gözlemlendi (Tablo 4).

Cinsiyete göre idrar kültüründe üreyen bakteriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ( $p=0,0001$ ). Kız çocuklarda en sık Escherichia coli, ikinci sıklıkta Klebsiella pneumoniae ürediği gözlemlendi. Erkeklerde ise en sık Escherichia coli, ikinci sıklıkta Proteus mirabilis ürediği gözlemlendi (Tablo 4).

**Tablo 4. Yaş ve Cinsiyete Göre İdrar Kültüründe Üreyen Bakterilerin Dağılımı**

		Escherichia Coli	Klebsiella Pneumoniae	Proteus Mirabilis	Enterococcus Spp	Staphylococcus Aureus	Pseudomonas Aeruginosa	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Yaş</b>	<b>0-2 yaş</b>	38 (59,4)	12 (18,8)	5 (7,8)	7 (10,8)	1 (1,6)	1 (1,6)	0,002
	<b>2-16 yaş</b>	329 (81,6)	25 (6,2)	22 (5,4)	17 (4,2)	8 (2,0)	2 (0,5)	
<b>Toplam</b>		367 (78,6)	37 (7,9)	27 (5,8)	24 (5,1)	9 (1,9)	3 (0,6)	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kız</b>	335 (84,4)	26 (6,5)	12 (3,0)	15 (3,8)	8 (2,0)	1 (0,3)	0,0001
	<b>Erkek</b>	32 (44,3)	11 (15,7)	15 (21,4)	9 (12,9)	1 (1,4)	2 (2,9)	
<b>Toplam</b>		367 (78,6)	37 (7,9)	27 (5,8)	24 (5,2)	9 (1,9)	3 (0,6)	

Çalışmamızda iki yaş altı ve iki yaş üstünü karşılaştırdığımızda; ateş, MDR ve üriner sistem taş hastalıkları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p sırasıyla=0,280, p= 0,220 ve p= 0,055, Tablo 5). İki yaş altı grupta hastane yatışının daha fazla olduğu görüldü (p=0,001, Tablo 5). İki yaş üstü grupta TİYE'nin daha fazla olduğu görüldü (p= 0,020, Tablo 5). İlk iki yaşta üriner anomalinin daha fazla olduğu görüldü (p= 0,014, Tablo 5).

**Tablo 5. Yaş Grubuna Göre Karşılaştırmalar**

		Yaş		p
		1 ay-2 yaş n (%)	2 yaş- 16 yaş n (%)	
<b>Ateş</b>	<b>Yok</b>	44 (86,3)	313 (91)	<b>0,280</b>
	<b>Var</b>	7 (13,7)	31 (9)	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	34 (51,5)	36 (9)	<b>0,001</b>
	<b>Kız</b>	32 (48,5)	365 (91)	
<b>Nörojen mesane</b>	<b>Yok</b>	22 (81,5)	187 (90,3)	<b>0,161</b>
	<b>Var</b>	5 (18,5)	20 (9,7)	
<b>MDR</b>	<b>Yok</b>	29 (43,9)	209 (52,1)	<b>0,220</b>
	<b>Var</b>	37 (56,1)	192 (47,9)	
<b>TİYE</b>	<b>Yok</b>	52 (89,7)	263 (69,8)	<b>0,020</b>
	<b>Var</b>	6 (10,3)	114 (30,2)	
<b>Üriner anomali</b>	<b>Yok</b>	22 (57,9)	197 (76,7)	<b>0,014</b>
	<b>Var</b>	16 (42,1)	60 (23,3)	
<b>Hastane yatışı</b>	<b>Yok</b>	51 (83,6)	373 (94,7)	<b>0,001</b>
	<b>Var</b>	10 (16,4)	21 (5,3)	
<b>Üriner sistem taş hastalıkları</b>	<b>Yok</b>	27 (87,1)	212 (95,5)	<b>0,055</b>
	<b>Var</b>	4 (12,9)	10 (4,5)	

Kız ve erkek cinsiyete göre karşılaştırma yaptığımızda; ateş, son üç ayda kullanılan antibiyotik ve MDR açısından erkek ve kız grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p sırasıyla= 0,999, p= 0,303 ve p= 0,664). Kızlarda erkeklere kıyasla TİYE oranı daha fazlaydı (p=0,01).

Erkek grubunda hastane yatışı daha fazla saptandı (p=0,17).

Erkek grubunda kızlara kıyasla üriner anomali ve taş daha fazla saptandı (sırasıyla p= 0,0001 ve p=0,049).

İdrar kültüründe üreyen bakterilerin dağılımı; hastane yatışı, MDR, işeme disfonksiyonu, nörojen mesane ve eşlik eden hastalık olup olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi.

İdrar kültüründe üreyen bakterilerin dağılımı; ateş, TİYE, son üç ayda antibiyotik kullanımı, bağırsak disfonksiyonu ve üriner sistem taş hastalığı durumuna göre incelendiğinde; istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 7’de idrar kültüründe üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılık ve dirençleri verildi. Escherichia coli’de Sefiksim’ e direnç %88.5, Seftazidime direnç %80, Ampisilin’e direnç %69.9 oranında görüldü (Tablo 7).

Klebsiella pneumoniae’de Ampisilin’e direnç %96.2, Sefiksim’e direnç %100 ve Seftazidim’e direnç %93.8 oranındaydı. (Tablo 7).

P. mirabilis’de Nitrofurantoin’e direnç %92.9 oranındaydı. (Tablo 7).

Staf. Aureus’da antibiyotiklere direnç saptanmadı (Tablo 7).

**Tablo 6. İdrar Kültüründe Üreyen Bakterilerin Dağılımı**

		E. coli	Klebsiella	Proteus	Enterococcus	S.	P.	p
		n (%)	pneumoniae n (%)	mirabilis n (%)	Spp n (%)	aureus n (%)	aeruginosa n (%)	
Ateş	Yok	282 (79)	26 (7,2)	21(5,8)	18 (5)	9 (2,5)	1(0,2)	0,113
	Var	31 (81,5)	5 (13,1)	-	1 (2,7)	-	1 (2,7)	
Tekrarlayan İYE	Yok	240 (76,1)	26(8,2)	24 (7,6)	16 (5)	8 (2,5)	1 (0,3)	0,067
	Var	104 (86,7)	8 (6,7)	1 (0,8)	5 (4,2)	1 (0,8)	1 (0,8)	
Hastane Yatışı	Yok	343 (80,9)	26 (6,1)	25 (5,9)	20 (4,7)	9 (2,1)	1 (0,2)	0,0001
	Var	16 (51,6)	11 (35,5)	1 (3,2)	2 (6,4)	-	1 (3,2)	
Son üç ayda antibiyotik kullanımı	Yok	184 (76,7)	18 (7,5)	19 (7,9)	10 (4,1)	7 (2,9)	2 (0,8)	0,177
	Var	177(81,6)	18 (8,2)	7 (3,3)	12 (5,5)	2 (0,9)	1 (0,5)	
MDR	Yok	179 (75,2)	14 (5,8)	17 (7,1)	18 (7,5)	8 (3,3)	2 (0,8)	0,010
	Var	187 (82)	23 (10,1)	10 (4,4)	6 (2,6)	1 (0,4)	1 (0,4)	
Üriner anomali	Yok	135 (78,5)	9 (5,2)	14 (8,1)	10 (5,8)	4 (2,3)	-	0,003
	Var	231 (78,6)	28 (9,5)	13 (4,4)	14 (4,8)	5 (1,7)	3 (1)	
İşeme Disfonksiyonu	Yok	118 (78,7)	10 (6,7)	6 (4)	11 (7,3)	4 (2,7)	1 (0,6)	0,035
	Var	82 (84,6)	12 (12,4)	-	1(1)	1 (1)	1(1)	
Bağırsak Disfonksiyonu	Yok	174 (80,9)	15 (7)	7 (3,2)	11 (5,1)	6 (2,8)	2 (0,9)	0,067
	Var	22 (73,3)	7 (23,3)	-	1 (3,4)	-	-	
Nörojen Mesane	Yok	171(81,8)	16 (7,6)	6 (2,9)	9 (4,3)	6 (2,9)	1 (0,5)	0,041
	Var	17 (68)	6 (24)	-	1 (4)	-	1 (4)	
Üriner Sistem Taş Hastalığı	Yok	191(79,9)	23 (9,6)	9 (3,7)	10 (4,1)	5 (2,1)	1 (0,4)	0,054
	Var	9 (64,4)	3 (21,4)	-	1 (7,1)	-	1 (7,1)	
Eşlik Eden Hastalık	Yok	314 (81,3)	26 (6,7)	20 (5,2)	17 (4,4)	8 (2,1)	1 (0,3)	0,005
	Var	28 (63,7)	10 (22,7)	1 (2,3)	3 (6,7)	1 (2,3)	1 (2,3)	

**Tablo 7. İdrar Kültüründe Üreyen Bakterilere Göre Antibiyotik Direnç Dağılımı**

		İdrar Kültüründe Üreyen Bakteri					
		Escherichia Coli	Klebsiella Pneumoniae	Proteus Mirabilis	Enterococcus Spp	S. Aureus	P. Aeruginosa
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Amikasin	Duyarlı	68 (94.4)	9 (90)	5 (100)	1 (50)	-	1 (100)
	Dirençli	4 (5.6)	1 (10)	-	1 (50)	-	-
Amoksisilin/ Klavulanik Asit	Duyarlı	124 (42.6)	14 (45.2)	15 (71.4)	2 (25)	2 (100)	-
	Dirençli	168 (57.4)	17 (54.8)	6 (28.6)	6 (75)	-	-
Ampisilin	Duyarlı	93 (30.1)	1 (3.8)	14 (56)	14 (82.4)	3 (100)	-
	Dirençli	217 (69.9)	25 (96.2)	11 (44)	3 (17.6)	-	-
Ertapenem	Duyarlı	67 (88.2)	7 (70)	4 (80)	1 (100)	-	1 (100)
	Dirençli	9 (11.8)	3 (30)	1 (20)	-	-	-
Gentamisin	Duyarlı	321 (91.4)	27 (79.4)	20 (80)	5 (100)	1 (100)	2 (100)
	Dirençli	30 (8.6)	7 (20.6)	5 (20)	-	-	-
Meropenem	Duyarlı	30 (88.2)	2 (28.6)	5 (83.3)	-	-	1 (33.3)
	Dirençli	4 (11.8)	5 (71.4)	1 (16.7)	-	-	2 (66.7)
Nitrofurantoin	Duyarlı	213 (94.2)	9 (39.1)	1 (7.1)	16 (94.1)	6 (100)	-
	Dirençli	13 (5.8)	14 (60.9)	13 (92.9)	1 (5.9)	-	-
Piperasilin tazobaktam	Duyarlı	98 (64.5)	6 (30)	3 (60)	1 (20)	-	1 (33.3)
	Dirençli	54 (35.5)	14 (70)	2 (40)	4 (80)	-	2 (66.7)
Sefksim	Duyarlı	11 (11.5)	0 (0)	2 (66.7)	-	-	-
	Dirençli	86 (88.5)	8 (100)	1 (33.3)	5 (100)	-	-
Seftazidim	Duyarlı	26 (20)	1 (6.3)	4 (100)	1 (20)	-	-
	Dirençli	104 (80)	15 (93.8)	-	4 (80)	-	3 (100)
Sefriakson	Duyarlı	62 (41.9)	5 (27.8)	3 (60)	2 (40)	-	-
	Dirençli	86 (58.1)	13 (72.2)	2 (40)	3 (60)	-	-
Sefuroksim	Duyarlı	176 (55)	17 (51.5)	23 (88.5)	1 (16.7)	1 (100)	-
	Dirençli	144 (45)	16 (48.5)	3 (11.5)	5 (83.3)	-	-
Siprofloksasin	Duyarlı	91 (66.4)	8 (53.3)	8 (80)	5 (100)	3 (100)	3 (100)
	Dirençli	46 (33.6)	7 (46.7)	2 (20)	-	-	-
Trimetoprim	Duyarlı	227 (65.9)	18 (66.7)	11 (50)	9 (81.8)	7 (100)	-
	Dirençli	117 (34.1)	9 (33.3)	11 (50)	2 (18.2)	-	-

Çoklu ilaç direnci varlığı E.coli’de %51,3, K.pneumoniae’de %62,1, Proteus mirabilis’de %37, Enterococcus spp’de %25, Staphylococcus aureus’de %11, Pseudomonas aeruginosa’da %33 idi.

Çoklu ilaç direnci olanlarda son üç ayda ilaç kullanma, üriner anomali ve TIYE oranı MDR olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 8). Çoklu ilaç direnci olanlarla MDR olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, ateş, hastane yatışı, işeme disfonksiyonu, bağırsak disfonksiyonu, nörojen mesane varlığı, üriner sistem taş hastalığı ve eşlik eden hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

**Tablo 8. Çoklu İlaç Direnci (MDR) olanlarla olmayanların karşılaştırılması**

		MDR		
		Yok	Var	<i>p</i>
Yaş	0-2 yaş	29 (12,2)	35 (15,3)	<sup>a</sup> 0,330
	2-16 yaş	209 (87,8)	194 (84,7)	
Cinsiyet	Kız	204 (85,7)	193 (84,3)	<sup>b</sup> 0,664
	Erkek	34 (14,3)	36 (15,7)	
Ateş	Yok	176 (89,3)	181 (91,4)	<sup>b</sup> 0,485
	Var	21 (10,7)	17 (8,6)	
Hastane yatışı	Yok	223 (94,9)	201 (91,4)	<sup>b</sup> 0,135
	Var	12 (5,1)	19 (8,6)	
Son üç ayda antibiyotik kullanımı	Yok	149 (63,1)	91 (41)	<sup>b</sup> 0,001**
	Var	87 (36,9)	131 (59)	
Üriner anomali	Yok	111 (46,6)	61 (26,6)	<sup>b</sup> 0,0001
	Var	127 (53,4)	168 (73,4)	
TİYE	Yok	172 (77,5)	143 (67,1)	<sup>b</sup> 0,016
	Var	50 (22,5)	70 (32,9)	
İşeme Disfonksiyonu	Yok	63 (60,6)	87 (60,8)	<sup>b</sup> 0,967
	Var	41 (39,4)	56 (39,2)	
Bağırsak Disfonksiyonu	Yok	89 (88,1)	126 (87,5)	<sup>b</sup> 0,884
	Var	12 (11,9)	18 (12,5)	
Nörojen mesane	Yok	84 (89,4)	125 (89,3)	<sup>b</sup> 0,985
	Var	10 (10,6)	15 (10,7)	
Üriner sistem taş hastalıkları	Yok	102 (94,4)	137 (94,5)	<sup>b</sup> 0,989
	Var	6 (5,6)	8 (5,5)	
Eşlik eden hastalık	Yok	195 (90,3)	192 (89,3)	<sup>b</sup> 0,738
	Var	21 (9,7)	23 (10,7)	

<sup>a</sup>Fisher Freeman Holton Test

<sup>b</sup>Pearson-Chi-Square Test

\*\**p*<0,01

Çoklu ilaç dirençli bakteri üremesiyle ilişkili risk faktörlerini belirleyebilmek adına yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda; üriner anomali varlığı bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Diğer değişkenlerde tekli ve çoklu lojistik regresyon sonuçları arasında uyum bulunamadı ve risk faktörü olarak değerlendirilmedi (Tablo 9).

**Tablo 9. Çoklu İlaç Dirençli Bakteri Üremesiyle İlişkili Değişkenler**

Değişkenler		Tekli Lojistik Regresyon		Çoklu Lojistik Regresyon	
		Risk Oranı (Güven Aralığı)	p	Risk Oranı (Güven Aralığı)	p
Cinsiyet	Kız	1	0,664	1	0,621
	Erkek	0,894(0,537-1,486)		1,266(0,496-3,231)	
Nörojen Mesane	Yok	1	0,985	1	0,554
	Var	1,008(0,432-2,350)		0,525(0,062-4,430)	
Üriner anomali	Yok	1	0,000 1	1	0,042
	Var	2,407(1,633-3,549)		2,839(1,037-7,771)	
Son üç ayda antibiyotik kullanımı	Yok	1	0,000 1	1	0,074
	Var	2,465(1,693-3,591)		1,856(0,942-3,658)	
İşeme Disfonksiyonu	Yok	1	0,967	1	0,415
	Var	0,989(0,590-1,659)		1,320(0,677-2,574)	
Tekrarlayan İYE	Yok	1	0,016	1	0,068
	Var	1,684(1,101-2,577)		0,514(0,252-1,050)	
Bağırsak Disfonksiyonu	Yok	1	0,884	1	0,794
	Var	1,060(0,486-2,310)		0,873(0,316-2,417)	

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda çocuk yaş grubunda son iki yılda idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık, direnç durumu, klinikle ilişkisi ve MDR durumu değerlendirildi. En önemli bulgularımızdan biri; son üç ayda antibiyotik kullanımı, TİYE ve üriner anomalisi olanlarda MDR'nin daha sık olmasıydı. MDR için bağımsız risk faktörünün üriner anomaliye sahip olmak olduğunu bulduk.

Çalışmamızda çocuklar %85 oranında çoğunluğu kızlardan oluşmaktaydı. Kawalec ve ark.'nın çalışmasında %63,5 kız ve %36,5 erkekti (104). Lutter ve ark.'nın yaptığı çalışmada %76 kız ve %24 erkekti (105). Jerardi ve ark.'nın çalışmasında %75 kız ve %25 erkekti (106). Çoban ve ark.'nın yaptığı çalışmada %78,8 kız ve %21,2 erkekti (107). Yılmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada %75 kız ve % 25 erkekti (108). Dalli ve ark.'nın çalışmasında %77,5'i kız ve %22,5'i erkekti (109). Gündüz ve ark.'nın çalışmasında %58'i kız ve %42 erkekti (110). Keskinoglu ve ark.'nın çalışmasında %66,7'si kız ve %33,3'ü erkekti (111). Gökçe ve ark.'nın çalışmasında hastaların %61'i kız ve %39 erkekti. (112). Çalışmamızda kız hasta oranının fazla olması literatürle uyumlu saptandı.

Çalışmamızda her yaşta en sık üreyen mikroorganizmanın E.coli olduğu görüldü. E. coli'den sonra en sık Klebsiella ve Proteus gözlendi. Kawalec ve ark.'nın çalışmasında %64 E.coli, %16 Klebsiella, %6 oranında Pseudomonas ve %4 oranında Proteus üremesi saptanmıştır (104). Lutter ve ark.'nın çalışmasında E coli %87, Klebsiella pneumoniae %3 ve Pseudomonas aeruginosa %2 olarak saptandı (104). Jerardi ve ark.'nın çalışmasında en sık E.coli, ikinci sıklıkta Klebsiella bulunmuştur (106). Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında %74,8 ile E. Coli, Klebsiella spp. % 11,3, Enterobakter spp. % 2,4 ve %1 gram pozitifler saptanmıştır (108). Çoban ve ark.'nın çalışmasında Escherichia coli %68,4, Klebsiella spp. %12,0; Enterobacter spp. %10,7 ve Proteus spp. %5,1 hastada etkindir (107). Dalli ve ark.'nın çalışmasında %69,8 oranıyla E.coli, %24,8 oranında Klebsiella, %7,4 oranında Enterokok spp, %4,9 oranında S.aureus, % 4,1 oranında Pseudomonas, %3,3 oranında Proteus ve %1,6 oranında Acinetobacter saptanmıştır (109). Gündüz ve ark.'nın çalışmasında %65.6 E.coli, %9.8 Klebsiella spp, %9 Proteus spp, %8.3, diğer Gram negatif bakteriler ve %7.3 Gram pozitif bakterilerdir (110). Salduz ve ark.'nın çalışmasında Escherichia coli %84.8 ve Enterobacter spp. %6.1 olarak saptandı (113). Kömürlüoğlu ve ark.'nın

çalışmasında %64,1'inde *Escherichia coli*, %17,1'inde *Klebsiella spp* ve %7,4 oranında *Proteus spp.* saptanmıştır (7). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da *E.coli*'den sonra en sık üreyen mikroorganizma *Klebsiella* idi. Çalışmamızda üçüncü sıklıkta üreyen mikroorganizma birçok literatürden farklı (104, 107, 108) fakat Gündüz ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak *Proteus* idi (110).

Cinsiyetlere göre çocukların idrar kültüründe üreyen bakteriler incelendiğinde; hem kız hem de erkeklerde en sık *E. coli*, ikinci sıklıkta *K. pneumoniae* ürediği gözlemlendi. Çoban ve ark.'nın çalışmasında kızların %72'sinde *Escherichia coli*, %9,7'sinde *Klebsiella pneumoniae*, %4,2'sinde *Proteus mirabilis*, %11,3'ünde *Enterococcus spp*, %2,2'sinde diğer bakterilerin ürediği gözlenmiştir. Erkek çocukların %53'ünde *Escherichia coli*, %20'sinde *Klebsiella pneumoniae*, %8,4'ünde *Proteus mirabilis*, %8,4'ünde *Enterococcus spp* ve %9,2'sinde diğer bakterilerin ürediği gözlenmiştir (107). Raya GB ve ark.'nın çalışmasında kızların %83,3'ünde *E.coli*, %10,8'inde *K. pneumoniae*, %0 *Proteus mirabilis* ve %5,9'unda diğer mikroorganizmaların ürediği saptanmıştır. Erkeklerin de %72,2'sinde *E.coli*, %18,8'inde *K. pneumoniae*, %4'ünde *Proteus mirabilis* ve %5'inde diğer mikroorganizmaların ürediği saptanmıştır (114). Çalışmamızda hem kız hem erkeklerde üreyen üropatojen literatürle uyumlu idi.

Çalışmamızda iki yaşından büyük çocukların %81,6'sında *Escherichia coli* iki yaş altı çocukların %59,3'ünde *Escherichia coli* üremesi saptandı. İki yaşından büyük çocuklarda *E.coli* üreme oranı iki yaş altı gruptan yüksek saptanırken, *Klebsiella* üreme oranı daha düşük saptandı. Yapılan bir çalışmada iki yaş altı olguların %87,5'inde *E.coli*, iki yaş üstü olguların %84,4'ünde *E.coli* saptanmıştır (115). Çalışmamızda iki yaş üstü grupta *Klebsiella* üreme oranının düşük ve *E.coli* üreme oranının anlamlı yüksek saptanması bu grupta kız hasta oranının yüksek olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda en sık izole edilen *E. Coli*'nin antibiyotik dirençleri sefiksim %88,5, ampiciline %69,9, amoksisilin- klavulanik aside %57,4, trimetoprim %34,1, nitrofurantoin %5,8, seftriaksona %58,1, siprofloksasine %33,6 ve amikasine %5,6 olarak bulunmuştu. Kawalec ve ark.'nın çalışmasında *E. coli*'nin %32'si amoksisilin/klavulanik asit'e, %23,3'ü trimetoprim/sülfametoksazole, %12,2'si siprofloksasine ve %4,4'ü nitrofurantoin dirençli idi (104). Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında en sık izole edilen *E. Coli*'nin antibiyotik dirençleri ise ampiciline %69,3, trimetoprim sülfometaksazola (Tmp+Smx) %54,8 ve amikasine %3,2 idi (108).

Gündüz ve ark.'nın çalışmasında E.coli'nin antibiyotik dirençleri; Ampisiline %66.9, amoksisilin klavulanik aside %27, sefuroksime %10, TMP-STX %47.3, gentamisine %11.3 saptanmıştır (110). Salduz ve ark.'nın çalışmasında E. coli için ampisiline %71.3, trimetoprim-sulfametoksazole %52.7, ampisilin-sulbaktama %37.1, amoksisilin-klavulonata %23.4, sefuroksimaksetile %7, sefotaksime %6, seftriaksona %6, sefiksim %5.5, siprofloksasine %12, gentamisine %5.4 oranında direnç saptandı, amikasine direnç saptanmadı (113). Çetin ve ark.'nın çalışmasında E.coli direnç oranları; Ko-trimoksazole %82.2, ampisiline %79, ampisilin-sulbaktama %63.2, amoksisilin klavunata %53, sefuroksime %21.9, amikasine %11.5, netilmisine %10, seftriaksona %6.8 ve gentamisine %6.6 oranında direnç saptanmıştır (116). Çalışmamızda E.coli'nin ampisilin direncinin yüksek olması literatürle uyumlu idi fakat Sefiksim direncinin yüksek olması literatürden farklı idi. Çalışmamızda Sefiksim direncinin yüksek olma nedeni tedavide ilk seçenek olarak tercih edilmesidir.

Çalışmamızda K. Pneumonia antibiyotik dirençleri; seftazidime %93,8, sefiksim %100, seftriaksona %72,2, nitrofurantoin %60.9, meropenem %71.4 ve Ertapenem %30 oranında direnç saptandı. Kawalec ve ark.'nın çalışmasında Klebsiella antibiyotik dirençlerine baktığımızda; Amoksisilin/klavulanik asit'e %43,4, ampisilin'e %21,7, Sefuroksim'e %30,4 ve Sefotaksim'e %30,4 oranında direnç saptandı (104) Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında ikinci sırada üretilen Klebsiella spp. de ise dirençler ampisiline %95,2, Tmp+Sxm %40,9 ve amikasine %1 olarak bulunmuştur (108). Çoban ve ark.'nın çalışmasında amikasin, meropenem, gentamisin, seftriakson ve seftazidimin Klebsiella spp. suşlarına en etkili antibiyotikler olduğu (p<0.02-0.05), ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazole ise yüksek oranda direnç varlığı görülmüştür (107). Çalışmamızda K. pneumonia üreyenlerde antibiyotik direnç oranları literatürden farklı bulundu.

Çalışmamızda hastaların %9,6'sında piyelonefrit saptandı. Vazouras ve ark.'nın çalışmasında hastaların %79'unda piyelonefrit tespit edilmiştir (117). Çalışmamızda piyelonefrit oranı literatürden farklı bulundu.

Çalışmamızda iki yaş altı grupta hastane yatışı %16.4, iki yaş üstü grupta %5.3 idi. İki yaş altı grupta erkek hasta oranı (%51.5) yüksek olduğu için ilk iki yaşta erkeklerde hastane yatışı daha yüksek saptandı.

Çalışmamız incelendiğinde hastaların %6,8'inde hastane yatışı saptandı. Literatüre baktığımızda Saperston ve ark.'nın çalışmasında hastaneye yatış oranı %17,9 olarak saptamıştır (118). Koçak ve ark.'nın çalışmasında hastaneye yatış oranı

%12 olarak saptamıştır (119). Verilerimiz literatürden farklı saptandı.

Hastaların %17,6'sında işeme disfonksiyonu ve %3.6'sında nörojen mesane saptandı. Literatüre bakacak olursak; Dallı ve ark.'nın çalışmasında hastaların %49.2'sinde işeme disfonksiyonu ve 5.8'inde nörojen mesane saptanmıştır (109). Başka bir çalışmada hastaların %2.1'inde işeme disfonksiyonu ve %3.6'sında nörojen mesane saptanmıştır (108). Çalışmamızda nörojen mesane oranı literatürle uyumlu saptanırken, işeme disfonksiyonu oranı literatürden farklı saptandı.

Çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısında MDR saptadık. Raya GB ve ark.'nın çalışmasında hastaların %34,5'inde MDR saptanmıştır. (114). Duicu C. Ve ark.'nın çalışmasında üropatojenlerin %34,1'inde MDR saptanmıştır (120).

Çalışmamızda MDR olanlarda üriner anomali, son üç ayda antibiyotik kullanımı ve TİYE açısından anlamlı fark saptandı. Kawalec ve ark.'nın çalışmasında nörojen mesane ve ürolojik cerrahi anlamlı bulundu (104). Yel ve ark.'nın çalışmasında cinsiyet ve nörojen mesane varlığı anlamlı bulundu (121). Literatürden farklı saptandı.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar vardı. Çalışmamızda erkek hastaların sünnet durumu bilgisine ulaşılamadığından erkeklerde sünnet durumunun MDR ve İYE' ye etkisi değerlendirilemedi. ESBL pozitif vakamız olmadığından ESBL'de etkili faktörleri değerlendiremedik.

## 6. SONUÇLAR

- 1) Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae ve Proteus mirabilis İYE'nin en sık etkenleridir.
- 2) Kızlarda en sık E.coli ve K. Pneumoniae görülürken, erkeklerde en sık E.coli ve P.mirabilis görülür.
- 3) İYE ilk iki yaşta erkeklerde kızlara göre biraz fazla iken iki yaştan sonra kızlarda erkeklerden bariz fazladır.
- 4) Kız çocuklarında ateşsiz İYE'de ilk tercih olarak Nitrofurantoin önerilir.
- 5) E. coli ve K. pneumoniae'da MDR oranı çok yüksektir.
- 6) Üriner anomali MDR için bağımsız risk faktörüdür.
- 7) Dünyada mikroorganizmalara MDR giderek artan bir problemdir.
- 8) Direnç oranlarının yüksekliğinden dolayı İYE'de ampirik tedavi başlarken lokal direnç göz önünde bulundurulmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds) Pediatric Nephrology, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp.1007–27.
2. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. Clin Microbiol Rev. 2005 Apr;18(2):417-22.
3. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns in outpatient pediatric urinary tract infections. J Urol 2013 Jul;190(1):222-7.
4. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Tekgül S; European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol. 2015 Mar;67(3):546-58.
5. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, et al. Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young children: Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. Acta Paediatr. 2012;101(5):451–57.
6. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. Pediatrics. 2021 Feb;147(2):e2020012138.
7. Kömürlüoğlu A, Aykaç K, Özsürekcı Y. Gram negatif idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik direnç dağılımı: Tek merkez deneyimi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2018; 12(1): 10-17.
8. Mahony M, McMullan B, Brown J, Kennedy SE. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. Pediatr Nephrol. 2020 Sep;35(9):1563-73.
9. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL. Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. Pediatrics. 2005;116(3):644–48.
10. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero-Artigao F, Silva Rico JC, Velasco Zúñiga R, et al. Grupo Colaborador de Infección Urinaria en Pediatría; Grupo colaborador de infección urinaria en pediatría. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria [Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection]. An Pediatr (Engl Ed). 2020 Mar;92(3):184-186. Spanish.
11. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Tekgül S; European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol. 2015 Mar;67(3):546-58.

12. Flores-Mireles A, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2019 Summer;25(3):228-40.
13. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatric Clinics.* 2006;53:379-400.
14. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: A prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med.*2000;160(5):678–82.
15. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jul 27.
16. Larcombe J. Urinary tract infection in children. *Am. Fam. Physician.* 2010;82(10):1252–56.
17. Bell L.E, Mattoo T.K. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin. Nephrol.* 2009;29(4):349–59.
18. Wald ER. Cystitis and pyelonephritis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL, Elsevier, Philadelphia 2019. p.392-95.
19. Desai D.J, Gilbert B, McBride C.A. Paediatric urinary tract infections: Diagnosis and treatment. *Aust. Fam. Physician.* 2016;45(8):558–63.
20. Megged O. Bacteremic vs. nonbacteremic urinary tract infection in children. *Am. J. Emerg. Med.* 2017;35(1):36–38.
21. Verliat-Guinaud J, Blanc P, Garnier F, Gajdos V, Guignon V. A midstream urine collector is not a good alternative to a sterile collection method during the diagnosis of urinary tract infection. *Acta Paediatr.* 2015;104(9):e 395–400.
22. Schlager TA, Whittam TS, Hendley JO,. Comparison of expression of virulence factors by *Escherichia coli* causing cystitis and *E. coli* colonizing the periurethra of healthy girls. *J Infect Dis* 1995 Sep;172(3):772-7.
23. Svanborg C, Friendus B, Godaly G. Toll-like receptor signaling and chemokine receptor expression influence the severity of urinary tract infection. *J Infect Dis* 2001 Mar 1;183 Suppl 1:S61-5.
24. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016;31(8):1253–65.
25. Mak R.H, Kuo H.J. Pathogenesis of urinary tract infection: An update. *Curr. Opin. Pediatr.* 2006;18(2):148–52.
26. Nina E, Tolkoff-Rubin, Ramzi S, Cotran, Robert H, Rubin. Urinary Tract Infection, Pyelonephritis, and Reflux Nephropathy. Philadelphia: W.B. Saunders Company : Brenner BM (ed) *The Kidney*, 11th edition, 2019.

27. Jantausch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds) *Clinical Pediatric Nephrology*, India, Informa UK Ltd, 2007; 2: 553–72.
28. Rubin RH, Cotran RS. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner BM ed. *The Kidney*. Philadelphia, WB Saunders Company. 5th ed. 1996;12(2): 1597-1654.
29. Arlen, A.M, Cooper, C.S. (2010). Urinary Tract Infection: USA. In: Godbole, P, Koyle, M, Wilcox, D. (eds) *Guide to Pediatric Urology and Surgery in Clinical Practice*. Springer, London. (Accessed on September 10, 2023).
30. Sedberry-Ross S., Pohl H.G. Urinary tract infections in children. *Curr. Urol. Rep.* 2008;9(2):165–71.
31. Firoozeh F, Saffari M, Neamati F, Zibaei M. Detection of virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with cystitis and pyelonephritis. *Int. J. Infect. Dis.* 2014;29:219–22.
32. Shaikh N, Ewing A.L, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. *Pediatrics.* 2010;126(6):1084–91.
33. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics.* 2015;136(1):13–21.
34. Harshman V.P, Kryuchko T.O, Kolenko I.O, Kushnereva T.V, Tkachenko O.Y. Role of genetic mutations in development of immunological and clinical disorders in children with chronic pyelonephritis. *Wiad. Lek.* 2017;70(1):47–51.
35. Mårild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998 May;87(5):549-52.
36. Fussell EN, Kaack MB, Cherry R, Roberts JA. Adherence of bacteria to human foreskins. *J Urol* 1988 Nov;140(5):997-1001.
37. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Apr;27(4):302-8.
38. Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis* 2007 Apr 15;195(8):1227-34.
39. Haraoka M, Hang L, Frendeus B. Neutrophil recruitment and resistance to urinary tract infection. *J Infect Dis* 1999 Oct;180(4):1220-9.
40. Labia R. Analysis of the bla(toho) gene coding for Toho-2-beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Oct;43(10):2576-7.
41. Wan J, Kaplinsky R, Greenfield S. Toilet habits of children evaluated for urinary tract infection. *J Urol* 1995 Aug;154(2 Pt 2):797-9.

42. Shaikh N, Hoberman A, Wise B,. Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life? *Pediatrics* 2003 Nov;112(5):1134-7.
43. Snodgrass W. Relationship of voiding dysfunction to urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Urology*. 1991 Oct;38(4):341-4.
44. Shaikh N, Hoberman A, Hum SW. Development and Validation of a Calculator for Estimating the Probability of Urinary Tract Infection in Young Febrile Children. *JAMA Pediatr* 2018 Jun 1;172(6):550-6.
45. Robson W.L, Leung A.K, Boag G.S. Common pediatric urological disorders: Clinical and radiological evaluation. *Can. Fam. Physician*. 1991 Apr;37:889-900.
46. Nadi HM, Shalan YA, Al-Qatan HY, Alotaibi S. Urinary Tract Infection in Boys Less Than Five Years of Age: A General Pediatric Perspective. *Kuwait Med J*. 2006 Sep;38(3):220-5.
47. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in infants older than one month and young children: Acute management, imaging, and prognosis. <https://medilib.ir/uptodate/show/5990>. (Accessed on September 20, 2023).
48. 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 Dec;120(4):220-6.
49. Alon US, Srivastava T. Urolithiasis. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP. *Clinical Pediatric Nephrology 2 th edition*, India, Informa UK Ltd 2007; 539–552.
50. Leung A.K. Urinary tract infection. *Common problems in ambulatory pediatrics: Specific clinical problems*. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2011. pp. 173–81.
51. Tülpar S. İdrar Yolu Enfeksiyonları Ve Yapısal Böbrek Anomalileri, *Çocuk Nefroloji El Kitabı*, 2018; 206-8.
52. Gauthier M, Gouin S, Phan V, Gravel J. Association of malodorous urine with urinary tract infection in children aged 1 to 36 months. *Pediatrics*. 2012;129(5):885–90.
53. Hudson A, Romao R.L.P, MacLellan D. Urinary tract infection in children. *CMAJ*. 2017 Apr 24;189(16):E608.
54. Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M, Tullus K. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012 Aug 15;2012(8):CD006857.
55. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics*. 1999 Apr;103(4 Pt 1):843-52.

56. Milletli Sezgin F, Nar R. İdrar yolu enfeksiyonu ön tanıli çocuk hastaların idrar kültürü ve idrar analiz sonuçlarının değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg* 2017; 10(3): 242-48.
57. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):2-18.
58. Tülpar S. İdrar Analizi. In: Hatipoğlu N, Şaylan Çevik B, Fedakar A, Cambaz Kurt N. (eds), *Pediatric Hastalıklara Güncel Yaklaşımlar*, 1. Basım Selen Yayıncılık, İstanbul 2022; 1189-96.
59. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection in children. August 2007. Available at: [www.nice.org.uk/CG54](http://www.nice.org.uk/CG54) (Accessed on September 07, 2023).
60. Robinson J.L, Finlay J.C, Lang M.E, Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr. Child Health.* 2014;19(6):315–325.
61. Roberts K.B. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011;128(3):595–610
62. Milani G.P, Grava A, Bianchetti M.G, Lava S.A.G, Dell’Era L, Teatini T, et al. Electrolyte and acid-base abnormalities in infants with community-acquired acute pyelonephritis: Prospective cross-sectional study. *Nephron.* 2017;137(2):99–104.
63. Karavanaki K.A, Soldatou A, Koufadaki A.M, Tsentidis C, Haliotis F.A, Stefanidis C.J. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatr.* 2017;106(1):149–54.
64. Esposito S, Biasucci G, Pasini A, Predieri B, Vergine G, Crisafi A, et al. Antibiotic Resistance in Paediatric Febrile Urinary Tract Infections. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022 Jun;29:499-506.
65. Leung A.K, Hon K.L, Leung T.N. Febrile seizures: An overview. *Drugs Context.* 2018 Jul 16;7:212536.
66. Jackson M.A, Schutze G.E. Committee On Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2016;138(5):e20162706.
67. Awais M, Rehman A., Baloch N.U, Khan F, Khan N. Evaluation and management of recurrent urinary tract infections in children: State of the art. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2015;13(2):209–31.
68. Delbet J.D, Lorrot M, Ulinski T. An update on new antibiotic prophylaxis and treatment for urinary tract infections in children. *Expert Opin. Pharmacother.* 2017;18(15):1619–25.
69. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, Majd M, et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr.* 2016 Sep 1;170(9):848-54.

70. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, Kearney DH, Reynolds EA, Ruley J, Janosky JE. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999 Jul;104(1 Pt 1):79-86.
71. Subcommittee On Urinary Tract Infection. 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.
72. RIVUR Trial Investigators; Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2367-76.
73. Kawalec A, Józefiak J, Kiliś-Pstrusińska K. Urinary Tract Infection and Antimicrobial Resistance Patterns: 5-Year Experience in a Tertiary Pediatric Nephrology Center in the Southwestern Region of Poland. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Sep 19;12(9):1454-56.
74. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003772.
75. United States Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm> (Accessed on July 28, 2023).
76. Tamma PD, Sklansky DJ, Palazzi DL, Swami SK, Milstone AM. Antibiotic susceptibility of common pediatric uropathogens in the United States. *Clin Infect Dis*. 2014 Sep 1;59(5):750-2.
77. Gharavi MJ, Zarei J, Roshani-Asl P, Yazdanyar Z, Sharif M, Rashidi N. Comprehensive study of antimicrobial susceptibility pattern and extended spectrum beta-lactamase (ESBL) prevalence in bacteria isolated from urine samples. *Sci Rep*. 2021 Jan 12;11(1):578.
78. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: HM Government and Wellcome Trust; 2016. Review on Antimicrobial Resistance, chaired by Jim O'Neill. [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf) accessed 12 January 2023).
79. Patel MP, Hu L, Brown CA, Sun Z, Adamski CJ, Stojanoski V, et al. Synergistic effects of functionally distinct substitutions in  $\beta$ -lactamase variants shed light on the evolution of bacterial drug resistance. *J Biol Chem*. 2018 Nov 16;293(46):17971-17984.
80. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics*. 2021 Feb;147(2):e2020012138.

81. Eiamphungporn W, Schaduagratt N, Malik AA, Nantasenamat C. Tackling the Antibiotic Resistance Caused by Class A  $\beta$ -Lactamases through the Use of  $\beta$ -Lactamase Inhibitory Protein. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 30;19(8):2222.
82. Bush K. Past and Present Perspectives on  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Sep 24;62(10):e01076-18.
83. Moxon CA, Paulus S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. *J Infect*. 2016 Jul 5;72 Suppl:S41-9.
84. Birgy A, Levy C, Bidet P, Thollot F, Derkx V, Bechet S, et al. ESBL-producing *Escherichia coli* ST131 versus non-ST131: evolution and risk factors of carriage among French children in the community between 2010 and 2015. *J Antimicrob Chemother* 2016 Oct;71(10):2949-56.
85. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Jul;20(3):440-58, table of contents.
86. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature*. 1965 Oct 16;208(5007):239-41.
87. Tzouveleki LS, Tzelepi E, Tassios PT, Legakis NJ. CTX-M-type beta-lactamases: an emerging group of extended-spectrum enzymes. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Mar;14(2):137-42.
88. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003 Aug;47(8):2385-92.
89. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81.
90. Toleman MA, Rolston K, Jones RN, Walsh TR. Molecular and biochemical characterization of OXA-45, an extended-spectrum class 2d' beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Sep;47(9):2859-63.
91. Jacoby G.A, AmpC beta-lactamases, *Clin Microbiol Rev*, 2009 Jan;22(1):161-82
92. Thomas R, Velaphi S, Ellis S, Walker AS, Standing JF, Heath P, et al. The use of polymyxins to treat carbapenem resistant infections in neonates and children. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Mar;20(4):415-422
93. Palazzi D.L, Campbell J.R. Acute infectious cystitis: Management and prognosis in children older than two years and adolescents. In: Post T.W. editor. *UpToDate*. (Accessed on July 20, 2023).

94. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol*. 2010 May;25(5):919-25.
95. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr*. 2013 Nov;163(5):1417-21.
96. Pérez Heras I, Sanchez-Gomez JC, Beneyto-Martin P, Ruano-de-Pablo L, Losada-Pinedo B. Community-onset extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* in urinary tract infections in children from 2015 to 2016: Prevalence, risk factors, and resistances. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(50):e8571.
97. Kresken M, Pfeifer Y, Hafner D, Wresch R, Körber-Irrgang B; Working Party 'Antimicrobial Resistance' of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Occurrence of multidrug resistance to oral antibiotics among *Escherichia coli* urine isolates from outpatient departments in Germany: extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and the role of fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Oct;44(4):295-300.
98. Traunmüller F, Popovic M, Konz KH, Vavken P, Leithner A, Joukhadar C. A reappraisal of current dosing strategies for intravenous fosfomicin in children and neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Aug;50(8):493-503.
99. Falagas ME, Vouloumanou EK, Toggias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomicin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Sep;65(9):1862-77.
100. Glasser JS, Markelz AE, Zera WC, Beckius ML, Mende K, Murray CK. Oral antibiotics for infections due to multidrug-resistant Gram-negative organisms. *Scand J Infect Dis*. 2011 Aug;43(8):649-51.
101. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. 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*. 2016 Mar 15;352:i939.
102. Poey N, Madhi F, Biscardi S, Béchet S, Cohen R. Aminoglycosides Monotherapy as First-Line Treatment for Febrile Urinary Tract Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Nov;36(11):1104-1107.
103. Erdoğan Ö, Öner A. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonları. *T Klin J Pediatr* 2002;11:221-35.
104. Kawalec A, Józefiak J, Kiliś-Pstrusińska K. Urinary Tract Infection and Antimicrobial Resistance Patterns: 5-Year Experience in a Tertiary Pediatric Nephrology Center in the Southwestern Region of Poland. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Sep 19;12(9):1454-60.

105. 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):924–28.
106. Jerardi KE, Auger KA, Shah SS, Hall M, Hain PD, Myers AL, et al. Discordant antibiotic therapy and length of stay in children hospitalized for urinary tract infection. *J Hosp Med*. 2012 Oct;7(8):622-7.
107. Çoban B, Ülkü N, Kaplan H, Topal B, Erdoğan H, Baskın E. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik dirençlerinin beş yıllık değerlendirmesi. *Türk Ped Arş* 2014; 49: 124-9
108. Benlidayı Yılmaz A. (2011) Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu Geçiren Çocukların Retrospektif Taranması Ve Renal Skar Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi (Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU).
109. Dallı S, Tan İ, Aydın E. İdrar yolu enfeksiyonu bulunan çocuklarda üriner sistem anormallikleri sıklığı. *Tıp Araştırmaları Arşivi* 2016; 1 (1): 11-17
110. Gündüz T, Tosun S, Demirel M, Ertan P. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Antibiyotik Direnci: Beş Yıllık Sonuçlar. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2008; 87 - 90.
111. Keskinoglu A, Mir S. Çocuklarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının büyüme üzerine etkisi Ön çalışma. *Türk Pediatri Arşivi*. 2008: 43; 139-42.
112. Gökçe İ, Çiçek N, Güven S, Altuntaş Ü, Bıyıklı N, Yıldız N, ve ark. Changes in Bacterial Resistance Patterns of Pediatric Urinary Tract Infections and Rationale for Empirical Antibiotic Therapy. *Balkan Med J*. 2017 Sep 29;34(5):432-35.
113. Salduz ZİY, Yigit Ö, Çocuk Enfeksiyon Dergisi – 2010, researchgate.net. Erişim tarihi: Ekim 20, 2023.
114. Raya GB, Dhoubhadel BG, Shrestha D, Raya S, Laghu U, Shah A, et al. Multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase-producing uropathogens in children in Bhaktapur, Nepal. *Trop Med Health*. 2020 Aug 3;48:65.
115. Salduz ZİY, Yiğit Ö. İdrar Yolu Enfeksiyonlu Çocuklardan İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıkları. 4, 2010, *J Pediatr Inf*, s. 138-42.
116. Çetin H. "Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında Escherichia coli ve antibiyotik direnci." *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 13.2 (2006): 12-16.
117. Vazouras K, Velali K, Tassiou I, Anastasiou-Katsiardani A, Athanasopoulou K, Barbouni A, et al. Antibiotic treatment and antimicrobial resistance in children with urinary tract infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Mar;20:4-10.
118. Saperston KN, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. A comparison of inpatient versus outpatient resistance patterns of pediatric urinary tract infection. *J Urol*. 2014 May;191(5 Suppl):1608-13.

119. Koçak M. "Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection." *Pediatrics International* 2016;58(6): 467-71.
120. Duicu C, Cozea I, Delean D, Aldea AA, Aldea C. Antibiotic resistance patterns of urinary tract pathogens in children from Central Romania. *Exp Ther Med.* 2021 Jul;22(1):748.
121. Yel S, Pınarbaşı AS, Pınar Sağıroğlu P, Atalay MA, İpekten F, Dursun İ. [Antibiotic resistance pattern in significant bacteriuria: What is the current situation in the Pediatric Nephrology Department?]. *Klimik Derg.* 2020; 33(1): 77-81. Turkish.

