T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU ETKENLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ ORANLARI

DR. CANSU DURSUN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU ETKENLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ ORANLARI

DR. CANSU DURSUN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. İBRAHİM GÖKÇE

İSTANBUL 2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tüm tez süresince çalışmayı etik kurallara uyarak yaptığımı ve yine bu tezdeki bilgileri etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasında yer alan bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesinde detaylı olarak belirttiğimi, yine bu tezin yazımı ve çalışılması sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Cansu DURSUN

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim ve uzmanlık tezi hazırlama sürecim boyunca her zaman örnek aldığım, bilgi birikimi ve deneyimleriyle bana yol gösterici olan, ilgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. İbrahim Gökçe'ye,

Tezimin istatiksel değerlendirmesi başta olmak üzere tüm tez çalışmam süresince büyük destek aldığım, bilgi ve tecrübelerini aktarmayı esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Neslihan Çiçek'e,

Eğitimim süresince engin bilgi birikimlerinden faydalandığım ve desteklerini esirgemeyen ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Serap Demircioğlu ve danışman hocam Prof. Dr. Huriye Nursel Elçioğlu başta olmak üzere yetişmemde emeği geçen tüm hocalarım ve uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve ailem gibi hissettiğim, bilgi, tecrübe ve sevgileriyle her zaman yanımda olan Marmara Üniversitesi çocuk nefroloji ekibine,

Hayatımın her anında bana destek veren, sonsuz sevgi ve emekleriyle beni bugünlere getiren canım annem Aysel Dursun ve babam Ramazan Dursun'a,

Neşesi ve enerjileriyle beni motive eden, her zaman yanımda olan canım kardeşim Aysu Dursun, ablam Gözde Dursun Çelikol, eşi Özgür Çelikol ve tüm aileme,

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bu süreci beraber omuzladığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu zor süreçte iyi ve kötü her anımı paylaşmaktan mutluluk duyduğum ve dostluğuyla her zaman yanı başımda olan canım eş kıdemim Billur Korkmaz'a,

Fikirleri ve ilkeleriyle yolumu aydınlatan, onun kurduğu bu cumhuriyetin bir hekimi olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum ulu önder Mustafa Kemal Atatürk'e

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Cansu Dursun

ÖZET

Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkenleri ve Antibiyotik Direnç Oranları

Amaç: Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu (İYE) nedeniyle polikliniğimize başvuran çocukların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının saptanması, en sık görülen üropatojenlerin belirlenmesi, güncel antibiyotik direnç oranlarının saptanması ve bu veriler ışığında profilaksi ve tedavide kullanılabilecek ajanların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmada 01.01.2015-31.12.2023 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk nefroloji polikliniğine başvuran, 0-18 yaş arasındaki İYE tanısı almış 520 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmaya İYE semptomu olan ve idrar kültüründe anlamlı miktarda (orta akım idrar yönteminde $\geq 10^5$ cfu/ml, mesane kateterizasyonunda $\geq 10^4$ cfu/ml) üremesi olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalara ait bilgiler, hastane veri tabanından ve takip dosyalarından retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: İdrar yolu enfeksiyonu tanısı almış 520 hastada toplam 692 İYE atağı ve 713 mikroorganizma üremesi çalışmaya dahil edildi. Hastaların %72.3'ü kızdı. Hastaların başvuru ortanca yaşı 72 ay idi. En sık eşlik eden komorbidite spina bifidaydı (%19.2). En sık saptanan ürogenital anomaliler sırasıyla vezikoüreteral reflü (%30.8), nörojenik mesane (%24) ve işeme disfonksiyonu (%13.1) idi. Başvuruların %82.5'i sistit, %17.5'i piyelonefrit idi; atakların %81.9' u tekrarlayan İYE idi. En sık rastlanan başvuru semptomları ateş, idrarda kötü koku, karın ağrısı ve idrar yaparken yanma idi. En sık saptanan gram (-) etkenler sırasıyla *Escherichia coli* (%61.9), *Klebsiella pneumoniae* (%17.7) ve *Proteus mirabilis* (%4.5); en sık gram (+) etken ise *Enterococcus faecalis* (%6.6) idi. Çalışmamızda ampisilin direnci %77.2, amoksisilin-klavulanat %57.5 saptandı. Sıklıkla kullanılan sefalosporinlerden sefiksim direnci %43.2, sefuroksim aksetil %51.7, seftriakson %40.4 ve sefepim %7.5 idi. Trimetoprim-sulfametoksazol direnç oranı %51, nitrofurantoin %23.2, siprofloksasin %33.9, amikasin %17, gentamisin %21.8 saptandı. En düşük direnç oranına karbapenem grubu (meropenem %1.5, ertapenem %1.7 ve imipenem %5.3) sahipti. Gram (-) üropatojenlerin %45.1'i (297/658) çoklu ilaç direncine (genişlemiş

spektrumlu beta-laktamaz, AmpC beta-laktamaz, karbapenemaz üreten bakteriler) sahipti. İlk İYE ve tekrarlayan İYE'de antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldığında, imipenem ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı tekrarlayan İYE'lerde daha yüksek direnç oranları saptandı. Voiding sistoüretrografi yapılan hastaların %37.8'inde vezikoüreteral reflü; dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi yapılan hastaların %47.9'unda parankimal skar saptandı. Son kontrolde hastaların %5'inde proteinüri, %5'inde hipertansiyon vardı. Hastaların sadece %0.8'inde glomerüler filtrasyon hızı 90 ml/dk/1.73m^2'nin altında saptandı.

Sonuç ve Tartışma: Son yıllarda gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımı nedeniyle antibiyotiklere karşı direnç tüm dünyada giderek artmakta ve önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Çalışmamızda da benzer şekilde çoklu ilaç direncine sahip patojenlerin hızla arttığı, antibiyotik direnç oranlarında korkutucu bir yükseliş olduğu görülmektedir. Her ülke, her şehir ve hatta her ünite kendi mikro-çevrelerinde değişen antibiyotik direnç oranları nedeniyle kendi direnç profilini belirli aralıklarla gözden geçirmeli, güncel direnç oranlarını belirlemeli, ampirik tedavi seçeneklerini gözden geçirerek olası tedavi başarısızlığını en aza indirgemelidir.

Anahtar kelimeler: İdrar yolu enfeksiyonu, çocuk, üropatojen, antibiyotik direnci, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

ABSTRACT

Pediatric Urinary Tract Infection Pathogens and Antibiotic Resistance Rates

Objective: This study aims to determine the demographic, clinical, laboratory, and imaging findings of children presenting to our clinic due to urinary tract infections (UTI), identify the most common uropathogens, determine current antibiotic resistance rates, and identify antimicrobials that can be used in prophylaxis and treatment based on these data.

Patients and Methods: A total of 520 patients diagnosed with UTI aged 0-18 years who presented to the pediatric nephrology outpatient clinic of Marmara University Pendik Training and Research Hospital between January 01, 2015 and December 31, 2023 were evaluated in this study. Patients with UTI symptoms and significant growth in urine culture ($\geq 10^5$ cfu/ml in midstream urine method, ≥104 cfu/ml in bladder catheterization) were included. Patient's data were retrospectively reviewed from hospital databases and follow-up files.

Results: A total of 692 UTI attacks and 713 microorganism growths were included in the study of 520 patients diagnosed with UTI. 72.3% of the patients were female. The median age at presentation was 72 months. The most common accompanying comorbidity was spina bifida (19.2%). The most commonly detected urogenital anomalies were vesicoureteral reflux (30.8%), neurogenic bladder (24%), and voiding dysfunction (13.1%), respectively. 82.5% of the patients had cystitis, 17.5% had pyelonephritis; 81.9% of the attacks were recurrent UTI. The most common presenting symptoms were fever, foul-smelling urine, abdominal pain, and dysuria. The most commonly encountered gram-negative pathogens were *Escherichia coli* (61.9%), *Klebsiella pneumoniae* (17.7%) and *Proteus mirabilis* (4.5%); the most common gram-positive pathogen was *Enterococcus faecalis* (6.6%). In our study, ampicillin resistance was 77.2%, amoxicillin-clavulanate 57.5%. Resistance rates of frequently used cephalosporins as follows: cefixime 43.2%, cefuroxime axetil 51.7%, ceftriaxone 40.4%, and cefepime 7.5%. Trimethoprim-sulfamethaxazole resistance rate was 51%, nitrofurantoin 23.2%, ciprofloxacin 33.9%, amikacin 17%, gentamicin 21.8%. The lowest resistance rate was shown in the carbapenem group (meropenem

1.5%, ertapenem 1.7%, and imipenem 5.3%). 45.1% of gram-negative uropathogens (297/658) had multidrug resistance (bacteria producing extended spectrum beta-lactamase, AmpC beta-lactamase, carbapenemases). When comparing antibiotic resistance rates between initial UTIs and recurrent UTIs, higher resistance rates were found for imipenem and trimethoprim-sulfamethaxazole in recurrent UTIs. Vesicoureteral reflux was detected in 37.8% of patients by voiding cystourethrography; renal parenchymal scarring was detected in 47.9% of patients by dimercaptosuccinic acid scintigraphy. At the last follow-up, proteinuria was found in 5% of patients, hypertension in 5%. Only 0.8% of patients had an glomerular filtration rate below 90 ml/min/1.73m² at the last follow-up.

Conclusion and Discussion: In recent years, antibiotic resistance is increasing worldwide due to unnecessary and inappropriate antibiotic use, becoming a significant public health issue. Similarly, in our study, it is observed that pathogens with multidrug resistance are rapidly increasing, and there is a frightening rise in antibiotic resistance rates. Each country, city, and even each unit should review its resistance profile at certain intervals due to varying antibiotic resistance rates, determine current resistance rates, and minimize possible treatment failures by reviewing empiric treatment options.

Keywords: Urinary tract infection, child, uropathogen, antibiotic resistance, extended spectrum beta-lactamase

İÇİNDEKİLER

BEYAN i
ÖNSÖZ ii
ÖZET iii
ABSTRACT v
İÇİNDEKİLER vii
KISALTMALAR ix
TABLO DİZİNİ x
ŞEKİL DİZİNİ xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. İYE'de Tanımlar ve Sınıflandırma 3
2.2. Epidemiyoloji 4
2.3. Patogenez 5
2.4. Risk Faktörleri 6
2.4.1. Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi 7
2.4.2. Kız cinsiyet 7
2.4.3. Sünnetsiz erkek 8
2.4.4. Vezikoüreteral reflü 8
2.4.5. Irk/etnik köken 10
2.4.6. Üriner tıkanıklık 10
2.4.7. Kabızlık 11
2.4.8. İşeme disfonksiyonu 11
2.4.9. Nörojenik mesane 15
2.4.10. Malnütrisyon 15
2.4.11. Maligniteler 15
2.4.12. Nefrotik sendrom 16
2.4.13. Üriner sistem taşı 16
2.5. Klinik Bulgular 16
2.6. İYE Tanısı 17
2.6.1. Öykü 17

2.6.2. Fizik muayene 17
2.6.3. Laboratuvar 18
2.6.4. Görüntülemeler 21
2.7. Üropatojenler 24
2.8.Tedavi 25
2.9. Çoklu İlaç Direnci Mekanizmaları 29
2.9.1. Beta-laktamazlar 30
2.9.2. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar 31
2.9.3. AmpC beta-laktamazlar 33
2.9.4. Karbapenemazlar 34
2.10. Profilaksi 34
2.11. İYE'de Komplikasyonlar ve Prognoz 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 37
3.1.İstatiksel İncelemeler 39
4.BULGULAR 40
5. TARTIŞMA 56
6. SONUÇLAR 69
7. KAYNAKÇA 71
8. EKLER 86

KISALTMALAR

AAP	: American Academy of Pediatrics
Amok-klav	: Amoksisilin-klavulanat
AmpC	: AmpC tipi beta-laktamaz
CAKUT	: Böbreklerin ve üriner sistemin konjenital anomalileri
cfu	: colony forming unit
CPS	: Canadian Pediatric Society
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
EAU	: European Association of Urology
E.coli	: *Escherichia coli*
E.faecalis	: *Enterococcus faecalis*
EN	: Enürezis noktürna
ESPU	: European Society for Pediatric Urology
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
ISPN	: Italian Society for Pediatric Nephrology
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KBH	: Kronik böbrek hasarı
K.pneumoniae	: *Klebsiella pneumoniae*
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
ORPKBH	: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
P.aeruginosa	: *Pseudomonas aeruginosa*
P.mirabilis	: *Proteus mirabilis*
PUV	: Posterior üretral valv
TMP-SMX	: Trimetoprim-sulfametoksazol
UPD	: Üreteropelvik bileşke darlığı
USG	: Ultrasonografi
VCUG	: Voiding sistoüretrografi
VUR	: Vezikoüreteral reflü

TABLO DİZİNİ

Tablo-1. İdrar yolu enfeksiyonunda risk faktörleri 7
Tablo-2. Vezikoüreteral reflü sınıflandırması..... 9
Tablo-3. Çocukluk çağında üriner inkontinans nedenleri 12
Tablo-4. Çeşitli kılavuzlara göre anlamlı idrar kültürü üremeleri..... 20
Tablo-5. Çeşitli kılavuzlara göre görüntüleme yöntemleri endikasyonları 23
Tablo-6. Sık görülen idrar yolu enfeksiyonu etkenleri..... 25
Tablo-7. İYE tedavisinde kullanılan oral antibiyotikler ve dozları..... 28
Tablo-8. İYE tedavisinde kullanılan parenteral antibiyotikler ve dozları 28
Tablo-9. Çeşitli kılavuzlara göre İYE'de tedavi yolu ve süreleri..... 29
Tablo-10. Hastaların eşlik eden sistemik hastalıkları..... 41
Tablo-11. Hastaların eşlik eden üriner sistem sorunları 42
Tablo-12. İdrar yolu enfeksiyonu olan hastaların klinik özellikleri 43
Tablo-13. Tam idrar analizi bulguları..... 44
Tablo-14. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı 45
Tablo-15. İdrar kültüründe üreyen bakterilerin antibiyotik direnç oranları 46
Tablo-16. İdrar kültüründe üreyen gram (-) bakterilerin çoklu ilaç direnç durumu... 47
Tablo-17. Çoklu ilaç direncine sahip gram (-) bakterilerin türleri 47
Tablo-18. Çoklu ilaç direncine sahip gram (-) bakterilerin (GSBL, AmpC, karbapenemaz üreten bakteriler) antibiyotik direnç oranları 48
Tablo-19. İlk idrar yolu enfeksiyonu atağında üreyen bakteriler..... 49
Tablo-20. İlk idrar yolu enfeksiyonunda gram (-) bakterilerin çoklu ilaç direnç durumu 49
Tablo-21. İlk idrar yolu enfeksiyonu atağında antibiyotik direnç oranları 50
Tablo-22. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ataklarında üreyen bakteriler 51
Tablo 23. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunda gram (-) bakterilerin çoklu ilaç direnç durumu 51
Tablo-24. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunda antibiyotik direnç oranları..... 52
Tablo-25. İlk İYE ve tekrarlayan İYE'de antibiyotik direnç oranları 53
Tablo-26. Hastaların üriner ultrasonografi bulguları 54
Tablo-27. Hastaların VCUG ve DMSA sintigrafisi bulguları..... 55

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1. Veziloüreteral reflü derecelendirmesi 9

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), çocukluk çağında görülen en sık bakteriyel enfeksiyonlardandır (1). İYE, her yaşta görülmekle birlikte sıklığı yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Yaşamın ilk yılında, erkeklerde kızlara göre daha sık görülür (%3.7 vs %2); bebeklik döneminden sonra ise kızlarda daha sık görülmektedir (2). Prepubertal dönemde kızlarda %3, erkeklerde ise %1 oranında görülmektedir (2). Yetersiz tedavi ya da tedavide gecikme; böbrek parankiminde skar oluşumu, böbrek fonksiyonlarında azalma, hipertansiyon ve kronik böbrek hasarı (KBH) gibi morbiditelere yol açması sebebiyle İYE önemli bir halk sağlığı sorunudur (3).

İdrar yolu enfeksiyonu, genellikle bakteriyel kaynaklıdır; fakat mantar, virüs ve parazitler de daha az sıklıkta enfeksiyona sebep olabilmektedir. Bakteriyel İYE etkenleri arasında, gram (-) mikroorganizmalardan sıklıkla; *Escherichia coli (E.coli), Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Serratia, Enterobacter* türleri ve gram (+)'lerden; grup B *streptokok*, *Enterococcus* türleri ve *Staphylococcus aureus* bulunmaktadır (4).

Son yıllarda antibiyotiklere karşı direnç tüm dünyada giderek artmakta ve önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Günümüzde birçok antibiyotik direnç mekanizması keşfedilmiş olup sayıları giderek artmaktadır. Bakterisidal etkili olmaları ve yan etki gelişim riskinin az olması sebebiyle beta-laktam grubu antibiyotikler çocukluk çağında sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı beta-laktamaz üreterek onları inaktifleştiren çok fazla bakteri türü saptanmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), gram (-) bakterilere direnç kazandıran plazmid aracılı enzimlerdir (5). *E.coli, Klebsiella pneumoniae (K.pneumoniae)* ve *Klebsiella oxytoca* başta olmak üzere *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri tarafından üretilirler (6). GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae*, 1980'lerde Avrupa'da ve 1992'de Türkiye'de ilk kez bildirilmiş olup sıklığı dünya çapında giderek artmaktadır (7). GSBL pozitif bakteriler gibi dirençli patojenlerle gelişen enfeksiyonlarda antibiyotik seçenekleri sınırlıdır ve bu patojenlerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinin güç ve morbidite riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (8).

İdrar yolu enfeksiyonu, idrar kültürü sonucu çıkana kadar ampirik olarak tedavi edilmektedir. Ampirik tedavide ilk seçenek ajanlar 2. ve 3. kuşak sefalosporinler ve trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)'dür. Tüm yaş gruplarında, gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımı – viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi – direnç gelişiminin hızla artmasına sebep olmaktadır. İYE'de ampirik tedavinin başarısız olması, özellikle gram (-) üropatojenler arasında, sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı antibiyotik direncinin hızla artmasına neden olan bir diğer önemli faktördür (3). Tüm bu nedenlerden dolayı; her ülke, her şehir ve hatta her ünite kendi mikro-çevrelerinde değişen antibiyotik direnç oranları nedeni ile kendi bölgesindeki direnç profilini belirli aralıklarla gözden geçirmeli, güncel direnç oranlarını belirlemeli, ampirik tedavi seçeneklerini bu anlamda gözden geçirerek olası tedavi başarısızlığı riskini en aza indirgemelidir.

Çalışmamızda, retrospektif olarak, 2015-2023 yılları arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk nefroloji bilim dalı polikliniğine İYE nedeniyle başvuran 0-18 yaş arası çocuk hastalar alınmış olup bu hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının saptanması, en sık görülen üropatojenlerin belirlenmesi, güncel antibiyotik direnç oranlarının saptanması ve tüm bu veriler ışığında profilaksi ve tedavide kullanılabilecek ajanların belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İYE'de Tanımlar ve Sınıflandırma

Üriner sistem; böbrekler, üreterler, mesane ve üretradan meydana gelmektedir. Normalde steril olan üriner sistemin bakteri, mantar, virüs ve diğer mikroorganizmalar ile enfekte olması İYE olarak tanımlanır. İYE; enfeksiyonun yerine, semptomlarına, tekrarlayan atak olup olmamasına ve komplikasyonlarına göre dört alt başlıkta incelenebilir (9).

İdrar yolu enfeksiyonu, enfeksiyonun yerine göre sistit ve piyelonefrit olarak sınıflanabilir. Sistit, mesane mukozasının (alt üriner sistemin) enflamasyonudur. İdrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, sıkışma (urgency), idrar kaçırma, kötü kokulu idrar, hematüri ve suprapubik ağrı gibi semptomlarla karşımıza çıkabilir (9). Piyelonefrit, böbrek pelvisinin ve parankiminin (üst üriner sistemin) enfeksiyonudur. Akut piyelonefritin klinik bulguları arasında; yüksek ateş, halsizlik, karın ağrısı, kusma, yan ve sırt ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti yer alır (10). Genellikle ateş eşlik eder. Bebeklerde ve küçük çocuklarda iştahsızlık, beslenmede azalma, letarji, huzursuzluk, gelişme geriliği, kusma veya ishal gibi özgün olmayan belirtiler ile karşımıza çıkabilir (9).

Semptoma göre sınıflandırma, asemptomatik bakteriüri ve semptomatik İYE olarak ayrılmaktadır. Asemptomatik bakteriüri, İYE semptom ve bulguları olmadan idrar kültüründe üreme olmasıdır. Asemptomatik bakteriüride mesanede enflamasyon olmadan kolonizasyon gerçekleşir. Genellikle kızlarda daha yaygındır, her yaşta görülebilir ve genellikle *E.coli* gibi gram (-) bakterilere bağlı olmaktadır (2). Asemptomatik bakteriüri tedavi gerektirmez (11). Semptomatik İYE; işeme semptomları, suprapubik ağrı, ateş, halsizlik, bulantı, kusma, beslenmede azalma gibi şikayetlerle hastanın İYE tanısı almasıdır. Kötü kokulu idrarı olan nörojenik mesane hastalarında, asemptomatik bakteriüri ile semptomatik İYE arasında ayrım yapmak zordur (9).

İdrar yolu enfeksiyonu atak sayısı ve üreyen mikroorganizmanın yapısına göre; ilk enfeksiyon, tekrarlayan enfeksiyon, inatçı/persiste enfeksiyon ve re-enfeksiyon olarak sınıflandırılmaktadır. İlk İYE, uygun yöntemle alınan idrar kültürüyle kanıtlanmış İYE'dir. Komplike olmaya yatkınlık oluşturabilecek anatomik

anomalilerin ilk bulgusu olabileceğinden, ilk İYE saptandığında gerekli durumlarda anatomik değerlendirme yapılmalıdır (12). Tekrarlayan İYE, NICE (National Institute for Health and Care Excellence) kılavuzuna göre üç şekilde tanımlanır (13):

- İki veya daha fazla akut piyelonefrit atağı
- Akut piyelonefrit ile birlikte bir veya daha fazla sistit atağı
- Üç veya daha fazla sistit atağı

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda; tedavi sonrası 2 hafta içerisinde aynı mikroorganizma ile enfeksiyonun tekrarlaması durumuna inatçı/persiste enfeksiyon ve tedavi sonrası 4 hafta içerisinde farklı bir mikroorganizma ile enfeksiyonun tekrarlaması durumuna re-enfeksiyon denilmektedir.

Komplikasyon durumuna göre İYE komplikasyonsuz ve komplike İYE olarak sınıflandırılmaktadır. Komplikasyonsuz İYE; morfolojik ve fonksiyonel olarak normal bağışıklık sistemi, normal böbrek fonksiyonu, normal üst ve alt idrar yoluna sahip kişilerde görülen İYE'dir. Kısa süreli ve dar spektrumlu oral antibiyotiklerle tedavi edilebilirler. Hastalar ayaktan izlenebilir ve anatomik değerlendirme elektif olarak planlanabilir (9). Komplike İYE; yenidoğanlarda, piyelonefrit bulguları olan hastalarda, üst veya alt idrar yollarında mekanik veya fonksiyonel tıkanıklık olan çocuklarda meydana gelmektedir. Hastane yatışı, daha geniş spektrumlu ve parenteral antibiyotik tedavisi gerekebilir. Anatomik değerlendirme yapılması öncelikli olan gruptur (9).

Bazı kılavuzlarda atipik İYE tanımı da yer almaktadır. NICE kılavuzuna göre atipik İYE; hastada genel durum bozukluğu, idrar çıkışında azalma, kreatinin artışı, septisemi durumu, karın içi veya mesanede kitle varlığı, 48 saatlik uygun antibiyoterapiye rağmen klinik düzelme olmaması ve non-*E.coli* patojenlere bağlı ortaya çıkan tabloya denilmektedir (14).

2.2. Epidemiyoloji

Olası İYE varlığının belirlenmesi, izlem ve tedavi planının yapılmasında epidemiyolojik verilerin bilinmesi klinisyenlere yardımcı olmaktadır. Çocuklarda

İYE prevalansı; yaş, cinsiyet, ırk/etnik köken, sünnet durumu ve klinik başvuru şekline göre değişiklik göstermektedir (15). İYE, çocukluk çağının en yaygın bakteriyel enfeksiyonlarından birisidir. Çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. İlk yaşta, erkeklerde kızlara göre daha sık görülür (%3.7 vs %2). 0-2 ay arası ateşli bebeklerde bu durum daha belirgindir; insidansı kızlarda %5 ve sünnetsiz erkeklerde %20.3'dür (9). Süt çocukluğundan sonra, üretranın daha kısa-düz oluşu ve fekal bulaşma ile asendan yayılımla enfeksiyonun kolaylıkla oluşması sonucu kızlarda daha yaygın görülmektedir. Prepubertal dönemde kızlarda görülme sıklığı %3, erkeklerde %1'dir. İlk İYE sonrası 6-12 ay içerisinde İYE tekrarlama riski %12-30'dur. Cinsiyet dışında İYE için diğer önemli risk faktörleri, mesane-bağırsak disfonksiyonu, böbreklerin ve üriner sistemin konjenital anomalileri (CAKUT), vezikoüreteral reflü (VUR) ve sünnet durumudur (2). Sünnetli erkek çocuklarda İYE riski sünnet olmayanlara göre 10 kat daha azdır (16). Sünnetli erkek bebeklerde ateşli İYE prevalansı %0.2 saptanmıştır (15). Ateşli yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde İYE prevalansı %7-15 arasındadır. Term yenidoğanlarda İYE genellikle yaşamın 2. veya 3. haftasında ortaya çıkar. Prematürelerde gestasyon haftası ve doğum ağırlığı düştükçe İYE riski artmaktadır (15). Süt çocuklarında, beyaz ırkta İYE prevalansı %8 iken siyah ırkta %4.7'dir (17). Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda, İYE yetişkinlerde ilk sıradayken çocuklarda üçüncü sıradadır (18).

2.3. Patogenez

Üriner sistem, normal şartlarda distal üretra hariç sterildir. Mikroorganizmaların üriner sisteme taşınması asendan, hematojen, lenfojen ve komşuluk yoluyla olmak üzere dört yolla olmaktadır. Patogenezde en sık periüretral bölgedeki üropatojenlerin asendan yolla yayılımı sorumludur (19).

İdrar yolu enfeksiyonu oluşumunda yayılım en sık (%90) asendan yol ile gerçekleşir (19). Sağlıklı kişilerde üretra, periüretral alan ve vajen florası aerob ve anaerob mikroorganizmalar ile kolonizedir. Bu mikroorganizmalar, üropatojenlere karşı savunmada rol almaktadır. Bu flora laktobasiller, koagülaz negatif *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve aerobik bakterilerden oluşur (19). İYE oluşumunda ilk olarak bu flora dengesi bozulmaktadır. Asendan yol ile bulaş

genellikle gastrointestinal sistem florasıyla olur ve en sık etken *E.coli*'dir. İkinci basamakta ise enterik ajanlar asendan yolla üretraya oradan mesaneye ve üreterler aracılığıyla da böbreklere kadar yayılır (20,21)

Üropatojenlerin asendan yolla yayılımında anatomik özellikler önemli yer tutmaktadır. Kızlarda üretranın kısa-düz ve anüse yakın oluşu İYE'nin daha sık oluşmasını açıklayan önemli faktörlerdendir. Erkeklerde sıklığın daha az olması ise üretranın anatomik yapısı ve prostatik sekresyonların güçlü bir antibakteriyel özellik göstermesini sağlayan içeriğindeki ısıya dayanıklı, çinko içeren katyonik proteinler ile açıklanabilir (22). Anatomik özellikler dışında üretra ve mesaneye uygulanan girişimlerde bakteri girişini kolaylaştırarak İYE sıklığını arttırmaktadır (23).

Mikroorganizmaların hematojen yolla üriner sisteme ve böbreklere ulaşarak enfeksiyona yol açması genellikle bakteriyemiye sekonder gelişir ve nadiren (<%3) görülür (24,25). *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa (P.aeruginosa), Salmonella* ve *Candida* türleri hematojen yolla İYE'ye sebep olan üropatojenler arasında yer almaktadır.

Hayvan deneylerinde üreter ve böbrekler arasında lenfatik ilişki olduğu gösterilmesine rağmen, lenfojen yolla İYE oluşum mekanizması halen net olarak açıklanamamıştır.

Komşuluk yoluyla yayılım, vajina veya bağırsak kaynaklı anaerob mikroorganizmaların fistül aracılığıyla üriner sisteme ulaşmasıyla oluşmaktadır.

2.4. Risk Faktörleri

İdrar yolu enfeksiyonu, sağlıklı kişilerde yaşamın herhangi bir zamanında görülebilse de altta yatan risk faktörleri varlığında sıklığı artmaktadır. İYE'de risk faktörleri tablo-1'de gösterilmiştir (12).

Tablo-1. İdrar yolu enfeksiyonunda risk faktörleri

Yenidoğan-süt çocukluğu dönemi	Bağışıklık sisteminin baskılanması
Kız cinsiyet	Kızlarda arkadan öne yapılan temizlik
Sünnet derisi	Sıkı kıyafet-iç çamaşırı
Doğumsal anomaliler (kist-hipoplazi)	Kabızlık
Vezikoüreteral reflü	İntrarenal skar
İşeme disfonksiyonu	Kıl kurdu enfeksiyonu
Nörojenik mesane	Paraziter enfestasyonlar
Tıkayıcı üropatiler	Hamilelik
Anatomik anomaliler (labial yapışıklık)	Üretral kateter, enstrümantasyon
Yetersiz tuvalet eğitimi	Cinsel aktivite

2.4.1. Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi

Serum IgA ve IgM seviyeleri düşük olduğundan yenidoğanların bağışıklık sistemi daha immatürdür. Bağışıklık sistemi immatür olduğundan yaşamın ilk aylarında İYE riski daha yüksektir (26). IgG plasenta aracılığıyla bebeğe geçse de 6. aydan sonra serum IgG düzeyi düşer. Lenfosit ve immunglobulinler anne sütü aracılığı ile bebeğe geçmektedir. Bu nedenle anne sütü alan bebeklerin sekresyon ve idrarlarında bulunan immunglobulin düzeyleri formül süt alan bebeklere göre daha yüksek seviyededir ve anne sütü alan bebekler bakteriyel enfeksiyonlara daha az duyarlıdırlar (27). Farklı çalışmalarda anne sütünün İYE'de koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (28,29).

2.4.2. Kız cinsiyet

İdrar yolu enfeksiyonu ilk bir yaşta erkeklerde bir yaştan sonra ise kızlarda daha sık görülmektedir. Kızlarda; üretranın kısa, düz ve anüse yakın oluşu nedeniyle İYE riski artmıştır. Erkeklerde fimozis ve meatus darlığı, kızlarda dar üretra İYE için risk faktörüdür (30).

2.4.3. Sünnetsiz erkek

1980'lerden beri yapılan araştırmalar, sünnetsiz erkek çocuklarında ilk bir yaşta İYE sıklığında artış olduğunu göstermektedir (12). Üropatojenlerin prepisyuma daha kolay tutunması ve meatusun sünnet derisiyle kısmen tıkanması nedeniyle sünnetsiz çocuklarda İYE riski daha fazladır (31). Sünnet, İYE riskini azaltmaktadır (32).

2.4.4. Vezikoüreteral reflü

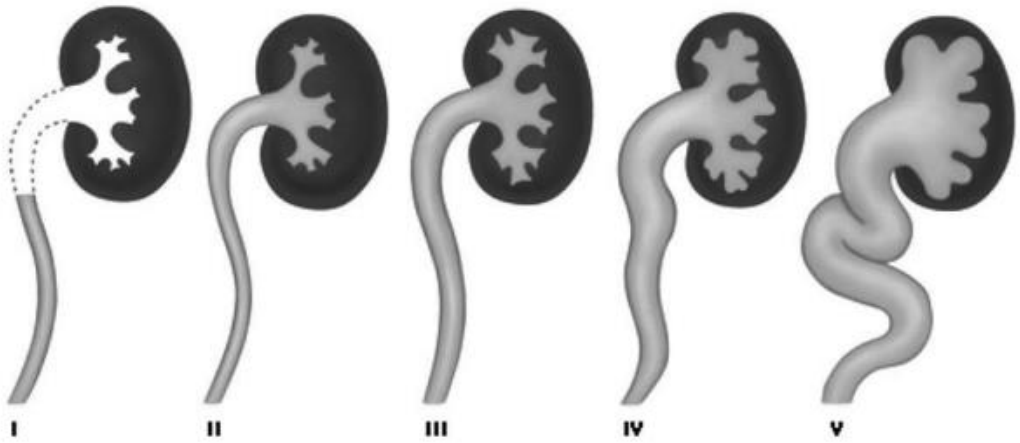
Vezikoüreteral reflü, idrarın mesaneden üreter ve böbreklere geriye kaçışıdır (33). Üreter normalde mesaneye oblik olarak girer ve mesane mukozasıyla detrüsör kası arasında ilerleyerek VUR'u önleyen bir flep-valf mekanizması oluşturur. Mukoza ve detrüsör kası arasındaki submukozal tünel kısaldığında veya kaybolduğunda VUR oluşmaktadır (33). VUR, genellikle konjenital ve sıklıkla aileseldir. Çocukların %1-2'sinde görülür. İYE geçiren kızlarda %30 ve antenatal hidronefrozlu bebeklerde yaklaşık %5-15 oranında VUR saptanmaktadır (33). Yaş arttıkça spontan düzelmeye bağlı olarak prevelansı azalmaktadır (34). VUR tanısı gecikirse tekrarlayan İYE, piyelonefrit atakları, renal skar, hipertansiyon ve KBH gibi komplikasyonların riski artmaktadır. VUR primer veya sekonder olabilir; VUR sınıflandırılması tablo-2'de gösterilmiştir (33).

Primer VUR, üreterovezikal bileşkedeki anatomik deformite ve malformasyonlarlara bağlı olarak ortaya çıkar. Primer reflüde, mesane içi basınç normal olsa bile geri kaçış olur. Primer VUR'da altta yatan herhangi bir nöromuskuler bozukluk veya tıkayıcı durum yoktur. Tek ya da çift taraflı olabilir. Sekonder VUR, mesanede basınç artışına neden olan durumlarda anti-reflü mekanizmasının bozulmasıyla meydana gelmektedir. Sekonder VUR genellikle çift taraflıdır (35). Yaş ilerledikçe hastaların çoğunda üreterin intravezikal segmenti uzadığından VUR spontan düzelebilmektedir.

Tablo-2. Vezikoüreteral reflü sınıflandırması

Tip	**Neden**
Primer	Vezikoüreteral bileşkenin valv mekanizmasının konjenital yetersizliği
Üreterovezikal bileşkenin diğer malformasyonları ile ilişkili primer reflü	Üreteral duplikasyon, duplikasyonlu üreterosel Üreteral ektopi Paraüreteral divertikül
Mesane içi basınç artışına ikincil	Nörojenik mesane Nörojenik olmayan mesane disfonksiyonu Mesane çıkım tıkanıklığı
Enflamatuar süreçlere ikincil	Ciddi bakteriyel sistit Yabancı cisim Mesane taşı
Üreterovezikal bileşke ilişkili cerrahi işlemlere ikincil	Cerrahi

Uluslararası reflü çalışma komitesi, voiding sistoüretrografide (VCUG) üreter ve üst toplayıcı sistemde kontrast maddenin görünümüne göre VUR'u 5 dereceye ayırarak sınıflandırmıştır (Şekil-1) (34,36). VUR derecesi arttıkça renal hasar riski de artmaktadır.



Şekil-1. Veziloüreteral reflü derecelendirmesi

I. derece: Mesaneyi dolduran kontrast madde işeme esnasında sadece distal üretere kadar çıkar ve üreterler dilate değildir.
II. derece: Kontrast madde üreterle birlikte renal pelvis ve kalikslere kadar çıkar, renal pelvis ve kaliksler dilate değildir.
III. derece: Kontrast madde üreterle birlikte renal pelvis ve kalikslere kadar çıkar, üreterler ve pelvis hafif-orta derece dilatedir.
IV. derece: Üreterler ve pelvis ileri derece dilatedir ve kaliksler küntleşmiştir.
V. derece: Üreterler ve pelvis ileri derece dilatedir, kaliksler küntleşmiş, papillalar düzleşmiş ve üreterler kıvrıntılıdır.

Vezikoüreteral reflü tedavisinde amaç; piyelonefrit, KBH ve diğer komplikasyonların önlenmesidir. Çocuklarda tedavi yaklaşımları tartışmalıdır. Tedavi seçenekleri uzun süreli antimikrobiyal profilaksi verilmesi, çocuğun dikkatli bir şekilde izlenmesi ve cerrahi düzeltme yapılması olarak üçe ayrılır. Cerrahi olarak üreterlerin reimplantasyonu ve üreterik orifisin altına dolgu maddesi enjeksiyonu olarak iki seçenek bulunmaktadır. Bu iki yöntemin VUR tedavisindeki başarı oranı değişmektedir. Cerrahi vakaların yaklaşık %92-98'ini iyileştirir, ancak enjeksiyonun başarısı VUR derecesine bağlıdır (1).

2.4.5. Irk/etnik köken

Beyaz çocuklarda İYE riski 2-4 kat daha yüksektir (37).

2.4.6. Üriner tıkanıklık

İdrar akımında tıkanıklığa sebep olan herhangi bir anomali, üriner staz sonucu İYE riskini arttırır. Bu tıkanıklık; anatomik (üretral striktür, posterior üretral valv (PUV)), nörojenik (spinal kordun konjenital veya kazanılmış anomalileri, örneğin meningomiyeloselin sebep olduğu nörojenik mesane) veya fonksiyonel (bağırsak ve mesane disfonksiyonu) nedenlere bağlı olabilir (38). Bu sebeplerle mesane tam olarak boşaltılamaz ve idrardaki bakteriler çoğalarak enfeksiyonun üriner sistemin farklı bölgelerine yayılmasına sebep olur. Ürogenital sistem tıkanıklıklarına; üriner

sistem taşları, üriner malformasyonlar, üreteropelvik bileşke darlığı (UPD), nörojenik mesane, ektopik üreter, üreterosel, periüretral fibrozis, meatus stenozu, üreter duplikasyonu, PUV, üretra darlığı, üreterovezikal darlık, üriner kateter, maligniteler, travma, geçirilmiş cerrahi ve dış basılar sebep olabilir (39).

2.4.7. Kabızlık

Bağırsak fonksiyonu ile mesane fonksiyonu yakın ilişkilidir. Tekrarlayan İYE, VUR ve kabızlık arasında ilişki bulunmaktadır. Bunun nedeni; mesane ve mesane boynunun gayta tarafından mekanik olarak baskılanması olduğu düşünülse de asıl sebep kabızlığı olan çocuklarda aynı zamanda disfonksiyonel işeme görülmesi ve mesanenin tümüyle boşaltılamamasıdır (40). Kabızlık tedavi edildikçe İYE sıklığı azalmaktadır (22).

2.4.8. İşeme disfonksiyonu

Çocuklarda işeme disfonksiyonu, anatomik ve nörolojik olarak sağlıklı çocuklarda tuvalet eğitimi sırasında yanlış edinilmiş işeme alışkanlıklarıyla giden işeme bozukluklarıdır (37). Çocuklarda sık karşılaşılan bir problemdir. Normal işeme fonksiyonu; mesane, spinal kord, beyin sapı, beyin ve yüksek kortikal yapılar arasında meydana gelen bir olaydır. İşeme fonksiyonunda primer hedef organ mesanedir (41).

Çocuklarda idrar kontrolü çeşitli aşamalar sonucu kazanılır. Yenidoğanlar, mesanedeki idrarı mesane düz kasının refleks kontraksiyonları ile kontrolsüz olarak günde ortalama 20 kez boşaltır (42). Altıncı ayda işeme miktarı artmaya ve sıklığı azalmaya başlar. Bir-iki yaş arasında mesane dolumu bilinçli olarak hissedilmeye başlanır. İstemli işeme ya da işemeyi durdurma genellikle 2-3 yaş arasında gerçekleşir. Çoğu çocuk 4 yaşında erişkin tipte işeme paterni geliştirmiştir. Çocuklarda tuvalet eğitimi, bireysel ve kültürel faktörlerden etkilenmekle birlikte genellikle önce gece, sonra gündüz gaita kontinansı, daha sonra gündüz idrar ve son olarak da gece idrar kontinansı gerçekleşir (37). Tuvalet eğitimlerini tamamlama

oranları 2 yaşında yaklaşık %25, 2,5 yaşında %85 ve 3 yaşında %98'dir (43). Mesane pasif depolama ve aktif işeme olarak 2 ayrı fizyolojik fonksiyona sahiptir; bu iki fonksiyondan birinde bozulma olması inkontinansa neden olur. Depolama fazı T10-L2 arasındaki torakolomber sempatik sinirler tarafından, işeme fazı ise S2-4 arasındaki parasempatik sinirler tarafından koordine edilir (44).

İnkontinans, kontrol edilemeyen idrar kaçırmalarıdır; sürekli veya aralıklı olabilir (45). Sürekli inkontinansta (total inkontinans), gün içerisinde sürekli idrar sızıntısı olur. Ektopik üreter gibi konjenital malformasyonlar veya eksternal üretral sfinkterin iyatrojenik hasarı sonucu sürekli inkontinans görülür ve bu terim tüm yaştaki çocuklar için geçerlidir. Aralıklı inkontinans, farklı zamanlarda büyük veya küçük miktarlarda idrar sızıntısı olmasıdır. Gece ve/veya gündüz olabilir. Enürezis noktürna (EN), uykuda olan aralıklı inkontinanstır. Bu tanım için hasta 5 yaşından büyük olmalıdır (45). Tablo-3'te çocukluk çağındaki üriner inkontinans nedenleri görülmektedir (46).

Tablo-3. Çocukluk çağında üriner inkontinans nedenleri

Aşırı aktif mesane (sıkışma inkontinansı veya diürnal sıkışma sendromu)
Seyrek işeme (az aktif mesane)
İşemenin ertelenmesi
Detrüsör-sfinkter koordinasyon bozukluğu
Non-nörojenik nörojenik mesane (Hinman Sendromu)
Vaginal işeme
Gülme inkontinansı
Sistit
Mesane çıkım tıkanıklığı (Posterior üretral valv)
Ektopik üreter ve fistül
Sfinkter anormalliği (epispadias, ekstrofi;ürogenital sinüs anormalliği)
Nöropatik
Taşma inkontinansı
Travmatik
İyatrojenik
Davranışsal

Diürnal inkontinans, gün içerisinde uygun olmayan yer veya zamanlarda ortaya çıkan istemsiz idrar kaçırmalarıdır. Çocukların %92'si 5 yaşında, %96'sı 7 yaşında ve %99'u 12 yaşında kuru kalabilmektedir (46). Diürnal inkontinansın en sık sebebi aşırı aktif mesanedir. Nörojenik ya da non-nörojenik nedenler sonucu ortaya çıkabilir (44). Serebral palsi, spina bifida, sakral malformasyon, spinal kord tümörleri ve travmaları diürnal inkontinansın nörojenik sebepleridir. Detrüsor aşırı aktivitesi, Hinman sendromu, gülme inkontinansı, ektopik üreter, kloaka anomalileri, PUV, vajinal işeme ve labial yapışıklık non-nörojenik sebeplerdendir.

İşeme disfonksiyonunda öncelikle ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Öyküde tuvalet eğitimi aldığı yaş, idrar akımı, idrar miktarı, işeme sıklığı, sıkışma, damlatma, tam boşaltamama, idrarı tutmaya çalışırken bacakların çaprazlanması ve hafif öne eğilme, kabızlık, enkoprezis, ailede enürezis ya da İYE öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Üç günlük işeme takvimi tutulması işeme sıklığı ve miktarının belirlenmesinde faydalıdır. Sırt ve gluteal bölgede; nevus, lipom, dermal sinüs, kıl, sakral gamze varlığı, perine ve genital bölgede; labial yapışıklık, ektopik üreter, meatal darlık ve cinsel istismar bulguları açısından ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Glob vezikale ve dolu bağırsaklar karında kitle olarak ele gelebilir (47). Laboratuvar tetkikleri (tam idrar tetkiki ve mikroskopisi, serum elektrolit ve böbrek fonksiyon testleri); İYE, diyabetes mellitus, diyabetes insipitus, hiperkalsiüri, KBH ayırıcı tanısında yol göstericidir. Görüntüleme yöntemlerinde; konstipasyon veya vertebral anomalilerin değerlendirilmesi için direkt grafi tercih edilir. Üriner sistem anomalisi, mesane duvar kalınlığı, postmiksiyonel rezidü idrar değerlendirmesi için üriner ultrasonografi (USG) yapılmalıdır. Üretra, mesane ve üreterlerin ayrıntılı değerlendirilmesi ve VUR varlığı açısından VCUG çekilebilir. Nöropati varlığında lumbosakral manyetik rezonans görüntüleme; gergin omurilik, lipom veya diğer nadir durumların tanısında fayda sağlar. Ürodinamik testler, mesane fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılır fakat invaziv olması nedeniyle nörojenik defekt şüphesinde yapılması uygundur (44).

İşeme disfonksiyonu tedavisinde öncelikle non-farmakolojik yöntemler seçilmelidir. Davranış değişiklikleri, işeme günlüğü tutulması, işeme önerileri, diyet, pelvik taban egzersizleri ve temiz aralıklı kateterizasyon non-farmakolojik tedavi seçeneklerindendir (47). Çocuğun düzenli aralıklarla tuvalete gitmesi önerilmeli,

işeme esnasında uygun pozisyon ve çift işemeyle mesanedeki idrarın tam boşaltılması sağlanmalıdır (37). Farmakolojik tedavide; detrüsor aşırı aktivitesinin baskılanması için antikolinerjikler (örneğin oksibutinin klorid), çizgili kas direncinin azaltılması için alfa-adrenerjik blokerler (örneğin prazosin) kullanılabilir. Kabızlık varlığında laksatifler tercih edilebilir. Tekrarlayan İYE öyküsü olan hastalarda antibiyotik profilaksisi başlanabilir (47). Boşaltma disfonksiyonunun yeterince düzeltilemediği çocuklarda temiz aralıklı kateterizasyon tedavisi gerekebilir (48). İşeme disfonksiyonu olan çocuklarda çevreye uyum ve davranış bozuklukları olabileceğinden psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır.

Enürezis noktürna, istemli işeme kontrolünün kazanıldığı yaş olarak kabul edilen, 5 yaşından sonra uykuda (gece veya gündüz) idrar kaçırmadır. Beş yaşındaki çocuklarda %15-25 aralığında yatak ıslatma görülmektedir. Her yıl matüritenin artmasıyla bu oran %15 azalmaktadır (49). On iki yaşında kızlarda %4, erkeklerde %8, adölesan dönemde ise %1-3 oranında görülmektedir (50). Monosemptomatik EN; başka bir alt üriner sistem semptomu olmayan çocuklardaki enürezis olarak tanımlanmaktadır (45). EN'ye işeme sıklığında azalma veya artma, sıkışma, zorlanma, duraksama, aralıklı işeme, zayıf akım, işeme sonrası damlatma, idrar tutma manevraları, idrarı tam boşaltamama duygusu gibi alt üriner sistem semptomları eşlik ediyorsa non-monosemptomatik EN olarak tanımlanır (45). Primer EN, doğumdan itibaren altı ay boyunca hiç kuru dönemi olmayan, sekonder EN ise en az altı ay boyunca kuru dönemi olan hastaları tanımlamaktadır (45). Enürezisli olguları değerlendirirken; özellikle gündüz altını ıslatma, zayıf idrar akımı, sık İYE öyküsü, kabızlık, uykuda horlama veya uyku apnesi eşlik ediyorsa organik sebepler düşünülmelidir (51). Fizik muayenede kan basıncı ölçümü, dış genital, lomber ve suprapubik bölgelerin değerlendirilmesi ve alt ekstremitelerin nörolojik muayenesinin yapılması gereklidir. Özellikle sakral gamze ve sakral bölgede kıllanma artışı intraspinal lezyonu olan hastaların yarısında saptanabilir. Tetkik olarak ilk basamakta idrar analizi ve idrar kültürü yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda görüntülüme yöntemi olarak üriner sistem USG, üroflowmetri ürodinamik inceleme ve VCUG gibi tetkiklere başvurulabilir (52). Beş yaşından önce tedavi başlanması erken kabul edilmektedir. İlk olarak ailenin ve çocuğun anksiyetesi azaltılmalı ve EN ile ilgili bilgi verilmelidir. Tedavi öncesi üç günlük işeme günlüğü tutulması yol

gösterici olabilir. Sık ve düzenli işeme yapılması, sıvı alımının yatmadan iki saat önce kısıtlanması, yatmadan önce ve gece uykudan uyandırılarak çocuğun işetilmesi, kafein, karbonat ve sitrik asit içerikli içeceklerin azaltılması önerilmelidir (51). Farmakolojik tedavide desmopresin asetat ve imipramin hidroklorür sık kullanılmaktadır. Oksibutinin klorid gece üretilen idrar miktarında artış olmadığı halde mesane kapasitesinde azalma saptanan monosemptomatik EN olgularında yararlı olabilir (53).

2.4.9. Nörojenik mesane

Çocuklarda nörojenik mesane disfonksiyonu genelde konjenital nöral tüp defekti veya diğer spinal anomalilerden kaynaklanmaktadır. Kazanılmış hastalık ve spinal kordun travmatik lezyonları daha az sıklıkta görülmektedir. İYE ve üriner inkontinans nöral tüp defekti ilişkili nörojenik mesanenin en önemli problemlerindendir. Tedavide; antikolinerjik ajanlarla mesane basıncının azaltılması, temiz aralıklı kateterizasyon yapılması, İYE ve/veya VUR'un eşlik etmesi durumunda antibiyotik profilaksisi başlanması önerilmektedir. Temiz aralıklı kateterizasyon, mesanenin efektif boşalmasını sağlayarak İYE riskini azaltır (54,55).

2.4.10. Malnütrisyon

Protein-enerji malnütrisyonu olan çocuklarda mukozal yüzeylerde IgA salınımının azalması ve vitamin A eksikliği nedeniyle İYE riski artmıştır (56).

2.4.11. Maligniteler

Malignitelerde, nötropeni ve immünsupresyon nedeniyle enfeksiyon riski arttığından kemoterapi alan çocuklarda İYE riski artmıştır (56).

2.4.12. Nefrotik sendrom

Nefrotik sendromu olan çocuklarda hücresel ve humoral immün sistem zayıfladığından İYE daha sık görülmektedir (57).

2.4.13. Üriner sistem taşı

Üriner sistem taşları hem tıkanıklık yaparak enfeksiyona yatkınlık oluştururlar hem de tıkanıklık yapmadan, üriner sistem epitelinde yaptığı hasar sonucu bakterilerin tutunmasına ve kolonizasyonuna yol açarlar. *Proteus, Staphyloccocus, Klebsiella, Providencia, Pseudomonas* gibi üreaz üreten bakteriler üriner sistem taşlarının %10-15'inden sorumludur (58). Üreaz enzimi ile ürenin hidrolizi sonucu amonyum ve bikarbonat oluşur, böylelikle idrar pH'ı artar. Magnezyum amonyum fosfat (strüvit) ve kalsiyum fosfat taşlarının alkali idrarda oluşumu hızlanır. Mikroorganizmaların taşın içine yerleşik olması ve antibiyotiklerin taşın iç kısımlarına ulaşmasının zorluğu nedeniyle üriner taş varlığında enfeksiyonun tedavisi zorlaşmaktadır. Üriner taşlar, enfeksiyonun tekrarlamasına neden olur. Bu mikroorganizmalarla enfeksiyon sırasında bazen radyolüsen, mukoid bir bileşik oluşur. Bu bileşik zamanla kalsifiye hale gelerek radyo-opak bir taş veya strüvit taşına sebep olur. Taşlar, pelvikaliksiyel sistemi doldurarak "geyik boynuzu" görünümünü alabilir ve üriner tıkanıklık, piyelonefrit ve ürosepsise yol açabilir (58,59).

2.5. Klinik Bulgular

İdrar yolu enfeksiyonu; çocuklarda asemptomatik bakteriüriden, semptomatik komplike piyelonefrite kadar değişebilen oldukça geniş bir spektrum göstermektedir, bu nedenle ileride oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için hastaların klinik değerlendirilmesinin doğru olarak yapılması önemlidir (60). Hastaların klinik özellikleri yaş, cinsiyet, altta yatan anatomik ya da nörolojik bozukluklara göre değişkenlik gösterebilmektedir (61). Yenidoğanlar ve küçük yaştaki çocuklarda bulgular genellikle non-spesifiktir. Bu dönemde hastalar genellikle huzursuzluk, bulantı, kusma, uzamış sarılık, emmede azalma, kilo alamama gibi semptomlar ile

karşımıza gelmektedir ve sepsis sıklıkla eşlik etmektedir (61–63). Genel durumu kötü veya ateş odağı bulunamayan her çocukta İYE akla gelmelidir. Tüm çocuklarda odağı bulunamayan 38°C ve üzeri ateş varlığında en geç ilk 24 saat içerisinde idrar tetkiki alınmalıdır (64). İki yaşından küçüklerde iştahsızlık, bulantı, kusma, ateş, büyüme geriliği sık görülen semptomlardır (61) İki-beş yaş arası çocuklarda ateş ve karın ağrısı sık görülmektedir. Daha büyük çocuklarda İYE semptom ve bulguları arasında ateş, idrar yaparken yanma, kötü kokulu idrar, sıkışma, pollaküri, idrar inkontinansı, makroskopik hematüri, karın ağrısı, yan ağrısı, bulantı, kusma, suprapubik bölgede hassasiyet, kostavertebral açı hassasiyeti gibi daha özgün bulgular bulunurken; ateş, titreme ve yan ağrısının olması yüksek olasılıkla piyelonefriti düşündürür (4). Hipertansiyon klinik tabloya nadiren eşlik eder.

2.6. İYE Tanısı

2.6.1. Öykü

Tüm hastalıklarda olduğu gibi İYE'de de değerlendirme, ayrıntılı bir öykü ile başlar. Öyküde; ateşin süresi ve şiddeti, ateş düşürücülere yanıt, beslenme durumu, idrar semptomları, karın ağrısı, ergenlik dönemindeki hastalarda cinsel aktivite sorgulanmalıdır (9). Özgeçmişte daha önce geçirilmiş İYE, yakın zamanda geçirilmiş hastalıklar ve antibiyotik kullanımı, inkontinans, işeme disfonksiyonu, kabızlık öyküsü, kronik hastalık varlığı, geçirilmiş operasyon, düzenli kullanılan ilaçlar, antenatal dönemde saptanmış anomali veya VUR varlığı sorgulanmalıdır. Soygeçmişte ise kardeşler ve ebeveynlerde İYE öyküsü, VUR ya da genital anomali varlığı öğrenilmelidir (2,9).

2.6.2. Fizik muayene

Tüm hastalarda ayrıntılı sistemik fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle ateşli çocuklarda ateş odağının bulunması açısından fizik muayene önem arz etmektedir. Kan basıncı ve ateş ölçümü yapılmalıdır. ≥39°C ateşte piyelonefrit olasılığı

artmaktadır. Kan basıncı yüksekliği renal skar varlığı açısından ipucu olabilir. Boy ve kilo ölçümü yapılmalı, büyüme-gelişme geriliği olan çocuklarda renal skara bağlı KBH olabileceği unutulmamalıdır (12). Fizik muayenede karın muayenesi suprapubik hassasiyet, kostovertebral açı hassasiyeti, kitle (hidronefrotik böbrek, mesane distansiyonu, fekal impaksiyonlar) açısından dikkatle yapılmalıdır. Rektal muayenede kitle saptanması veya sfinkter tonusunda azalma durumunda nörojenik mesane akla gelmelidir. Nörojenik mesaneye eşlik edebilecek sakral gamze, sakral kıllanma artışı, lipom gibi bulgular açısından sakral bölge muayenesi yapılmalıdır. Perine muayenesinde kızlarda labial yapışıklık, ektopik üretral açılma, üretral akıntı gözlenebilir. Erkeklerde; fimozis, hipospadias/epispadias varlığına dikkat edilmelidir. Epididimit/epididimorşit açısından skrotal bölge muayenesi yapılmalıdır (12).

2.6.3. Laboratuvar

2.6.3.1. Tam idrar tetkiki

İdrar kültürü İYE tanısında altın standarttır fakat bakterilerin üremesi için en az 24 saatlik inkübasyon süresi gereklidir. Bu nedenle ampirik tedaviye başlamak için idrar kültürü sonuçlanana kadar tam idrar tetkiki, idrarın mikroskopisi ve bazı serum testleri kullanılmaktadır (65). Piyüri ve bakteriüri İYE' de görülebilen önemli iki bulgudur. Piyüri, santrifüj edilmiş idrarda x40 büyütmede, her alanda ≥5 lökosit görülmesi veya santrifüj edilmemiş idrarda >10 lökosit/mm³ görülmesidir (66). Semptomatik İYE'li hastaların %80-90'ında piyüri görülmektedir bu nedenle ön planda İYE düşünülüyorsa, piyüri saptanmayan hastalardan da idrar kültürü gönderilmelidir (61). Steril piyüri; ateş, dehidratasyon, iyi tedavi edilmemiş İYE, apandisit, tüberküloz, mantar, viral veya paraziter enfeksiyonlar gibi enfeksiyonlarla ilişkili olabilir. Ayrıca akut glomerülonefrit, sistemik lupus eritematozus ve Kawasaki hastalığı gibi immunolojik durumlarla veya yabancı cisim, böbrek taşları, interstisyel nefrit, analjezik nefropatisi ve papiller nekrozda da görülebilir (2). En çok kullanılan testlerden biri de idrarda dipstick yöntemi ile lökosit esteraz ve nitrit analizidir. Dipstick çubukları ucuz, kullanımı kolay ve hızlı sonuç veren testlerdir (11). İdrarda bulunan bazı bakteriler nitratı nitrite indirgeyerek nitrit testini pozitifleştirirler. Nitrit

pozitifliği için idrarın mesanede en az 4 saat beklemiş olması gerekmektedir. Süt çocuklarında sık idrar yapma nedeniyle nitrit testinin duyarlılığı düşük (%30-40), büyük kız çocuklarında ise yüksektir (%99). Nitrit pozitifliği kızlarda daha önemlidir çünkü erkeklerde nitrit oluşturan patojenler prepisyumun altına yerleşmiş olabilir. Makroskopik hematüri yalancı nitrit pozitifliği yapabilir. Beklemiş idrardaki kontamine bakteriler de nitrit oluşturabilir, bu nedenle idrar örnekleri en kısa zamanda laboratuvara ulaştırılmalıdır (67). Lökosit esteraz testi, piyüriyi saptamak için kullanılan hızlı bir tarama testidir. Nötrofiller içindeki esteraz, histokimyasal olarak dipstick testiyle ölçülür.

2.6.3.2. İdrar kültürü

İdrar yolu enfeksiyonu kesin tanısı idrar kültürü ile konulur. Kültür sonuçlarının değerlendirilmesi hastanın kliniğine ve idrar toplama metoduna göre değişir. İdrar örnekleri çocuklarda idrar torbası yöntemi, temiz yakalama yöntemi (orta akım idrar), mesane kateterizasyonu ve suprapubik aspirasyon olmak üzere dört farklı yöntemle alınabilir.

Torba yöntemi, tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda pratikte steril idrar örneğinin alınması için en sık kullanılan, en kolay ve en az travmatik olan yöntemdir. Genital bölge iyi temizlenmemiş ve bekleme süresi uzamışsa yanlış pozitiflik oranı (%85-99) yüksektir (68). İdrar kültüründe üreme yok ve idrar analizi (lökosit esteraz, nitrit, mikroskopi) negatifse İYE dışlanabilir, bu yöntem genellikle İYE'yi dışlamada kullanılır (69). Tuvalet eğitimi tamamlanmış çocuklarda orta akım idrarı kültür için genellikle yeterli olmaktadır. Çocuklarda İYE'de en çok önerilen, güvenli ve duyarlı yöntem mesane kateterizasyonudur. İnvaziv olması ve normalde steril olan mesaneye üretral mikroorganizmaların kontaminasyon riski bu yöntemin dezavantajlarındandır (65,68). Suprapubik aspirasyon yöntemi güvenilir olarak kabul edilmekle birlikte deneyimli ekibe ihtiyaç duyulması, invaziv ve ağrılı bir işlem olması nedeniyle kullanımı çok yaygın değildir. İYE şüphesinde, tuvalet eğitimi tamamlanmamış hastalarda idrar torbası ile yanlış pozitiflik oranı yüksek olduğundan kesin tanı için mesane kateterizasyonu veya suprapubik aspirasyon yöntemi ile örnek alınmalıdır. Büyük çocuklar ve adolesanlarda ise orta akım idrarı ile örnek alınabilir (65).

Alınan idrar örneği dipstick veya mikroskopi içinse 1 saat içinde çalışılmalıdır, çalışılamayacak örnekler buzdolabında 4 saate kadar bekletilebilir. İdrar kültürü çalışılması gereken fakat toplandıktan sonraki 4 saat içinde kültürlenemeyen örnekler derhal buzdolabına konulmalı veya borik asit ile korunmalıdır (11,14).

İdrar kültürü sonuçları "mililitrede koloni oluşturan ünite" (colony forming unit, cfu/mL) olarak değerlendirilmektedir. Kültür sonuçları kültür ortamında çoğalan cfu'ların sayısına göre pozitif veya negatif olarak kabul edilir (11). Çeşitli kılavuzlara göre anlamlı idrar kültürü üremeleri tablo-4'te özetlenmiştir (9,11,70,71).

Tablo-4. Çeşitli kılavuzlara göre anlamlı idrar kültürü üremeleri

	AAP 2011	**EAU/ESPU 2016**	**ISPN 2019**	**CPS 2014**
Temiz yakalanmış/ Orta akım		Semptomatik hastada $>10^4$ cfu/ml ya da asemptomatik hastada $>10^5$ cfu/ml	$>10^5$ cfu/ml İdrar torbası: $>10^5$ cfu/ml	$>10^5$ cfu/ml
Mesane kateterizasyonu	$5x\ 10^4$ cfu/ml	$\geq 10^3$- $5x10^4$ cfu/ml	$>10^4$ cfu/ml	$> 5x10^4$ ya da 10^4 cfu/ml (laboratuvar standardına göre)
Suprapubik aspirasyon		Her üreme anlamlı		Her üreme anlamlı

AAP: American Academy of Pediatrics, EAU: European Association of Urology, ESPU: European Society for Pediatric Urology, ISPN: Italian Society for Pediatric Nephrology, CPS: Canadian Pediatric Society

2.6.3.3.Kan tetkikleri

Lökositoz, nötrofili, C-reaktif protein, prokalsitonin ve eritrosit sedimantasyon hızı gibi akut faz reaktanları tüm enfeksiyonlarda yüksek saptanabilir. Bu parametrelerin hepsi non-spesifik enflamasyon belirteçleridir (72). C-reaktif proteinin renal parankimal tutulumu olan hastaların belirlenmesinde özgüllüğü daha düşüktür. Serum prokalsitonin düzeyi (>0.5 ng/ml) ise güvenilir bir serum belirteci olarak kullanılabilir (9). Eritrosit sedimantasyon hızı akut piyelonefrit tanısında yararlı görülmemiştir (2). Ciddi hastalık varlığında kan kültürü alınmalıdır (9).

2.6.4. Görüntülemeler

Altta yatan nedenlerin açıklanabilmesi için İYE tanısı almış çocuklarda günümüzde çeşitli görüntüleme yöntemleri uygulanmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinde hedef; üriner sistem taşlarını, diğer tıkayıcı nedenleri, VUR'u, böbrek parankim hasarı riski yüksek olan hastaları ve varsa böbrek parankim hasarının derecesini saptamaktır. İYE geçiren çocuklarda yapısal ve işlevsel patolojileri saptamada kullanılan görüntüleme yöntemleri; üriner sistem USG'si, VCUG ve dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisidir. Seçilen görüntüleme yöntemi güvenilir, maliyeti az ve doğruluğu yüksek olmalıdır.

2.6.4.1. Ultrasonografi:

İdrar yolu enfeksiyonu olan çocukların görüntülemesinde en az invaziv, kolaylıkla ulaşılabilir ve nispeten ucuz tanı aracıdır. Hidronefroz, hidroüreteronefrozu, mesane duvarı anormalliklerini ve İYE'nin akut komplikasyonlarını (böbrek apsesi veya perirenal apse gibi) tespit edebilir. Öte yandan, USG'nin VUR'u tespit etmede duyarlılığı sınırlıdır ve yüksek oranda gözlemci bağımlıdır. NICE'a göre İYE geçiren 6 aydan küçük tüm çocuklarda USG çekilmelidir, tedaviye iyi yanıt veren daha büyük çocuklarda ise rutin USG'ye gerek yoktur. Bu yaklaşımın maliyeti uygun olmakla birlikte CAKUT tanısı olabilecek önemli sayıda hastayı atlama riski taşımaktadır. Ana kılavuzların çoğuna göre, 2 yaş altı veya ek risk faktörleri bulunan İYE geçiren çocuklarda USG endikedir (66).

2.6.4.2 Voiding sistoüretrografi

Özellikle VUR tanısı ve derecelendirilmesinde altın standarttır. Ayrıca üretra ve mesane anatomisinin görüntülenmesinde de faydalıdır. Bu yöntemin dezavantajları arasında radyasyona maruziyet, İYE'ye neden olma riski, yüksek maliyet ve hasta için konforsuz olması sayılabilir. Güncel kılavuzların çoğuna göre, VCUG rutin olarak endike değildir. Yalnızca USG'de CAKUT'u düşündüren anormallikler saptanırsa veya diğer spesifik klinik durumlarda uygulanmalıdır. Buna karşılık, EAU/ESPU (EAU: European Association of Urology, ESPU: European Society for Pediatric Urology); yalnızca USG'nin risk altındaki hastaların %33'ünü kaçırabileceğini ve bu nedenle

ateşli İYE geçiren 1 yaşın altındaki tüm hastalarda görüntüleme için iki yaklaşımdan birinin seçilmesi gerektiğini belirtmektedir; aşağıdan yukarı doğru yaklaşım (VCUG çekilmesi ve pozitifse DMSA sintigrafisi yapılması) veya yukarıdan aşağı doğru yaklaşım (DMSA sintigrafisi çekilmesi ve pozitifse VCUG yapılması). Daha büyük çocuklarda, tüm kız çocuklarında ve tekrarlayan İYE geçiren erkek çocuklarında VUR'un dışlanması gerekmektedir. Aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya doğru olan yaklaşımlar Routhetal tarafından karşılaştırılmıştır. Routhetal, yukarıdan aşağıya yöntemin aşağıdan yukarıya yaklaşımla karşılaştırıldığında daha yüksek radyasyon dozu, daha yüksek maliyet ve daha düşük hassasiyet sağladığını ve bunun da avantajlarını (daha az üretral kateterizasyon ve önemsiz VUR teşhislerinin daha az olması) dengelemediğini belirtmiştir. Bu durum da DMSA sintigrafisini kızlarda ilk tercih tanı testi olarak ve her iki cinsiyette de takip yöntemi olarak öneren CPS (Canadian Pediatric Society) önerilerine terstir (66). İdrarının steril olduğu kanıtlanmış hastalarda erken VCUG yapılması önemli bir morbiditeye neden olmaz. İYE tedavi edildikten sonra VCUG yapılmalıdır (9).

2.6.4.3. Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi

Hem akut piyelonefritin hem de geç renal parankimal skarın saptanmasında güvenilirdir. Ancak genellikle akut klinik yaklaşımı etkilemez. DMSA sintigrafisi hastayı radyasyona maruz bırakan pahalı bir tekniktir (66). İlk çekim ve takip görüntülemeler sırasında birden fazla DMSA sintigrafisi çekimi düşünülürken yaklaşık 1 mSv'lik bir radyasyon dozu dikkate alınmalıdır (9). Mantadakis ve ark. VUR'u olan çocukların belirlenmesinde akut faz DMSA sintigrafisi taramalarının doğruluğunu araştırmış ve DMSA sintigrafisi taramalarının VUR tanısında VCUG'nin yerini alma konusunda yetersiz olduğunu göstermiştir. DMSA sintigrafisi çekimi için endikasyonlar kılavuzlar arasında büyük farklılık göstermektedir (66). Görüntüleme yöntemlerinin endikasyonu hakkında çeşitli kılavuzlara göre öneriler tablo-5'te özetlenmiştir (66).

Tablo-5. Çeşitli kılavuzlara göre görüntüleme yöntemleri endikasyonları

	Hasta yaşı	USG	VCUG	DMSA sintigrafisi
NICE	<6 ay 6 ay-3yaş >3 yaş	Tüm hastalara Atipik/tekrarlayan İYE Atipik/tekrarlayan İYE	Atipik/tekrarlayan İYE Atipik/tekrarlayan İYE ve spesifik özellikler* Spesifik ayrım yok	Atipik/tekrarlayan İYE Atipik/tekrarlayan İYE Tekrarlayan İYE
AAP	≤ 24 ay	Tüm hastalara	Anormal USG bulgusu varsa	-
ISPN	≤ 36 ay	Tüm hastalara	Anormal USG bulgusu ve risk faktörleri varsa**	Anormal USG bulgusu ve VUR varlığında
CPS	<2 yaş >2 yaş	Tüm hastalara Spesifik ayrım yok	Anormal USG bulgusu ve <2 yaş tekrarlayan İYE	Sadece İYE teşhisi şüpheli olduğunda
EAU/ ESPU	Tüm yaş grupları		VCUG ve DMSA aşağıdan yukarı ve yukarıdan aşağı yaklaşımda endikedir.	

NICE: National Institute for Health and Care Excellence, AAP: American Academy of Pediatrics, ISPN: Italian Society for Pediatric Nephrology, CPS: Canadian Pediatric Society, EAU: European Association of Urology, ESPU: European Society for Pediatric Urology, USG:Ultrasonografi, VCUG: Voiding sistoüretrografi, DMSA: Dimerkaptosüksinik asit)

* USG'de dilatasyon varlığı, zayıf idrar akımı, non-*E.coli* enfeksiyonlar, ailede VUR öyküsü

** Birinci derece akrabalarda VUR öyküsü, septisemi, kronik böbrek hasarı, <6 ay erkek bebek, aile uyumsuzluğu, anormal mesane boşalması, 72 saat uygun tedaviye rağmen klinik yanıtsızlık, non-*E.coli* enfeksiyonu

2.7. Üropatojenler

İdrar yolu enfeksiyonu, üriner sistemi kolonize eden herhangi bir patojen tarafından oluşturulabilir (bakteriler, mantarlar, parazitler, virüsler gibi), ancak en sık neden çoğunlukla enterik bakterilerdir. İYE'ye neden olan etkenler yaşa ve eşlik eden komorbiditelere göre değişebilir. İYE'nin en sık etkeni (%80-90) *Enterobacteriaceae* ailesinin üyesi olan *E.coli*'dir. *E.coli*; gram (-), fakültatif anaerobik, hareketli basildir. En sık saptanan *E.coli* serotipleri 1, 2, 4, 6, 7, 8, 16, 18, 75, 150'dir. *Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Citrobacter*; *E.coli*'den sonra saptanan diğer sık gram (-) İYE etkenleridir. İYE'ye sebep olan en sık gram (+) mikroorganizmalar; *Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus* ve nadiren *Staphylococcus aereus*'dur (73). Yenidoğan döneminde, en sık grup B *streptokok* etkendir.

Klebsiella türleri çocukluk çağında *E.coli*'den sonra 2. sıklıkla üretilen mikroorganizmadır (74). *Klebsiella*; hareketsiz, laktozu fermente eden, aerobik gram (-) basildir. *Proteus mirabilis (P.mirabilis), Enterobacteriaceae* ailesinden, *Proteeae* cinsininin bir üyesidir. Gram (-), sporsuz, kapsülsüz ve çok hareketli bir bakteridir. Özellikle 1 yaşından küçük erkeklerde sünnet derisi altına yerleşir ve bu yaş grubundaki İYE'lerin %30'undan sorumludur. Üreaz salgılayarak idrarı kuvvetli alkali hale getirir. *Staphylococcus saprophyticus* ve *Ureaplasma urealyticum* da üreaz salgılayan bakterilerdendir. İdrarın alkalileşmesi kalsiyum, magnezyum ve fosfatın çökerek triple fosfat taşları oluşumuna neden olur (75).

Virüsler ve mantarlar da İYE etyolojisinde yer almaktadır. Özellikle *adenovirüs* tip 11 ve 21 hemorajik sistit etkeni olarak bilinmektedir (76). İmmünsuprese ve/veya kateteri olan çocuklarda *Candida* izole edilebilir (12). Fungal etkenler içinde en sık; *Candida* türleri saptansa da *Cryptococcus neoformans, Aspergillus* türleri ve endemik mikozlarda İYE etkeni olabilirler. *Candida* enfeksiyonları genellikle hastane kaynaklıdır, asemptomatik kandidaüriden, sepsise kadar değişebilen tablolara yol açabilir. Genellikle diyabet, malignite veya üriner sistem anomalisi gibi komorbiditesi olanlarda saptanır (77). *Mycobacterium tuberculosis,* steril piyüri, mikroskopik veya makroskopik hematüri bulgularıyla karşımıza çıkabilir; çocuklarda renal tüberküloza nadiren yol açar (78). Anaerob bakteriler nadiren İYE'ye sebep olurlar (79).

Nazokomiyal İYE' de en sık saptanan mikroorganizmalar *E.coli*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* ve *Candida* türleridir ve nazokomiyal İYE tedavisi toplum kaynaklı enfeksiyonlara göre daha zordur (80). *P. aeruginosa*, gram (-) non-fermantatif, aerobik bir basildir. Kültür plaklarında yeşil pigment görülmesi ve oksidaz pozitif olması tanıda yardımcıdır (81). *Enterococcus*, çoğunlukla hastane kaynaklıdır ve üriner kateteri olan hastalarda sık görülen gram (+) koklardır (82). Tablo-6'da sık görülen İYE etkenleri gösterilmiştir.

Tablo-6. Sık görülen idrar yolu enfeksiyonu etkenleri

Gram (-) basiller	**Gram (+) koklar**
Escherichia coli	*Enterokok* türleri
Klebsiella türleri	Grup B *streptokoklar*
Proteus mirabilis	*Staphylococcus auerus*
Citrobacter türleri	*Staphylococcus epidermidis*
Enterobacter cloacae	*Staphylococcus saprophyticus*
Morganella morganii	Grup D *streptokoklar*
Pseudomonas aeruginosa	**Diğer patojenler**
Serratia türleri	*Candida* türleri
Gram (-) kok	*Chlamydia trachomatis*
Neisseria gonorrhoeae	*Adenovirus*

2.8.Tedavi

İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinde amaç; semptomların azaltılması, akut enfeksiyonun tedavisi, renal skar, hipertansiyon ve KBH gibi komplikasyonların önlenmesi, altta yatan anatomik bozuklukların saptanması ve tedavi edilerek İYE'nin tekrarlamasının önlenmesidir (26,83). İYE şüphesinde tedaviye ampirik olarak başlanmalıdır. İYE'de verilecek tedavi; hastaların yaşına, semptomlarına, laboratuvar bulgularına, önceki tıbbi geçmişlerine, enfeksiyonun yerleşimine, olası mikroorganizmalara, hastaların yaşadıkları toplumdaki antibiyotik direnç paternlerine ve hastaların uyumuna göre belirlenmelidir (1). Birçok çalışmada; İYE'de antibiyotik tedavisinin erken dönemde başlanmasının renal hasarı önlediği,

yetersiz ve uygunsuz tedavinin ise enfeksiyonun ciddiyetini ve renal hasarı arttırdığı saptanmıştır (84). İdrar kültüründe saptanan bakterinin antibiyogram sonucuna göre tedavinin devamı düzenlenmeli ve mutlaka duyarlı olduğu daha dar spektrumlu antibiyotiklere geçilmelidir. Özellikle 3 yaşından küçük, ateşli İYE öyküsü olan çocuklarda renal parankim hasarı riski oldukça yüksektir. Küçük çocuklarda ilk ateşli İYE, renal hasara neden olan üriner anomaliler ile birlikte sık görüldüğünden komplike olarak değerlendirilmelidir (85). Üç aydan küçük bebeklerde ürosepsis riski nedeniyle çok dikkatli olunmalıdır.

Hasta toksik görünümde değilse, komplike İYE şüphesi yoksa, oral alımı iyiyse ayaktan izleme alınmalı ve ampirik olarak oral antibiyotik başlanmalıdır. İYE tedavisinin oral veya parenteral yoldan başlanmasının karşılaştırıldığı çalışmalarda; ateşin süresi, İYE tekrarı ve 6-12 ay sonra skar oluşumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. *E.coli* en sık bakteriyel İYE etkenidir ve amoksisilin ve ampisilin direnci yaklaşık %50'dir (86). Bazı çalışmalarda *E.coli'*nin 1.kuşak sefalosporin, TMP-SMX, amoksisilin-klavulanat (amok-klav) ve ampisilin-sülbaktama karşı direnç oranlarının arttığı bildirilmiştir (73). Florokinolonlar grubundan olan siprofloksasin *E.coli* üzerine etkilidir ve direnç gelişimi nadiren bildirilmiştir. Ampirik tedavide ilk seçenek ajanlar 2. ve 3.kuşak sefalosporinler (örneğin; sefuroksim, sefiksim, sefdinir, sefotaksim ve seftriakson), TMP-SMX ve aminoglikozidlerdir. Bu ajanlar, gram (+) üropatojenlerden *Enterococcus* için çok etkin olmadıklarından *enterokok* kaynaklı İYE düşünülen hastalarda (anatomik anomali, üriner kateterizasyon veya üriner sistemde yabancı cisim varlığı gibi) monoterapi olarak tercih edilmemelidir; tedaviye amoksisilin veya ampisilin eklenmelidir. Nefrotoksik etkilerinden dolayı aminoglikozid tedavisi alan hastalar, iyi hidrate edilmeli ve böbrek fonksiyonları yakın olarak izlenmelidir. Nitrofurantoin, idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilse de serum düzeyleri yeterli değildir bu nedenle akut sistit tedavisinde tercih edilmelidir (87). İki-üç aydan büyük, beslenmesi iyi, toksik görünümü ve kusması olmayan hastalarda ilk seçenek olarak oral tedavi başlanabilir. Genitoüriner anormalliği olmayan hastalarda, oral tedavide ilk seçenek 2. ve 3. kuşak sefalosporinlerdir (sefuroksim, sefiksim, sefdinir, seftibuten) (88).

Ateşli, oral alımı azalmış, kusan, ürosepsis kliniği olan (toksik görünüm, uzamış kapiller dolum zamanı, hipotansiyon, dehidratasyon), immünsuprese, 2-3 aydan küçük çocuklar, ayaktan tedavi edilirken hastaneye ulaşım yetersizliği olan ve ayaktan tedaviye yanıtsız/uyumsuz hastalar hastaneye yatırılarak intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (11,12,89). İdrar kültürü alındıktan sonra ampirik tedaviye parenteral başlanmalıdır. Çocuğun genel durumu, beslenmesi düzeldiğinde ve antibiyotiklerini oral yoldan alabilecek duruma geldiğinde parenteral tedaviden oral tedaviye geçilmelidir. Antibiyotik seçiminde, yakın zamanda antibiyotik kullanımı ve hastane yatış öyküsü göz önünde bulundurulmalıdır. Genellikle tedavide ilk tercih olarak 2. ve 3. kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidler kullanılmaktadır. Son zamanlarda antibiyotiklere karşı artan direnç riski nedeniyle ve aminoglikozidlerin nefrotoksik etkilerinden dolayı 3. ve 4. kuşak sefalosporinler (seftriakson, sefepim) başlangıçta kullanılmaya başlanmıştır. Yenidoğan döneminde ampisilin+gentamisin veya ampisilin+sefotaksim kombinasyonu tercih edilebilir (66). Üç aydan büyük çocuklarda tedavi seçimi hastanın kliniğine göre belirlenmelidir. Toksik görünümlü hastalar hastaneye yatırılarak izlenmeli, toksik görünümlü olmayan hastalar ayaktan ortalama 7-14 gün parenteral veya oral antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Parenteral tedavide ampisilin+aminoglikozid kombinasyonu ya da tek başına 3.kuşak sefalosporin grubundan olan seftriakson kullanılabilmektedir. Oral tedavide TMP-SMX, amoksisilin, nitrofurantoin ve oral sefalosporinler (sefadroksil, sefuroksim aksetil, sefaleksin, sefiksim) kullanılabilir. Parenteral tedaviyle 48-72 saatte ateşi gerileyen, kliniği ve oral alımı düzelen hastalarda oral tedaviye geçilebilir. Akut sistitte 5-7 gün, komplike olmayan İYE'de 7-10 gün, piyelonefrit ya da komplike İYE'de ise 10-14 gün tedavi verilmelidir. Ateş genellikle 24 saat içerisinde geriler ama bazen 48 saati bulabilir. Hasta 48 saat içerisinde kötüleşiyorsa renal apse, cerrahi girişim gerektirebilecek anatomik problem veya olası tıkanıklığın saptanması için üriner sistem USG'si çekilmelidir. Tedavinin 3. gününde kontrol idrar kültürü; klinik yanıt olmadığında veya üreyen patojen ampirik tedaviye orta-duyarlı veya dirençliyse gönderilmelidir. İYE tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotikler, tedavi yolu ve süreleri tablo-7,8 ve 9'da verilmiştir (11,66).

Tablo-7. İYE tedavisinde kullanılan oral antibiyotikler ve dozları

İlaç	Doz (mg/kg/gün)	Veriliş aralığı (saat)
Amoksisilin-klavulanat	20-40	8
Trimetoptrim-sulfametoksazol	6-12/30-60	12
Sefiksim	8	24
Sefpodoksim	10	12
Sefprozil	30	12
Sefaleksin	50-100	6
Sefuroksim aksetil	20-30	12

Tablo-8. İYE tedavisinde kullanılan parenteral antibiyotikler ve dozları

İlaç	Doz (mg/kg/gün)	Veriliş aralığı(saat)
Seftriakson	75	24
Sefotaksim	150	6-8
Seftazidim	100-150	8
Gentamisin	7.5	8
Tobramisin	5	8
Piperasilin	300	6-8

Bir çalışmada alt üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda beş gün boyunca tek doz seftriakson veya amikasin tedavisi de önerilmektedir (90). Uygunsuz süre ve dozlarda antibiyotik kullanımı ilaçlara karşı direnç gelişme riskini artırmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada üropatojenlerin özellikle ampisilin, amok-klav ve TMP-SMX'a karşı önemli oranlarda direnç kazandığı belirtilmiştir (91). Asemptomatik bakteriüride, altta yatan anatomik bir patoloji veya disfonksiyonel işeme problemleri yoksa tedavi önerilmemektedir. İdrar kültüründe *Candida* üreyen hastalarda flukonazol tedavisi başlanmalı, flukonazol dirençli veya ciddi enfeksiyonlarda ise amfoterisin-B kullanılmalıdır.

Tablo-9. Çeşitli kılavuzlara göre İYE'de tedavi yolu ve süreleri

	NICE	AAP	ISPN	CPS	EAU/ESPU
Parenteral yol	<3 ay bebekler, oral alımı azalmış ve genel durumu kötü hastalar 2-4 günde oral tedaviye geçilebilir.	Oral alımı azalmış, genel durumu kötü hastalar Klinik iyileşme sağlandığında oral tedaviye geçilebilir.	Oral alımı azalmış, genel durumu kötü hastalar 2-4 gün içerisinde oral tedaviye geçilebilir.	Oral alımı azalmış, genel durumu kötü hastalar	<2 ay, oral alımı azalmış ve genel durumu kötü hastalar
Oral yol	>3 ay ve diğer tüm hastalar	Diğer tüm hastalar	Diğer tüm hastalar	Diğer tüm hastalar (<3 ay yakın izlenmelidir.)	Diğer tüm hastalar
Tedavi süresi	Üst İYE 7-10 gün Alt İYE 3 gün	7-14 gün	7-14 gün	Üst İYE 7-14 gün Alt İYE: 2-4 gün	Üst İYE 7- 14 gün Alt İYE en az 3-5 gün

NICE: National Institute for Health and Care Excellence, AAP: American Academy of Pediatrics, ISPN: Italian Society for Pediatric Nephrology, CPS: Canadian Pediatric Society, EAU: European Association of Urology, ESPU: European Society for Pediatric Urology, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

2.9. Çoklu İlaç Direnci Mekanizmaları

Bakteriler antibiyotiklere karşı çok çeşitli direnç mekanizmaları geliştirebilmektedir. Tek bir mekanizma ile direnç gelişebileceği gibi, birden fazla mekanizma ile de direnç meydana gelebilmektedir. Direnç mekanizmaları genel olarak doğal direnç ve kazanılmış direnç olmak üzere ikiye ayrılır (92). Kazanılmış direnç mekanizmaları, günümüzde antimikrobiyal direncin en önemli kısmını oluşturmaktadır.

Doğal direnç; mikroorganizmaların tür ve yapısal özellikleri nedeniyle, ilacın hedefi olan yapıyı taşımamaları veya ilacın hedefine ulaşamaması sonucu ortaya çıkmaktadır. İlaç kullanımı ile ilişkili değildir. *Mikoplazmalar* gibi hücre duvarı olmayan patojenlerin penisilin gibi hücre duvar sentezi inhibitörlerine dirençli olması, vankomisinin dış membrandan geçememesi nedeniyle gram (-) bakterilerin vankomisine dirençli olmaları, gram (-) bakterilerde liposakkarit tabakanın bakteri membranının geçirgenliğinde azalmaya sebep olması ve dışa atım pompa aktivitesi doğal direnç mekanizması örneklerindendir (93,94).

Kazanılmış direnç; bir bakterinin herhangi bir antimikrobiyal ajana karşı normalde duyarlı iken çeşitli mekanizmalarla o ajana karşı direnç geliştirmesidir**.** Transformasyon, transpozisyon veya konjugasyon sonucu bakterinin kendi kromozomunda mutasyonlar meydana gelmektedir (93). Bakteriyofaj kaynaklı direnç aktarımı nadirken, plazmid aracılı direnç genlerinin aktarılması en sık kazanılmış direnç tipidir. İlaç kullanımına düşük dozlarda bile devam edilmesi direnç artışına sebep olmaktadır (93).

2.9.1. Beta-laktamazlar

Beta-laktam grubu antibiyotikler, dört taraflı beta-laktam halkası içeren yapıya sahiptirler. Üç farklı mekanizma ile beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmektedir: İlacın penisilin bağlayan hedef proteinlere bağlanma kabiliyetini değiştirerek bağlanmanın engellenmesi, ilacın dışarı atılımını sağlayan pompaların oluşumu, ilacın beta-laktamaz enzimleri ile hidrolize edilmesi (95,96). Beta-laktamazlar, beta–laktam halka yapısında özgün bir bölgeyi hidrolize ederek halka yapısının açılmasını ve böylelikle antibiyotiğin inaktifleşmesini sağlar (95). Gram (-) bakteriler, beta-laktam antibiyotiklere (örneğin, penisilinler ve sefalosporinler) karşı en sık beta-laktamaz enzimi üreterek direnç geliştirmektedir. Açık halkası olan ilaçlar, bakterilerdeki penisilin bağlayan proteinlere bağlanamaz.

Beta-laktamaz enzimi, ilk defa 1940'ta penisilin piyasaya sürülmeden önce bir *E.coli* suşunda saptanmıştır. Gram (-) bakterilerin çoğunda yapısal ve indüklenebilir kromozomal beta-laktamaz üretimi olur iken, plasmid aracılı beta-laktamazlar giderek

artmıştır. Gram (-) bakterilerde, ilk plazmid aracılı beta-laktamaz olan TEM-1 1965'te tanımlanmıştır. TEM-1, Yunanistan'da Temoniera adlı hastanın kan kültüründen izole edilen *E.coli*'de tanımlanmıştır. Diğer plasmid aracılı beta-laktamaz olan SHV-1, *K.pneumonia* ve *E.coli*'de bulunmuştur. SHV1; *E.coli*'de çoğunlukla plazmidde kodlanırken, *K.pneumoniae*'da genelde kromozomda kodlanmaktadır. TEM-1 ve SHV-1 oksiimino-sefalosporinlere (sefotaksim, seftazidim,seftriakson, sefepim) direnç gelişimine neden olurlar (97). 1980'lerden beri beta-laktamazlara karşı birçok yeni antibiyotik geliştirilmiş fakat kullanılmaya başlayan her yeni sınıf antibiyotikle yeni dirençli beta-laktamazlar ortaya çıkmıştır. Bu yeni sınıf antibiyotiklerden biri oksiimino-sefalosporinlerdir. Oksiimino-sefalosporinleri hidrolize eden enzimlerden ilki *Klebsiella ozaenae* suşunda bulunan plazmid aracılı SHV-2 enzimidir. Özellikle oksiimino-sefalosporinlere karşı dirençlerindeki artıştan dolayı bu enzimlere "GSBL" denilmiştir (98). GSBL'ler *Klebsiella* türleri ve *E.coli*'de daha sık saptanmaktadır. Günümüzde her iki bakteri türünde yüzden fazla farklı enzim tanımlanmıştır ve tek bir bakteride birden fazla GSBL üreten enzim saptanabilmektedir. Günümüzde her iki bakteri türünde yüzden fazla farklı enzim tanımlanmıştır ve tek bir bakteride birden fazla GSBL üreten enzim saptanabilmektedir. Günümüzde *P.mirabilis*, *Serratia*, *P.aeruginosa*, *Enterobacter*, *Acinetobacter, Morganella, Citrobacter, Salmonella* ve *Shigella flexneri*'de de GSBL'ler saptanmıştır (98).

2.9.2. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar

Aktif bölgelerinde serin vardır ve oksiimino-sefalosporinleri benzilpenisiline eşit veya %10 daha fazla hidrolize ederler. Beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olurlar. Beta-laktam antibiyotiklerden; sefuroksim, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi oksiimino-sefalosporinler, penisilinler ve aztreonam gibi monobaktam antibiyotikler GSBL üreten gram (-) bakteriler tarafından hidrolize edilebilmektedir. Fakat beta-laktam grubundan olan karbapenemler (meropenem, doripenem, imipenem, ertapenem) ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) GSBL'lere karşı dayanıklıdır. Ayrıca GSBL üreten mikroorganizmalar beta-laktam inhibitörlerine (klavulanat, sulbaktam, tazobaktam gibi) genellikle duyarlıdır (99). Günümüzde dünyada yüzlerce çeşit GSBL olup moleküler ve fonksiyonel olmak

üzere çeşitli sınıflara ayrılmışlardır. Fonksiyonel sınıflama fenotipik bir sınıflama olup Bush ve Jacoby tarafından substrat ve inhibitör profiline göre ayrım yapılmıştır. Ambler moleküler sınıflamasında ise beta-laktamazlar aminoasit dizilimi esas alınarak A, B, C ve D şeklinde 4 farklı sınıfa ayrılmaktadır. Sınıf A, C ve D'deki enzimler beta-laktam hidrolizi için serini kullanırken, sınıf B'de ise hidrolizasyon için çinkoyu kullanan metalloenzimler yer alır (100).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar ülkemizde ilk kez 1992'de bildirilmiştir GSBL'lerin global prevalansı son yapılan çalışmalarda yaklaşık %25 olup Akdeniz ülkelerinde daha yaygın olduğu saptanmıştır (101). Türkiye'nin Avrupa ülkeleri içerisinde GSBL prevalansına sahip en yüksek ilk üç ülke arasında olduğu bildirilmiştir (102).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalara bağlı gelişen toplum kaynaklı ve nozokomiyal enfeksiyonlarda; uzun süreli hastane veya yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, eşlik eden ek hastalık varlığı, yakın zamanda cerrahi operasyon öyküsü, invaziv girişimlerin (üriner kateter, endotrakeal entübasyon tüpü, santral venöz ya da arteriyel kateter) kalış süresinin uzaması, hemodiyaliz, nazogastrik tüp, gastrostomi veya jejunostomi varlığı, total parenteral beslenme, malnütrisyon, uzun süreli antibiyotik kullanımı, diyabetes mellitus, tekrarlayan İYE, eşlik eden renal patoloji varlığı, immünsupresif ajan kullanımı, düşük doğum ağırlığı ve bakımevinde kalma risk faktörlerindendir (103–107).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalara karşı enfeksiyon kontrolünde özellikle hastadan hastaya bulaşın önlenmesi hedeflenmeli; buna yönelik cansız çevredeki kolonizasyon önlenmeli, sağlık personelinin el hijyenine dikkat edilmeli ve medikal aletlerle bulaşın engellenmesi sağlanmalıdır (106,108,109). Hastanede kullanılan antibiyotiklerin seçimi özellikle enfeksiyon kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Özellikle 3.kuşak sefalosporinlerin kullanımının azaltılmasıyla GSBL prevalansı azalmaktadır. GSBL pozitif patojenlere bağlı gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı daha yüksektir. Uygunsuz antibiyotik tedavisi, tedavi başarısızlığına ve mortalitede artışa neden olur. GSBL pozitif patojenlerle gelişen enfeksiyonlarda antibiyotik seçenekleri sınırlıdır. Bu bakteriler in-vitro olarak sefalosporinlere duyarlı gözükseler de sefamisinler

dışında sefalosporinlerle tedavi sonuçları kötüdür. GSBL üreten bakteriler ayrıca florokinolon veya aminoglikozid gibi diğer antibiyotiklere de yüksek oranda direnç gösterir (97). Piperasilin-tazobaktam ve sefepim GSBL üreten *K.pneumoniae* suşlarına yeterli derecede etkili değildir fakat *E.coli* suşlarında etkinlik gösterebilmektedirler.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilere bağlı gelişen ciddi enfeksiyonlarda etkinliği kanıtlanmış tek antibiyotik grubu karbapenemlerdir (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem) (103,110). Çocukluk çağında imipenem ve meropenem sıklıkla kullanılsa da son zamanlarda özellikle İYE'de ertapenem kullanımı artmaktadır. Toplum kökenli GSBL pozitif İYE tedavisinde amok-klav düşünülmelidir (106). Sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) GSBL enzimleri ile hidrolize olmazlar fakat GSBL üreten patojenler bu antibiyotiklere karşı porin kaybı ve eşlik eden AmpC beta-laktamaz (AmpC) üretimine bağlı direnç geliştirebilir. GSBL pozitif enfeksiyonların tedavisinde nitrofurantoin, tigesiklin, polimiksin ve fosfomisin diğer seçeneklerdendir. Fosfomisin ve nitrofurantoin GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ye karşı yaşamı tehdit etmeyen enfeksiyonlarda etkili olabilir. Nitrofurantoin, serum seviyesinin ve parankimal penetrasyonun düşük olması sebebiyle sistitte tercih edilebilir. Yarı sentetik bir ajan olan tigesiklin gram (-) patojenlere karşı en yeni ilaçlardan biridir fakat sınırlı renal atılımı olması, İYE'de rolünün şüpheli olması ve dişlerde kalıcı renk değişikliği yapması nedeni ile 8 yaşından küçük çocuklarda önerilmemektedir (111). Ayrıca sefalosporinlerle beta-laktamaz inhibitörlerinin kombinasyonunda da tedavi etkinliği artmaktadır (106).

2.9.3. AmpC beta-laktamazlar

Ambler moleküler sınıflandırmasında sınıf C, Bush-Jacoby fonksiyonel gruplandırmasında Grup-1 beta-laktamazlar AmpC olarak isimlendirilirler. AmpC beta-laktamazlar iki tipte görülmektedir; birincisi türe özgü kromozomal olarak kodlanan enzimler, ikincisi ise plazmidlerle taşınabilen ve transfer edilebilen enzimlerdir. Kromozomal tip AmpC beta-laktamazlar indüklenebilirler bu nedenle

indüklenebilir beta-laktamazlar olarak da isimlendirilebilirler. *P.aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Enterobacter* türleri, *E.coli, Citrobacter* türleri, *Morganella morganii, Serratia marcescens, Shigella* türleri ve *Yersinia enterocolitica* kromozomal AmpC tipi indüklenebilir beta-laktamaz sentezleyen bakterilerdendir. AmpC'ler 1.-3. kuşak sefalosporinleri, penisilinleri ve sıkça aztreonamı hidrolize ederler. GSBL'lere kıyasla sefamisinleri genellikle hidrolize ederler ve in vitro olarak beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe edilmezler (112).

2.9.4. Karbapenemazlar

Karbapenemlerin hidrolizine ve karbapenem minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinde yükselmeye neden olurlar**.** Bush-Jacoby sınıflamasında Grup 3, Ambler sınıflandırmasında sınıf B'deki karbapenemazlar aktif bölgelerinde çinko taşırlar ve klavulanat dirençlidirler. Bu gruptaki enzimler metallo-beta-laktamazlar olarak da bilinmektedir. Ambler sınıflandırmasına göre sınıf A ve D, Bush-Jacoby gruplandırmasına göre Grup 1'deki karbapenemazlar ise serin taşırlar ve klavulanat duyarlılıkları değişkendir (100).

Karbapenemaz üretimi en sık *K.pneumoniae*'da görülmekle birlikte tüm enterik bakterilerde saptanabilir. İlk karbapenemaz üretimi *K.pneumoniae*'da saptanmış ve "KPC" olarak isimlendirilmiştir. KPC'de tüm karbapenemlere ve sefalosporinlere direnç vardır. Beta-laktamaz inhibitörleri olan klavulanat ve tazobaktam ile kısmi inhibisyon olsa da tam bir inhibisyon mümkün değildir. Fakat son yıllarda üretilen ve yeni bir beta-laktamaz inhibitörü olan avibaktam; GSBL, Amp-C beta-laktamazlar ve karbapenemazlar için tedavide umut vaad etmektedir.

2.10. Profilaksi

NICE rehberi İYE'de profilaktik antibiyotik kullanımını rutin olarak önermemektedir (14). Fakat yenidoğanlar ve süt çocukları ilk İYE'den sonra üriner sistemin anatomik bozuklukları açısından değerlendirmeli ve değerlendirme tamamlanana kadar, tedavide verilenden farklı bir antimikrobiyal ajan ile profilaksiye devam edilmelidir

(65). Üç-altı ayın altındaki tekrarlayan İYE öyküsü olan, VUR'u olan, parsiyel tıkanıklığı olan çocuklara, immünsupresif tedavi alan ya da immün yetmezliği olan çocuklara, altta yatan anomali olmamasına rağmen tekrarlayan İYE geçiren çocuklara antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır (65).

Profilakside kullanılacak ilaçlar düşük serum düzeyi ile yüksek idrar konsantrasyonu oluşturmalıdır. Ayrıca fekal flora üzerine minimal etkili, iyi tolere edilebilir, ucuz ve kolay ulaşılabilir olmalıdırlar. Profilaktik antibiyotiklerin ne kadar süreyle verileceği tartışmalı olmakla beraber genel olarak VUR'u olan hastalarda 1–2 yıl ya da VUR kaybolana kadar, 1 yıl enfeksiyonsuz dönem geçirene kadar, anatomik anomalisi olmayan fakat tekrarlayan İYE öyküsü olanlarda ise 3–6 ay proflaktik antibiyotik tedavisine devam edilmelidir (22). İki yaşından küçük çocuklarda proflaktik antibiyotik tedavisi en az 6 ay süreyle verilmelidir.

İdrar yolu enfeksiyonunda, profilaktik olarak nitrofurantoin 1-2 mg/kg/gün, TMP-SMX 1-2 mg/kg/gün, amoksisilin 10 mg/kg/gün, sefiksim 1-2 mg/kg/gün veya sefuroksim 5 mg/kg/gün olarak geceleri günde tek doz olarak verilebilir.

İdrar yolu enfeksiyonu tedavisindeki amaçlardan biri İYE'nin tekrarlamasının önlenmesidir. İYE'den korunmak için hastalara idrarın bekletilmemesi, sık aralıklara tuvalete gidilmesi, gün içerisinde alınan sıvı miktarının arttırılması, kızlarda genital bölge temizliğinin önden arkaya doğru yapılması, dar ve sıkı kıyafetlerden kaçınılması, kabızlığın önlenmesi, varsa kıl kurdu tedavisi başlanması, iç çamaşırında pamuklu kumaşlar tercih edilmesi, köpük banyolarından ve kimyasal irritanlardan kaçınılması önerilmelidir (14).

2.11. İYE'de Komplikasyonlar ve Prognoz

Çocuklarda İYE, farklı klinik tablolar ile karşımıza gelebilmekte ve çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Ateşin uzadığı veya tedavi başarısızlığı olan vakalarda dirençli mikroorganizma varlığı, konjenital üriner anomaliler veya üriner sistem tıkanıklığı akılda tutulmalı ve bu vakalarda değerlendirme için en erken süreçte üriner USG çekilmelidir.

Renal/perirenal/retroperitoneal abse varlığı, piyonefroz, amfizematöz piyelonefrit/sistit ve ksantogranülomatöz piyelonefrit gibi ciddi piyelonefrit bulguları geliştiğinde mutlaka pediyatrik üroloji görüşü alınmalıdır (68,113).

İdrar yolu enfeksiyonunun en önemli uzun dönem komplikasyonu renal skar oluşumudur. Tekrarlayan İYE, VUR, tıkanıklıklar, non-*E.coli* kaynaklı İYE, tedavide gecikme, yenidoğan ve bebeklik döneminde geçirilen enfeksiyonlar kalıcı renal hasar açısından risk faktörleridir (68,114). Renal hasar gelişen hastalarda skarın derecesi ile ilişkili olarak proteinüri ve KBH gelişebilir. Çocukluk döneminde geçirilen İYE'ye ikincil renal parankimal skar ile takibinde gelişen hipertansiyon arasında ilişki olduğu ve erişkin dönemde hipertansiyon insidansının %7-17 olduğu saptanmıştır (115,116). Atrial natriüretik peptid ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin mekanizmada yer aldığı düşünülmekle birlikte patogenezi tam açıklanamamıştır (12). Tekrarlayan İYE'ye ikincil, skar varlığında gelişen, proteinüri, hipertansiyon ve KBH ''reflü nefropatisi'' olarak adlandırılır.

Özetle; İYE çocukluk döneminde en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Tedavide gecikme veya uygunsuz tedavi sonucu akut morbidite ve KBH gelişebilir. Hastayı değerlendirirken erken tanı konulması, uygun dozda ve yeterli süreyle antibiyotik tedavisi verilmesi, altta yatan anatomik anormalliklerin saptanması ve böbrek fonksiyonlarının korunması hedef alınmalıdır. Renal skar gelişen hastalar, uzun dönemde, proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği açısından takip edilmelidir (117).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Onay numarası: 09.2022.427). Çalışmamızda 01.01.2015-31.12.2023 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk nefroloji polikliniğine başvuran, 0-18 yaş arasındaki İYE tanısı almış hastaların; demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme sonuçları hastane veri tabanından ve hastaların takip dosyalarından retrospektif olarak incelendi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 0-18 yaş arası çocuklar
- İYE semptomu olan ve idrar kültüründe anlamlı miktarda (orta akım idrar yönteminde $\geq 10^5$ cfu/ml, mesane kateterizasyonunda $\geq 10^4$ cfu/ml) üremesi olan hastalar

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- İdrar kültürü steril veya kontaminasyon olan hastalar
- İdrar kültürü hastanemizde yapılmayan hastalar
- İdrar kültüründe antibiyotik dirençleri çalışılmayan hastalar
- Asemptomatik bakteriüri kabul edilen hastalar
- Semptom olmadan görüntüleme ya da cerrahi girişim öncesi idrar kültüründe üreme saptanan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı (ay olarak), cinsiyeti, eşlik eden sistemik hastalıkları, üriner sistem anomalileri, başvuru şikayetleri, başvurudan 15 gün önce antibiyotik kullanımı ve hastane yatışı öyküleri, yenidoğan döneminde İYE öyküsü varlığı, İYE atağı sırasında hastaların profilaksi durumu ve profilakside kullanılan ajanların türü retrospektif olarak incelendi. Hastalar başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkiklerine göre sistit veya piyelonefrit olarak değerlendirildi. Ateşe eşlik eden yan ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi sistemik bulgu varlığı ya da ateşe eşlik eden C-reaktif protein pozitifliği, lökositoz ile birlikte ek klinik bulgu varlığı piyelonefrit olarak kabul edildi. Tek başına ateş varlığı

piyelonefrit tanısı açısından yeterli kabul edilmedi. Geçirilen enfeksiyonun ilk atak mı tekrarlayan İYE mi olduğu kaydedildi. İkiden fazla piyelonefrit veya 1 defa piyelonefrit ve >1 sistit veya >3 defa sistit geçiren hastalar tekrarlayan İYE olarak değerlendirildi. Çalışma tarihleri içerisinde aynı hastanın tekrarlayan İYE ataklarında farklı mikroorganizmalar ürediyse veya aynı mikroorganizmaya ait farklı antimikrobiyal duyarlılıkları varsa bu hastalar da çalışmaya dahil edildi.

İdrar tetkiki mikroskobik incelemesinde 3000 rpm hızında 5 dakika süreyle santrifüj edilmiş idrarda x40 büyütmede her mikroskop sahasında 5 veya daha fazla lökosit görülmesi piyüri, 5 veya daha fazla eritrosit görülmesi mikroskobik hematüri kabul edildi. İdrarda gözle görülür kan varlığı makroskobik hematüri olarak değerlendirildi. Ayrıca enzimatik testlerden nitrit pozitifliği çalışmaya dahil edildi.

İdrar kültürü alınırken tuvalet eğitimi olan çocuklarda orta akım idrar yöntemi, tuvalet eğitimi olmayan veya temiz aralıklı kateterizasyon yapılan çocuklarda ise mesane kateterizasyonu ile örnekler alındı. Orta akım idrar yönteminde $\geq 10^5$ cfu/ml, mesane kateterizasyonunda $\geq 10^4$ cfu/ml koloni üreme olması anlamlı kabul edildi. Semptomu olan hastalardan idrar kültüründe maksimum iki tür mikroorganizma üremesi olanlar çalışmaya dahil edildi. Üç veya daha fazla türde mikroorganizma üremesi kontaminasyon olarak kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı. Kültürde üreyen mikroorganizmaların türü, gram (+) ya da gram (-) olma durumu, çoklu ilaç direnci (GSBL, AmpC veya karbapenemaz üretimi) durumu ve antibiyogram sonuçları incelendi. İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları VITEK (Biomerieux, Fransa) otomatik tanımlama tekniği ile test edildi. Antibiyogram sonuçlarına göre antibiyotikler duyarlı ve dirençli olarak iki gruba ayrıldı. Antibiyotik duyarlılıklarında orta duyarlılık durumu dirençli kategorisine alındı. Kültüre gönderilen mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara karşı direnç paternleri (amikasin, amok-klav, ampisilin, ertapenem, gentamisin, imipenem, meropenem, nitrofurantoin, piperasilin-tazobaktam, sefepim, sefiksim, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, sefuroksim aksetil, siprofloksasin, TMP-SMX) belirtildi.

Görüntüleme yöntemlerinden üriner sistem USG, VCUG ve DMSA sintigrafisi sonuçları değerlendirildi. Ultrasonografide böbrek boyutları (hipodisplazi, atrofi, agenezi), ekojenite artışı, hidronefroz/hidroüreteronefroz/üreterosel varlığı, parankim

kalınlıkları, mesane bulguları (mesane duvar kalınlığı artışı, lümen içi ekojenite, trabekülasyon, divertikül, mesanede urakus kisti), ürolitiyazis/nefrokalsinozis varlığı, extrarenal pelvis, parankimde çentiklenme/ondülasyon, kistler, ektopik böbrek, at nalı böbrek, çift toplayıcı sistem ve diğer patolojik USG bulguları değerlendirildi. VUR tanısı VCUG ile konuldu ve VUR'u I'den V'e kadar derecelendiren uluslararası reflü çalışma komitesinin derecelendirme sistemine göre sınıflandırıldı. Reflü derecesi eğer iki taraflı ise yüksek dereceli tarafa göre değerlendirildi. Renal parankimal skar tanısı DMSA sintigrafisi ile konuldu. İlk DMSA sintigrafisi incelemesinde tespit edilen renal kortikal defektin, takip eden DMSA sintigrafisi incelemesinde de devam etmesi durumunda böbrekte skar varlığı tanısı konuldu. DMSA sintigrafisi taramasıyla ortaya çıkan böbrek lezyonları normal, tek/çift taraflı enfeksiyona ikincil edinsel skar (böbrek kontüründe düzensizlik, çentiklenme veya kortikal defekt) ve tek/çift taraflı konjenital skar (şekli düzgün olmasına rağmen böbrek boyutlarında küçülme olması ya da böbreğin görüntülenememesi veya böbrek boyutları normalken böbrek fonksiyonları arasında %10'dan fazla fark olması) olarak sınıflandırıldı.

Hastalar KBH gelişimi açısından son kontrole geldiklerinde proteinüri varlığı (dipstick yöntem ile 1 (+) ve üstü, spot idrarda protein/kreatinin oranı >0.2 veya 24 saatlik idrarda protein atılımı >4 mg/m^2/saat), hipertansiyon (yaş, cinsiyet ve boya göre evre 1 ve evre 2 hipertansiyon varlığı) ve glomerüler filtrasyon hızının (GFH) <90 ml/dk/1.73 m^2 olması açısından değerlendirildi.

3.1.İstatiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen verilerin analizinde IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 22.0 programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerler ve 25.-75.persentil değerleri olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlarda istatistik anlamlılık sınırı p <0,05 olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya 01.01.2015-31.12.2023 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk nefroloji polikliniğine başvuran, 0-18 yaş arası, İYE tanısı almış 520 hasta alındı. Beş yüz yirmi hastada toplam 692 İYE atağı ve 713 mikroorganizma üremesi çalışmaya dahil edildi. Yirmi bir İYE atağında idrar kültüründe ikili üreme saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 520 hastanın %72.3'ü (n=376) kız ve %27.7'si (n=144) erkek idi. Hastaların başvuru ortanca yaşı 72 ay (25.persentil=19 ay ve 75.persentil=115 ay) idi. Ortalama başvuru yaşı 73.6 ± 55.9 ay olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları minimum 1 ay ve maksimum 213 ay arasındaydı. Hastaların %7.3'ünde (n=38) yenidoğan döneminde geçirilmiş İYE öyküsü mevcuttu.

Tablo-10'da hastaların eşlik eden sistemik hastalıkları özetlenmiştir. En sık eşlik eden komorbidite spina bifida (%19.2) idi. Hastaların %6.4'ünde (n=33) diğer nörolojik hastalıklar saptandı. On bir hastada epilepsi, 6 hastada serebral palsi mevcuttu. Serebral palsi hastalarının hepsinde epilepsi de vardı. Beş hastada spinal kord hastalığı mevcuttu; bunların 3'ünde tethered kord, 1'inde syringomiyeli ve 1'inde travmatik spinal kord hasarı mevcuttu. Bir hastada polinöropati ve epilepsi birlikte görülmekteydi. Hastaların %2.7'sinde (n=14) genetik testlerle kanıtlanmış sendromik hastalıklar vardı. On hastada omfalosel, 2 hastada anal atrezi mevcuttu. Bir hastada omfolesel ile anal atrezi birlikteliği vardı. Hastaların %1.7'sinde (n=9) endokrinolojik, %1.5'inde (n=8) romatolojik, %1.4'ünde (n=7) metabolik, %1.2'sinde (n=6) kardiyak hastalık ve %1'inde (n=5) malignite eşlik etmekteydi. Juvenil poliarteritis nodosa hastasında ailevi Akdeniz ateşi de eşlik etmekteydi. Bir hastada (%0.2) hipogamaglobulinemi mevcuttu.

Tablo-10. Hastaların eşlik eden sistemik hastalıkları

Sistemik hastalık		Sayı	Toplam(n)=520 n (%)
Spina bifida		100	100 (%19.2)
Diğer nörolojik sebepler	Epilepsi Serebral palsi Spinal kord hastalığı* Hidrosefali Nöromotor gerilik Polinöropati Ensefalosel Dandy-Walker malformasyonu Spinal muskuler atrofi İntrakraniyal anevrizma	11 6 5 3 3 1 1 1 1 1	33 (%6.4)
Genetik hastalıklar	Turner sendromu Down sendromu Bardet Biedl sendromu Shaaf Yang sendromu Donohue sendromu Nijmegan sendromu Rubinstein Taybi sendromu Rett sendromu Phelan Mcdermid sendromu Williams sendromu Prune Belly sendromu	2 2 2 1 1 1 1 1 1 1 1	14 (%2.7)
Omfalosel-anal atrezi grubu	Anal atrezi Omfalosel	10 2	12 (%2.3)
Endokrinolojik hastalıklar	Diabetes mellitus Hipotiroidi Konjenital adrenal hiperplazi Puberte prekoks Osteoporoz	3 3 1 1 1	9 (%1.7)
Romatolojik hastalıklar	Ailevi Akdeniz ateşi Henoch Schonlein purpurası Juvenil romatoid artrit Juvenil poliarteritis nodosa	5 1 1 1	8 (%1.5)
Metabolik hastalıklar	Nörometabolik hastalık Mitokondriyal miyopati Propiyonik asidemi Biyotinidiaz eksikliği Pompe hastalığı Metilmalonik asidemi	2 1 1 1 1 1	7 (%1.4)
Kardiyak hastalıklar	Fallot tetralojisi Atriyal septal defekt + patent duktus arteriyozus birlikteliği Aort darlığı Aort darlığı + pulmoner stenoz birlikteliği Supraventriküler taşikardi	2 1 1 1 1	6 (%1.2)
Maligniteler	Burkitt lenfoma Nöroblastom Ganglionöroblastom Sakral teratom Ganglionörom	1 1 1 1 1	5 (%1)
Hipogamaglobulinemi		1	1 (%0.2)

*Spinal kord hastalığı olanların 3'ünde tethered kord, 1'inde syringomiyeli ve 1'inde travmatik spinal kord hasarı vardı.

Tablo-11. Hastaların eşlik eden üriner sistem sorunları

Başlık	Alt başlık	Sayı(n)=520 n (%)
Ürogenital Anomaliler	VUR	160 (%30.8)
	Nörojenik mesane	125 (%24)
	İşeme disfonksiyonu	68 (%13.1)
	Ürolitiyazis	45 (%8.7)
	Atrofik-hipodisplastik böbrek	38 (%7.3)
	PUV	14 (%2.7)
	Megaüreter	14 (%2.7)
	Çift toplayıcı sistem	12 (%2.3)
	UPD	11 (%2.1)
	Mesane divertikülü	11 (%2.1)
	Renal agenezi	10 (%1.9)
	Mesane ekstrofisi	9 (%1.7)
	Ektopik böbrek	9 (%1.7)
	At nalı böbrek	8 (%1.5)
	Hipospadias/epispadias	6 (%1.2)
	Üreterosel	5 (%1)
	Ekstrarenal pelvis	3 (%0.6)
	Üreterovezikal bileşke darlığı	1 (%0.2)
	İnmemiş testis	1 (%0.2)
	Üretral darlık	1 (%0.2)
Glomerüler hastalıklar	Hemolitik üremik sendrom	8 (%1.5)
	Fokal segmental glomerüloskleroz	5 (%1)
	Alport sendromu	3 (%0.6)
	İdiyopatik nefrotik sendrom	2 (%0.4)
	Henoch Schonlein purpurası nefriti	1 (%0.2)
	Sistinozis	1 (%0.2)
Tübülokistik hastalıklar	Basit böbrek kisti	7 (%1.4)
	Multikistik displastik böbrek	5 (%1)
	Renal tübüler asidoz	2 (%0.4)
	Nefrojen diabetes insipitus	1 (%0.2)
	Bartter sendromu	1 (%0.2)
	ORPKBH	1 (%0.2)
	İzole renal glukozüri	1 (%0.2)
	Nefronofitizis	1 (%0.2)
	Renal anjiyomiyolipom	1 (%0.2)

VUR: Vezikoüreteral reflü, PUV: Posterior üretral valv, UPD: Üreteropelvik bileşke darlığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Tablo-11'de hastaların eşlik eden üriner sistem sorunları özetlenmiştir. Beş yüz yirmi hastanın %18.1'inde (n=94) eşlik eden üriner sistem anomalisi yoktu. Diğer 426 hastada eşlik eden 586 üriner sistem anomalisi saptandı. Hastaların üriner sistem anomalileri; ürogenital anomaliler, glomerüler hastalıklar ve tübülokistik hastalıklar olmak üzere üç başlığa ayrılarak incelendi. En sık ürogenital anomaliler sırasıyla VUR (%30.8), nörojenik mesane (%24) ve işeme disfonksiyonu (%13.1) idi. Kırk

beş hasta ürolitiyazis ve 38 hasta atrofik-hipodisplastik böbrek nedeniyle takipliydi. USG veya VCUG ile toplam 12 hastada çift toplayıcı sistem saptandı. Mesane divertikülü olan 11 hastanın 5'inde spina bifida mevcuttu, 6 hastada izole mesane divertikülü vardı. DMSA sintigrafisi veya USG ile saptanmış 9 ektopik böbrek ve 8 at nalı böbrek hastası mevcuttu.

Tablo-12. İdrar yolu enfeksiyonu olan hastaların klinik özellikleri

Bulgu	**Sayı(n)= 692**	**Yüzde (%)**
Sistit	571	82.5
Piyelonefrit	121	17.5
İlk atak	125	18.1
Tekrarlayan İYE	567	81.9
Başvuru anından 15 gün önce antibiyotik kullanım öyküsü	96	13.9
Başvuru anından 15 gün önce hastane yatış öyküsü	33	4.8
Başvuru semptomları		
Ateş	243	35.1
İdrarda kötü koku	232	33.5
Karın ağrısı	130	18.8
İdrar yaparken yanma	130	18.8
Bulantı-kusma	120	17.3
İdrarda bulanıklık	81	11.7
Huzursuzluk	48	6.9
Beslenmede azalma	39	5.6
Yan ağrısı	32	4.6
Sık idrara çıkma	27	3.9
İdrar çıkışında azalma	9	1.3
Kesik kesik işeme	7	1
Profilaksi durumu		
Profilaksi almıyor	384	55.5
Nitrofurantoin	184	26.6
Trimetoprim-sulfametoksazol	96	13.9
Amoksisilin	21	3
Sefiksim	2	0.3
Trimetoprim-sulfametoksazol+ nitrofurantoin	5	0.7

İdrar yolu enfeksiyonu olan hastaların klinik özellikleri tablo-12'de verilmiştir. Beş yüz yirmi hastada saptanan 692 İYE atağının %82.5'i sistit ve %17.5'i piyelonefrit olup atakların %81.9'u tekrarlayan İYE idi. En sık rastlanan başvuru semptomları sıklık sırasına göre ateş (%35.1), idrarda kötü koku (%33.5), karın ağrısı (%18.8) ve idrar yaparken yanma (%18.8) idi.

Tam idrar analizinde 692 İYE atağının %79.5'inde piyüri, %57.8'inde hematüri ve %48.3'ünde nitrit pozitifliği saptandı. Tam idrar analizi bulguları tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo-13. Tam idrar analizi bulguları

Bulgu	Sayı(n)= 692	Yüzde (%)
Piyüri varlığı	550	79.5
Hematüri varlığı	400	57.8
Mikroskopik hematüri	395	57.1
Makroskopik hematüri	5	0.7
Nitrit pozitifliği	334	48.3

Altı yüz doksan iki İYE atağının 21'inde idrar kültüründe ikili üreme olması nedeniyle toplam 713 mikroorganizma üremesi saptandı. Bunların %92.3'ü gram (-) bakteri, %7.4'ü gram (+) bakteri ve %0.3'ü mantar idi. En sık görülen gram (-) etkenler sırasıyla *E.coli* (%61.9), *K.pneumoniae* (%17.7), *P.mirabilis* (%4.5) ve en sık görülen gram (+) etken *Enterococcus faecalis (E.faecalis)* (%6.6) olarak saptandı. Tablo-14'te idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı gösterilmiştir.

İdrar kültüründe üreyen patojenlerin antibiyotik direnç oranları tablo-15'te verilmiştir. Tüm kohortta sık kullanılan antibiyotiklerden ampisilin direnci %77.2, amok-klav direnci %57.5 saptandı. Sıklıkla kullanılan bir diğer grup olan sefalosporinlerden sefiksim direnci %43.2, sefuroksim direnci %66.7, sefuroksim aksetil direnci %51.7, seftriakson direnci %40.4 ve sefepim direnci %7.5 saptandı. Sistit tedavisinde ve profilakside sıkça kullanılan TMP-SMX direnç oranı %51, profilakside altın standart olan nitrofurantoin direnç oranı %23.2 idi.

Tablo-14. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı

	Sayı (n) =713	**Yüzde (%)**
Gram (-) bakteriler	**658**	**92.3**
Escherichia coli	441	61.9
Klebsiella pneumoniae	126	17.7
Proteus mirabilis	32	4.5
Pseudomonas aeruginosa	29	4.1
Klebsiella oxytoca	10	1.4
Morgenella morganii	7	1.0
Enterobacter cloacae complex	6	0.8
Citrobacter freundii	2	0.3
Serratia marcescens	2	0.3
Acinetobacter pittii	1	0.1
Proteus penneri	1	0.1
Salmonella enterica	1	0.1
Gram (+) bakteriler	**53**	**7.4**
Enterococcus faecalis	47	6.6
Metisilin hassas Staphylococcus aureus	4	0.6
Metisilin dirençli Staphylcoccus epidermidis	1	0.1
Metisilin hassas Staphylcoccus simulans	1	0.1
Mantar	**2**	**0,3**
Candida albicans	2	0.3

Genellikle tedavide tek seçenek olarak kullanılmayan, kombine tedavilerde yeri olan aminoglikozidlerden amikasin direnç oranı %17, gentamisin direnç oranı %21.8 saptandı. En düşük direnç oranına sahip antibiyotikler ise %1.5 ile meropenem, %1.7 ile ertapenem ve %5.3 ile imipenemdi. Tüm kohorta genel olarak baktığımızda antibiyotik direnç oranlarının çok yüksek olduğu görüldü. TMP-SMX direnç oranı tüm patojenlerde benzerdi. Nitrofurantoin direnç oranı *E.coli'*de %7.6 iken *K.pneumoniae* ve *P.mirabilis*'te belirgin şekilde daha yüksek idi (sırasıyla %58.3, %93.3). *E.faecalis*'in beklenildiği üzere ampisilin ve amok-klav direnç oranları gram (-) patojenlerden daha düşüktü (sırasıyla %19.2, %0). *P.mirabilis*'in genel olarak beta-laktam antibiyotiklere (ampisilin, amok-klav, sefalosporinler) karşı direnç

oranları daha düşüktü (Tablo-15). *K.pneumoniae* ve *E.coli'*nin antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldığında özellikle sefalosporinlere karşı *K.pneumoniae* daha yüksek direnç oranlarına sahipti (Tablo-15).

Tablo-15. İdrar kültüründe üreyen bakterilerin antibiyotik direnç oranları

	***Escherichia coli* (%)**	***Klebsiella pneumoniae* (%)**	***Enterococcus faecalis* (%)**	***Proteus mirabilis* (%)**	**Toplam (%)**
Amikasin	19.6	15	-	6.3	17
Amoksisilin-klavulanat	61.2	48.3	0	31.6	57.5
Ampisilin	77.5	99.2	19.2	56.7	77.2
Ertapenem	0.7	6.4	-	0	1.7
Gentamisin	19.7	26.2	-	35.7	21.8
İmipenem	0.2	4.8	-	31.3	5.3
Meropenem	0	4	-	0	1.5
Nitrofurantoin	7.6	58.3	14.3	93.3	23.2
Piperasilin-tazobaktam	17.9	49.2	-	3.1	24.6
Sefepim	6.6	5.6	-	3.1	7.5
Sefiksim	46	52.4	-	6.3	43.2
Seftazidim	46.3	57.1	-	6.3	45.4
Seftriakson	42.4	54	-	9.4	40.4
Sefuroksim	69.4	81	-	43.8	66.7
Sefuroksim aksetil	52.6	70.6	-	15.6	51.7
Siprofloksasin	31.2	48.4	14.9	34.4	33.9
Trimetoprim-sulfametaksazol	51.5	54.4	-	51.6	51

Tablo-16'da idrar kültüründe üreyen gram (-) bakterilerde çoklu ilaç direnci (GSBL, AmpC ve karbapenemaz üretimi) varlığı ve tablo-17'de çoklu ilaç direncine sahip bakterilerin türleri belirtilmiştir.

Tablo-16. İdrar kültüründe üreyen gram (-) bakterilerin çoklu ilaç direnç durumu

	Sayı (n)=658	**Yüzde (%)**
Yok	361	54.9
Var	297*	45.1*
GSBL	242	36.6
AmpC	46	7
Karbapenemaz	12	1.8

*3 bakteride (2 *Klebsiella pneumoniae* ve 1 *Morgenella morganii)* hem GSBL hem de karbapenemaz üretimi mevcuttu.

Tablo-17. Çoklu ilaç direncine sahip gram (-) bakterilerin türleri

	Bakteri türü	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
GSBL (n=242)	*Escherichia coli*	179	74
	Klebsiella pneumoniae	60	24.8
	Proteus mirabilis	1	0.4
	Klebsiella oxytoca	1	0.4
	Morgenella morganii	1	0.4
AmpC (n=46)	*Pseudomonas aeruginosa*	21	45.6
	Escherichia coli	13	28.2
	Enterobacter cloacae complex	5	10.9
	Morgenella morganii	4	8.7
	Klebsiella pneumoniae	1	2.2
	Citrobacter freundii	1	2.2
	Serratia marcescens	1	2.2
Karbapenemaz (n=12)	*Klebsiella pneumoniae*	9	75
	Escherichia coli	2	16.7
	Morgenella morganii	1	8.3

Çoklu ilaç direncine sahip (GSBL, AmpC, karbapenemaz üreten bakteriler) 297 gram (-) bakteri saptandı. Üç bakteride (2 *K.pneumoniae* ve 1 *Morgenella morganii)* hem GSBL hem de karbapenemaz üretimi mevcuttu. Çoklu ilaç direncine sahip gram (-) bakterilerin antibiyotik direnç oranları tablo-18'de verilmiştir. Direnç oranları

genel olarak değerlendirildiğinde beklenildiği gibi çok yüksek saptanmıştır. TMP-SMX direnci %68.4 olmasına karşın sefalosporin grubundan daha düşüktü. Nitrofurantoin direnci %22.6 saptanmış olup tüm patojenlere karşı olan direnç oranına benzerdir (%22,6, %23.2). Siprofloksasine karşı hastaların yaklaşık yarısında, amikasine ¼'ünde direnç saptanmış olup piperasilin-tazobaktama karşı direnç %38'dir. Direnç oranı en düşük grup karbapenem grubu idi (Tablo-18).

Tablo-18. Çoklu ilaç direncine sahip gram (-) bakterilerin (GSBL, AmpC, karbapenemaz üreten bakteriler) antibiyotik direnç oranları

	Yüzde (%)
Amikasin	24.7
Amoksisilin-klavulanat	71.3
Ampisilin	99.6
Ertapenem	3.7
Gentamisin	33.1
İmipenem	6.4
Meropenem	3
Nitrofurantoin	22.6
Piperasilin-tazobaktam	38
Sefepim	14.8
Sefiksim	83.2
Seftazidim	87.5
Seftriakson	81.5
Sefuroksim	90.6
Sefuroksim aksetil	91.2
Siprofloksasin	51.9
Trimetoprim-sulfametaksazol	68.4

İlk İYE atağı olan 125 hasta mevcuttu. Bu hastalarda toplam 129 mikroorganizma üremesi saptandı. Dört İYE atağında ikili üreme mevcuttu. Üreyen mikroorganizmaların 128'i bakteri ve 1'i mantardı. İlk İYE ataklarının %44.8'i piyelonefrit, %55.2'si sistit şeklindeydi. İlk İYE ataklarında en sık üreyen bakteriler; *E.coli* (%61.7), *K.pneumoniae* (%23.4) ve *E.faecalis* (%4.7) idi. İlk İYE ataklarında

üreyen gram (-) bakterilerin %44.3'ünde GSBL üretimi, %4.9'unda AmpC üretimi ve %0.8'inde karbapenemaz üretimi vardı. İlk İYE'lerde antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında en yüksek direnç %80.6 ile ampisiline karşı saptandı. Bunu %68 ile sefuroksim izlemekteydi. En düşük antibiyotik direnç oranları karbapenem grubunda idi (meropenem %0, ertapenem %1.6). Tablo-19'da ilk İYE atağında üreyen bakteriler, tablo-20'de ilk İYE atağında gram (-)'lerde saptanan çoklu ilaç direnç durumu ve tablo-21'de ilk İYE atağındaki antibiyotik direnç oranları gösterilmiştir.

Tablo-19. İlk idrar yolu enfeksiyonu atağında üreyen bakteriler

Bakteri	**Sayı (n)=128**	**Yüzde (%)**
Escherichia coli	79	61.7
Klebsiella pneumoniae	30	23.4
Enterococcus faecalis	6	4.7
Proteus mirabilis	4	3.1
Klebsiella oxytoca	4	3.1
Pseudomonas aeruginosa	3	2.3
Enterobacter cloacae complex	1	0.8
Serratia marcescens	1	0.8

Tablo-20. İlk idrar yolu enfeksiyonunda gram (-) bakterilerin çoklu ilaç direnç durumu

	Sayı (n)=122	**Yüzde (%)**
Yok	61	50
Var	61	50
GSBL	54	44.3
AmpC	6	4.9
Karbapenemaz	1	0.8

Tablo-21. İlk idrar yolu enfeksiyonu atağında antibiyotik direnç oranları

	***Escherichia coli* (%)**	**Toplam (%)**
Amikasin	28.6	19.6
Amoksisilin-klavulanat	67.2	56.6
Ampisilin	75.9	80.6
Ertapenem	1.3	1,6
Gentamisin	22.2	23.4
İmipenem	0	0.8
Meropenem	0	0
Nitrofurantoin	3.5	15.4
Piperasilin-tazobaktam	13.9	20.5
Sefepim	3.8	4.9
Sefiksim	50.6	50
Seftazidim	49.4	49.2
Seftriakson	44.3	43.4
Sefuroksim	69.6	68
Sefuroksim aksetil	56.9	58.2
Siprofloksasin	27.9	27.3
Trimetoprim-sulfametaksazol	35.4	37

Tekrarlayan İYE hastaları değerlendirildiğinde 567 tekrarlayan İYE atağında 584 mikroorganizma üremesi oldu. On yedi tekrarlayan İYE atağında ikili üreme mevcuttu. Üreyen mikroorganizmaların 583'ü bakteri ve 1'i mantardı. Tekrarlayan İYE ataklarının (n=567); %11.5'i piyelonefrit, %88.5'i sistit idi. Tekrarlayan İYE hastalarında en sık üreyen bakteriler; *E.coli* (%62.1), *K.pneumoniae* (%16.5) ve *E.faecalis* (%7) olarak saptandı. Tekrarlayan İYE ataklarında üreyen gram (-) bakterilerin %35.1'inde GSBL üretimi, %7.5'inde AmpC üretimi ve %2.1'inde karbapenemaz üretimi vardı. Tekrarlayan İYE'de en yüksek direnç %76.5 ile ampisiline karşı saptandı. Bunu %66.4 ile sefuroksim izlemekteydi. En düşük antibiyotik direnç oranları karbapenem grubunda idi (ertapenem %1.7, imipenem %6.3). Tablo-22'de tekrarlayan İYE'de üreyen bakteriler, tablo-23'te tekrarlayan İYE'de gram (-) bakterilerin çoklu ilaç direnç durumu ve tablo-24'te tekrarlayan İYE'de antibiyotik direnç oranları gösterilmiştir

Tablo-22. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ataklarında üreyen bakteriler

Bakteri	**Sayı (n)=583**	**Yüzde (%)**
Escherichia coli	362	62.1
Klebsiella pneumoniae	96	16.5
Enterococcus faecalis	41	7
Proteus mirabilis	28	4.8
Pseudomonas aeruginosa	26	4.5
Morgenella morganii	7	1.2
Klebsiella oxytoca	6	1
Enterobacter cloacae complex	5	0.9
Metisilin hassas Staphylococcus aureus	4	0.7
Citrobacter freundii	2	0.3
Acinetobacter pittii	1	0.2
Metisilin dirençli Staphylcoccus epidermidis	1	0.2
Metisilin hassas Staphylcoccus simulans	1	0.2
Proteus penneri	1	0.2
Salmonella enterica	1	0.2
Serratia marcescens	1	0.2

Tablo 23. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunda gram (-) bakterilerin çoklu ilaç direnç durumu

	Sayı (n)=536	**Yüzde (%)**
Yok	300	56
Var	236*	44*
GSBL	188	35.1
AmpC	40	7.5
Karbapenemaz	11	2.1

*3 bakteride (2 *Klebsiella pneumoniae* ve 1 *Morgenella morganii)* hem GSBL hem de karbapenemaz üretimi mevcuttu.

Tablo-24. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunda antibiyotik direnç oranları

	***Escherichia coli* (%)**	**Toplam (%)**
Amikasin	18.1	16.5
Amoksisilin-klavulanat	59.9	57.7
Ampisilin	77.8	76.5
Ertapenem	0.6	1.7
Gentamisin	19.1	21.4
İmipenem	0.3	6.3
Meropenem	0	1.9
Nitrofurantoin	8.3	24.6
Piperasilin-tazobaktam	18.8	25.6
Sefepim	7.2	8
Sefiksim	45	41.6
Seftazidim	45.6	44.6
Seftriakson	42	39.7
Sefuroksim	69.3	66.4
Sefuroksim aksetil	51.7	50.2
Siprofloksasin	32.6	35.3
Trimetoprim-sulfametaksazol	55.1	54.2

İlk İYE ve tekrarlayan İYE'de antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldığında imipenem ve TMP-SMX'e karşı tekrarlayan İYE'lerde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek direnç oranları saptandı (sırasıyla p=0.014, 0.001) (Tablo-25). Diğer antibiyotiklerin direnç oranları benzerdi.

Tablo-25. İlk İYE ve tekrarlayan İYE'de antibiyotik direnç oranları

	İlk İYE (%)	**Tekrarlayan İYE (%)**	***p***
Amikasin	19.6	16.5	0.614
Amoksisilin-klavulanat	56.6	57.7	0.833
Ampisilin	80.6	76.5	0.316
Ertapenem	1.6	1.7	1
Gentamisin	23.4	21.4	0.641
İmipenem	0.8	6.3	**0.014**
Meropenem	0	1.9	0.222
Nitrofurantoin	15.4	24.6	0.055
Piperasilin-tazobaktam	20.5	25.6	0.241
Sefepim	4.9	8	0.238
Sefiksim	50	41.6	0.091
Seftazidim	49.2	44.6	0.358
Seftriakson	43.4	39.7	0.452
Sefuroksim	68	66.4	0.733
Sefuroksim aksetil	58.2	50.2	0.110
Siprofloksasin	27.3	35.3	0.084
Trimetoprim-sulfametaksazol	37	54.2	**0.001**

Hastaların üriner USG bulguları tablo-26'da gösterilmiştir. Hastaların %37.3'ünde USG bulguları normaldi. Üç yüz yirmi altı hastada toplam 619 patolojik USG bulgusu saptandı. En sık saptanan patolojik USG bulgusu %40.8 ile mesane anomalileri idi. Hidronefroz-hidroüreteronefroz-üreterosel hastaların %35.2'sinde mevcuttu. Hastaların %10.8'inde USG'de renal parankim hastalığı bulgusu vardı. Ürolitiyazis nedeniyle takip edilen 45 hastanın İYE nedeniyle başvurularında çekilen USG'lerinin 31'inde ürolitiyazis saptandı. Çift toplayıcı sistem nedeniyle izlenen 12 hastanın 6'sında USG'de çift toplayıcı sistem izlenirken diğer 6'sına VCUG ile tanı konuldu. DMSA sintigrafisi ve USG bulguları ile at nalı böbrek tanısı alan 8 hastanın 6'sında USG bulgusu pozitifti. Multikistik displastik böbrek hastalığı nedeniyle izlenen 5 hastanın USG incelemesinde sadece birinde multikistik görünüm saptanırken diğer 4'ünde atrofi-hipodisplazi saptandı.

Tablo-26. Hastaların üriner ultrasonografi bulguları

Ultrasonografi bulgusu		Sayı	Toplam (n)=520 n (%)
Normal	Normal	194	194 (%37.3)
Mesane anomalileri	Mesane lümen içi ekojenite	71	212 (%40.8)
	Mesane duvar kalınlığında artış	70	
	Mesanede trabekülasyon	59	
	Mesane divertikülü	11	
	Mesanede urakus kisti	1	
Hidronefroz-Hidroüreteronefroz-üreterosel	Tek taraflı hidronefroz	96	183 (%35.2)
	İki taraflı hidronefroz	34	
	Tek taraflı hidroüreteronefroz	28	
	İki taraflı hidroüreteronefroz	20	
	Üreterosel	5	
Renal parankim hastalığı	İki taraflı renal parankim hastalığı	31	56 (%10.8)
	Tek taraflı renal parankim hastalığı	25	
Böbrekte agenezi ve atrofi/hipodisplazi	Atrofi-hipodisplazi	42	52 (%10)
	Agenezi	10	
Ürolitiyazis - nefrokalsinozis	Tek taraflı böbrek taşı	22	36 (%6.9)
	İki taraflı böbrek taşı	6	
	Mesanede taş	2	
	Üreterovezikal bileşkede taş	1	
	İki taraflı nefrokalsinozis	4	
	Tek taraflı nefrokalsinozis	1	
Parankimal incelme	Tek taraflı parankimal incelme	23	26 (%5)
	İki taraflı parankimal incelme	3	
Kistik hastalıklar	Tek taraflı kortikal kist	6	9 (%1.7)
	İki taraflı medüllller kist	1	
	Multikistik displastik böbrek	1	
	İki taraflı kortikal kist	1	
Ektopik böbrek	Ektopik böbrek	9	9 (%1.7)
Çentiklenme-ondülasyon	Tek taraflı çentiklenme	6	8 (%1.5)
	Tek taraflı böbrek kontürlerinde ondülasyon	2	
At nalı böbrek	At nalı böbrek	6	6 (%1.2)
Çift toplayıcı sistem	Çift toplayıcı sistem	6	6 (%1.2)
Ekstrarenal pelvis	Tek taraflı ekstrarenal pelvis	3	3 (%0.6)
Diğer	Böbrekte solid yapı ve vaskülarizasyonda azalma	4	13 (%2.5)
	Piyonefroz	3	
	Tek taraflı hipoekoik lezyon (renal apse)	2	
	Supkapsüler koleksiyon	1	
	Perinefritik koleksiyon	1	
	Tek taraflı anjiomiyolipom	1	
	Tek taraflı subkapsüler hematom	1	

.

Tablo-27. Hastaların VCUG ve DMSA sintigrafisi bulguları

VCUG	**Sayı(n)=423**	**Yüzde (%)**
Normal	263	62.2
VUR var	160	37.8
1.derece VUR	23	5.4
2.derece VUR	25	5.9
3.derece VUR	39	9.2
4.derece VUR	28	6.6
5.derece VUR	45	10.6
DMSA sintigrafisi	**Sayı (n)=470**	**Yüzde (%)**
Normal	245	52.1
DMSA sintigrafisinde skar varlığı	225	47.9
İYE'ye bağlı tek taraflı skar	93	19.8
İYE'ye bağlı çift taraflı skar	26	5.5
Konjenital tek taraflı skar	101	21.5
Konjenital çift taraflı skar	5	1.1

VCUG: Voiding sistoüretrografi, DMSA: Dimerkaptosüksinik asit, VUR: Vezikoüreteral reflü, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

Toplamda 520 hastanın 423'üne VCUG çekilmişti. Bunların %62.2'sinde VCUG normaldi, %37.8'inde VUR saptandı. Hastaların %5.4'ünde 1.derece, %5.9'unda 2.derece, %9.2'sinde 3.derece, %6.6'sında 4.derece ve %10.6'sında 5.derece reflü izlendi. VUR'u olan hastaların %43.1'inde (n=69) çift taraflı VUR mevcuttu. DMSA sintigrafisi 470 hastaya çekilmişti, hastaların %52.1'nde DMSA sintigrafisi normaldi, %47.9'unda skar saptandı. Hastaların %19.8'inde İYE'ye bağlı tek taraflı skar, %5.5'inde İYE'ye bağlı çift taraflı skar, %21.5'inde konjenital tek taraflı skar ve %1.1'inde konjenital çift taraflı skar saptandı. Tablo-27'de hastaların VCUG ve DMSA sintigrafisi bulguları gösterilmiştir.

Son kontrole geldiklerinde, 520 hastanın 26'sında (%5) proteinüri, 26'sında (%5) hipertansiyon saptandı. Hastaların 4'ünde (%0.8) son kontrolde GFH 90 ml/dk/1.73m^2'nin altında idi. Bu hastalardan birincisi Prune Belly sendromu idi ve ürolojik anomali olarak PUV ve VUR eşlik etmekteydi. İkinci hasta spina bifida ve nörojenik mesane nedeniyle takipliydi. Üçüncü hasta sağ UPD ve sol atrofik böbrek tanıları ile takipliydi. Dördüncü hasta nöromotor gerilik nedeniyle izlenmekteydi; ürolojik anomali olarak nörojenik mesane ve VUR eşlik etmekteydi.

5. TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk çağında çok sık görülmekte olup tanıda gecikme veya yetersiz tedavi verilmesi böbrekte skar oluşumu, hipertansiyon ve KBH gibi ciddi komorbiditelere sebep olmaktadır. Bu nedenle İYE düşünülen her hastayı hızlı bir şekilde değerlendirmek ve idrar kültürü sonucu çıkana kadar ampirik tedavi başlamak gerekmektedir. İdrar kültüründe üreyen patojenin antibiyogram sonuçlarına göre tedavinin düzenlenmesi gerekebilir. Gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımı son yıllarda sık kullanılan antibiyotiklere karşı antibiyotik direncinin hızla artmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızda İYE nedeniyle polikliniğimize başvuran çocukların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının saptanması, en sık görülen üropatojenlerin belirlenmesi, güncel antibiyotik direnç oranlarının saptanması ve tüm bu veriler ışığında profilaksi ve tedavide kullanılabilecek ajanların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Dünyada ve ülkemizde çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda İYE'nin kız çocuklarında daha sık görüldüğü dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda kız cinsiyeti sıklığı %56 ile %86 arasında değişmekteydi (91,118–122). Bu çalışmalar ile uyumlu olarak çalışmamızdaki hastaların %72.3'ü kız idi. Kızlarda üretranın kısa ve anüse yakın olması, tuvalet sonrası temizliğin doğru yapılamaması gibi etkenler İYE riskini arttırmaktadır.

İdrar yolu enfeksiyonunun çocuklarda görülen yaş ortalamasına bakıldığında; Yolbaş ve ark. yaşları 1 ay-15 yaş arasında olan çocuklarda ortalama yaşı 6.58±4.24 yıl olarak bulmuştur (122). Samancı ve ark. 4064 hastanın dahil edildiği çalışmalarında İYE'nin en sık görüldüğü yaş grubunu 5-10 yaş arası olarak saptamışlardır (123). Manisa'da yapılan ve 2013-2015 yılları ile 2019-2021 yılları arasındaki İYE'lerde antibiyotik direnç oranlarını karşılaştıran bir çalışmada, her iki dönemde de ortanca yaş 6 olarak bulunmuştur (124). Sharef ve ark. retrospektif çalışmalarında 2 hafta-14 yaş arası çocuklarda ortanca yaşı 4 olarak bulmuştur (125). Aksu ve ark.'nın GSBL pozitif ve negatif İYE'leri karşılaştırdığı çalışmada, GSBL pozitif grupta ortanca yaş 68.5 ay ve GSBL negatif grupta ortanca yaş 69 ay olarak bulunmuştur (126). Demir ve ark.'nın yaptıkları, 842 hastanın dahil edildiği çalışmada yaş ortalaması 48.9±59.4 ay olup en küçük hasta 10 günlük ve en büyük

hasta 217.7 aylık idi (121). Yüksel ve ark.'nın 2 ay-18 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada ortalama hasta yaşı 63.7 ay olarak bulunmuştur (91). Çalışmamızda hastaların başvuru ortanca yaşı literatür verileri ile uyumlu olup 72 ay idi ve yaşları minimum 1 ay ve maksimum 213 ay arasındaydı.

İdrar yolu enfeksiyonu üriner sistem anomalilerinin ilk bulgusu olabilir. İzmir'de yapılan 228 hastanın dahil edildiği Bayram ve ark.'nın çalışmalarında hastaların %24.1'inde üriner sistem anomalisi saptanmıştır (127). Vazouras ve ark.'nın çalışmalarında İYE geçiren hastaların %10.9'unda üriner sistem anomalisi saptanmıştır (119). Yapılan farklı çalışmalarda VUR sıklığı %15.5 ile %28.9 aralığında saptanmıştır (86,91,128,129). Yapılan diğer çalışmalarda ise nörojenik mesane ve/veya işeme disfonksiyonu hastaların %5.8 ile %27'si aralığında saptanmıştır (91,130,131). Çalışmamıza dahil edilen hastaların ise sadece %18.1'inde eşlik eden üriner sistem anomalisi yoktu. Çalışmamızda en sık saptanan üriner sistem anomalileri literatür ile benzer şekilde VUR, nörojenik mesane ve işeme disfonksiyonudur. Çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha fazla üriner sistem anomalisi saptandı. Bu durumun hastanemizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması ve çocuk nefroloji bilim dalının referans merkezi olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Aynı zamanda hastanemizde ileri görüntüleme teknikleri yapılabilmekte ve çocuk ürolojisi bölümü bulunmaktadır; bu nedenle de kronik, komplike, uzun süre takip edilmesi gereken ve cerrahi işlem gerektiren hastaların takibi yapılmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı hastalarımızın çoğunu ünitemizde takip edilen kronik hastalar oluşturmaktadır ve bu hastaların, beklenildiği üzere, üriner sitem anomalileri normal popülasyonun oldukça üzerindedir.

Yüksel ve ark.'nın çalışmalarında hastaların %38'si piyelonefritti (91). Aksu ve ark.'nın GSBL pozitif ve negatif İYE'leri karşılaştırdığı çalışmada benzer şekilde, GSBL pozitif grupta piyelonefrit oranı %42 ve GSBL negatif grupta %37 saptanmıştır (126). Çalışmamızda tüm hastaların %17.5'i (ilk kez İYE geçiren hastaların %44.8'i, tekarlayan İYE'lerin %11.5'i) piyelonefrit idi. Çalışmamızda piyelonefrit oranlarımızın düşük olduğu ve çoğunun sistit olduğu görülmektedir. Bu hastaların çoğu ünitemizden takipli kronik hastalar olduğu için sistit oranlarımızın yüksek olduğunu düşünmekteyiz. İlk kez İYE geçiren hastalardan ise çoğunlukla

piyelonefrit olanlar tarafımıza yönlendirilmektedir; bu nedenle de bu grupta piyelonefrit oranlarının daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Koçak ve ark.'nın 2009-2014 yılları arasını kapsayan ve yatan hastalarda yaptıkları retrospektif çalışmada hastaların %45.8'inde tekrarlayan İYE öyküsü vardı ve tanı esnasında hastaların %30.3'ü profilaktik antibiyotik almaktaydı (132). Profilaktik antibiyotik olarak en sık tercih edilen ajan TMP-SMX idi ve onu nitrofurantoin takip etmekteydi (132). Vazouras ve ark.'nın çalışmasında tekrarlayan İYE öyküsü, hastaların %17.4'ünde mevcuttu (119). Yüksel ve ark.'nın çalışmasında hastaların %78'inde tekrarlayan İYE vardı ve bunların üçte ikisi profilaksi almaktaydı (91). Aynı çalışmada GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı gelişen İYE'lerin çoğunda da tekrarlayan İYE öyküsü mevcuttu (91). Bir diğer çalışmada ise VUR nedeniyle takip edilen hastaların çalışma süresince %11'inde tekrarlayan İYE atağı saptanmıştı (86). Nörojenik mesane ve işeme bozukluğu da tekrarlayan İYE'nin iyi bilinen nedenlerindendir. Çalışmamızda İYE ataklarının %81.9'u tekrarlayan nitelikte idi ve hastaların %45.5'i antibiyotik profilaksisi (en sık nitrofurantoin) almaktaydı. Hastalarımızın çoğunda sistit saptadığımız gibi, hastalarımızın yine çoğunluğunda İYE'nin tekrarlayan nitelikte olduğu ve neredeyse yarısının profilaksi aldığı görülmektedir. Hastalarımızın çoğunda spina bifidaya ikincil nörojenik mesane ve/veya işeme disfonksiyonu ve/veya VUR gibi eşlik eden üriner anomaliler mevcuttur, bu hastalarda mesane tam boşalımı çoğunlukla olamamakta, mesanede rezidü idrar kalmakta ve bu hastaların birçoğunda temiz aralıklı kateterizasyon ile mesane boşaltımı sağlanmaktadır. VUR ise tek başına bakterilerin üst sisteme taşınmasını kolaylaştırmaktadır. Tüm bu durumlar tekrarlayan İYE ataklarının kohortumuzda fazla olmasına zemin hazırlamıştır.

İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk çağında çok çeşitli semptomlar ile karşımıza gelebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 3.kuşak sefalosporin dirençli İYE'lerde uygunsuz tedaviye klinik yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada en sık başvuru semptomları; ateş (%63.6), bulantı ve kusma (%23.1) ve oral alımda azalma (%20.3) olarak bulunmuştur (133). Sharef ve ark.'nın çalışmasında en sık başvuru şikayetleri; ateş (%50), bulantı-kusma (%40) ve karın ağrısı (%29) olarak saptanmıştır (125). Ülkemizde de Koçak ve ark.'nın çalışmasında en yaygın klinik bulgular; ateş (%71.1), huzursuzluk (%19.7), karın ağrısı (%19) ve kusma (%14.8)

olarak saptanmıştır (132). Çalışmamızda da en sık rastlanan başvuru semptomu ateş olup idrarda kötü koku, karın ağrısı ve idrar yaparken yanma bunu izlemekteydi. Ayırıcı tanı yapılması ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde semptom ve bulgular klinisyenlere yol gösterici olmaktadır. Özellikle odağı net olmayan ateşli küçük çocuklarda, ateş odağının saptanmasında İYE her zaman akla getirilmelidir.

Literatürde İYE hastalarında idrar bulgularının değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Sharef ve ark.'nın çalışmasında hastaların %50'sinde piyüri, %30'unda mikroskopik hematüri, %3'ünde makroskopik hematüri ve %35'inde nitrit pozitifliği saptanmıştır (125). Sakran ve ark.'nın ilk İYE ve tekrarlayan İYE'leri karşılaştırdığı çalışmada; piyüri varlığı her iki grupta da %78.3, nitrit pozitifliği ilk İYE'lerde %41.7, tekrarlayan İYE'lerde %48.1 bulunmuştur (134). Çalışmamızda 692 İYE atağının %79.5'inde piyüri, %57.8'inde hematüri ve %48.3'ünde nitrit pozitifliği saptanmıştır. İYE'lerde nitrit pozitifliğinin özgüllüğü, piyürinin ise duyarlılığı yüksektir. Çalışmamızda atakların yarısından azında nitrit pozitifliği saptanmıştır. Nitrit negatifliği mesane kapasitesi düşük olan süt çocuklarında daha sık görülür. Ayrıca sık idrara gitme semptomu olan hastalarda da benzer şekilde idrarın mesanede daha kısa süre kalmasından dolayı nitrit negatifliği görülebilir. Çalışmamızda da sistit hastalarının fazla olması, sık idrar gitme şikayetinin bu hastalarda fazla olması kısmen bu durumu açıklayabilir. Buna rağmen nitrit pozitifliği oranı beklenenden düşüktür. Bu durum kolonize hastalarda bazı asemptomatik bakteriürilerin enfeksiyon olarak değerlendirilmesi sonucu olmuş olabilir. Çalışmamızda sadece semptomu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olsa da idrarda kötü koku, idrar renginde bulanıklık gibi bazı semptomlar aileler tarafından yanlış değerlendirilmiş olabilir. Tüm bunlara rağmen nitrit negatif olan hastalarda da İYE olabileceği gözden kaçırılmamalı; semptom ve bulgulara göre İYE düşünülen hastalarda mutlaka idrar kültürü alınmalıdır.

İdrar yolu enfeksiyonunda en sık etken gram (-) enterik bakterilerdir. Wu ve arkadaşlarının 3 yaş altındaki ateşli İYE vakalarında yaptıkları çalışmada *E. coli* (%68), *K.pneumoniae* (%8.1), *P.mirabilis* (%6.8) en sık izole edilen bakteriler olarak bulunmuştur (135). Sakran ve ark.'nın ilk İYE ile tekrarlayan İYE'leri karşılaştırdıkları çalışmada ilk İYE grubunda en sık üreyen bakteriler *E.coli, K.pneumoniae* ve *E.faecalis* olarak saptanmıştır. Tekrarlayan İYE'lerde ise en sık

saptanan bakteri *E.coli* olup onu *P.aeruginosa, P.mirabilis* ve *K.pneumoniae* izlemiştir (134). Vazouras ve ark'nın çalışmasında en sık üreyen bakteriler *E.coli, Klebsiella* ve *Proteus* türleridir (119). Ülkemizde Samancı, Yolbaş, Demir ve ark. çalışmalarında en sık olarak *E.coli, Klebsiella* ve *Proteus* türleri saptanmıştır (121–123). Çağ ve ark.'nın çalışmasında en sık izole edilen bakteriler *E.coli* (%67.7), *Klebsiella* (%10.7), *Enterokok* (%8.8) ve *Proteus* türleri (%5.2) olup çalışmamız ile benzerdir (136). Yüksel ve ark.'nın çalışmasında da en sık izole edilen bakteriler *E.coli* (%87), *K.pneumoniae* (%10) ve *Enterokok* türleri (%1.5) olup çalışmamız ile uyumlu saptanmıştır (91). 2001-2003 yılları arasında merkezimizde yaptığımız çalışmada en sık üreyen bakteriler *E.coli* (%54), *Klebisella* (%17.2) ve *Proteus* türleri (%12.1) olarak saptanmıştı (90). 2011-2014 yılları arasında merkezimizde tekrarladığımız çalışmada da en sık izole edilen bakteriler *E.coli* (%73), *Klebsiella* (%15) ve *Proteus* türleri (%4.5) idi (3). Güncel çalışmamızda ise sırasıyla *E.coli* (%61.9), *K.pneumoniae* (%17.7), *E.faecalis* (%6.6) ve *P.mirabilis* (%4.5) en sık üreyen bakteriler olarak saptandı. Bulgularımız genel olarak diğer çalışmalar ile ve merkezimizde daha önce yapılan çalışmalar ile benzerdir. *Enterokok* türlerinde artmış bir sıklık göze çarpmaktadır. Aslında *Enterokok* enfeksiyonları sıklığı son zamanlarda sadece İYE etkeni olarak değil, diğer enfeksiyonlarda da; sadece erişkinde değil çocukluk çağında da artış göstermektedir (137). Bizim hastalarımızın özelinde bakacak olursak, hastalarımızın birçoğunda disfonksiyonel eliminasyon sendromu olması, alt bezi kullanan hasta sıklığı ve antibiyotik kullanım oranlarının normal popülasyona göre fazla olması, çoğunlukla bağırsak florasından kaynaklanan bu patojenin sıklığındaki artışın nedenleri gibi görünmektedir.

Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi İYE'lerde de antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Penisilin grubundan olan ampisilin ve amok-klav için çoğu çalışmada yüksek antibiyotik direnç oranları bildirilmiştir. Ampisilin için; Samancı ve ark. yaptıkları çalışmada %73.2, Demir ve ark. %87.3, Yüksel ve ark. %74.2 direnç oranları bildirmişlerdir (91,121,123). Amok-klav için; Samancı ve ark. %57.9, Demir ve ark. %55.8 direnç oranları bildirmişlerdir(121,123). 2001-2003 yılları arasında merkezimizde yaptığımız çalışmada ampisilin için %69, amok-klav için %44; 2011-2014 yılları arasında merkezimizde yaptığımız ikinci çalışmada ampisilin için %71, amok-klav için %43

antibiyotik direnci saptanmıştır (3,90). Güncel çalışmamızda tüm kohortumuzda ampisilin için %77.2, amok-klav için %57.5 antibiyotik direnci saptadık. En sık saptadığımız 3. etken olan *E.feacalis*'in ise ampisilin direnci %19.2 idi. Beklendiği üzere ampisilin ve amok-klav için yüksek antibiyotik dirençleri saptanmış olup önceki çalışmalarımızla karşılaştırıldığında direnç oranlarında artış olduğu görülmektedir. Ampisilin ve amok-klav İYE tedavisinde ilk seçenek ilaçlar değildir, ampirik tedavide kullanımı önerilmemektedir. Kültür sonuçları çıktığında hassas patojenlerin tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca gram (+) İYE tedavisinde öncelikli olarak kullanılabilirler. Amoksisilin halen yenidoğan ve erken evre süt çocukluğu döneminde profilakside tercih edilmektedir.

Tüm dünyada artan antimikrobiyal dirençlere bakıldığında sefalosporin grubu antibiyotikler ön sıralarda yer almaktadır. Özellikle bu grup antibiyotiğin yersiz kullanımı artan direnç oranlarından sorumludur. Samancı ve ark. sefiksim direncini %51, sefuroksim aksetil direncini %46.7, seftriakson direncini %40.5 bulmuştur (123). Demir ve ark. sefuroksime %71.6, seftazidime %54.4, sefiksime %71, seftriaksona %60.2, sefepime %36.4 oranında direnç tespit etmişlerdir (121). Yüksel ve ark. yaptıkları çalışmada seftriaksona %10.2 direnç olduğunu bulmuştur (91). 2001-2003 yılları arasında merkezimizde yaptığımız çalışmada sefuroksime %21, seftriaksona %10, sefiksime %1, sefepime %1 direnç saptanmıştır (90). 2011-2014 yılları arasında ise merkezimizde yaptığımız devam çalışmasında sefuroksim direnci %18, seftriakson %14, sefiksim %15 saptanmış olup özellikle artmış sefiksim direnci göze çarpmakta idi (3). Güncel verilerimizde sefiksim direnci %43.2, sefuroksim direnci %66.7, sefuroksim aksetil direnci %51.7, seftriakson direnci %40.4 ve sefepim direnci %7.5 saptandı. Önceki çalışmalarımızda üriner sistem anomalisi olmayan hastalardaki antibiyotik direnç oranları çalışılmıştır. Güncel çalışmamızda ise üriner sistem anomalisi olan hastalar da çalışmaya alınmıştır. Hastalarımızda tekrarlayan İYE ve çoklu ilaç direncine sahip bakteri oranlarını oldukça yüksek saptadık. Tüm bu nedenler artmış sefalosporin direncini kısmen açıklamaktadır. Ancak ilk İYE'sini geçiren hastalarımızdaki direnç oranları, tekrarlayan İYE geçiren hastalar ile, sefalosporin grubu için, benzerdi. Bu nedenle toplum kaynaklı İYE hastalarında da artmış direnç oranları olduğunu varsayabiliriz. Özellikle 2. ve 3.

kuşak sefalosporinlerdeki direnç artışı varlığı klinisyenlerin ampirik tedavi seçiminde ve tedavi başarısında büyük sorun oluşturmaktadır.

Aminoglikozidler bakteriyostatik etkili antibiyotik grubu olup İYE tedavisinde tekli kullanımları önerilmemektedir. Penisilin grubu antibiyotikler ile kombine kullanımları önerilmektedir. Ancak buna rağmen, özellikle çoklu ilaç direnci olan hastalarda olmak üzere, klinikte tekli ilaç olarak da kullanımları yaygındır. Parenteral olarak evde kullanılabiliyor olmaları ve ucuz olmaları en önemli avantajlarıdır. Samancı ve ark. yaptıkları çalışmada amikasine %2.4 oranında direnç saptamışlardır (123). Demir ve ark. amikasin direncini %6.2 ve gentamisin direncini %24.3 olarak bulmuştur (121). Yüksel ve ark.'nın çalışmalarında ise amikasin direnci %4.3, gentamisin direnci %12.9 olarak bulunmuştur (91). 2001-2003 yılları arasında merkezimizde yaptığımız çalışmada aminoglikozidlere direnç olmadığı saptanmıştır (90). 2011-2014 yılları arasında ise amikasine %4 oranında direnç bulunmuştur (3). Güncel çalışmamızda, yüksek oranda çoklu ilaç dirençli ve üriner sistem anomalisine sahip hasta olmasına rağmen amikasin direnç oranı %17 ve gentamisin direnç oranı %21.8 olarak bulunmuştur. Önceki çalışmalarımıza göre direnç oranları yüksek saptanmakla birlikte halen kombine tedavi verilmesi gereken hastalarda ve çoklu ilaç direnci olan hastalarda aminoglikozidler iyi bir tedavi seçeneği olabilir.

Samancı ve ark. yaptıkları çalışmada meropeneme %1.7 oranında direnç olduğunu bulmuştur (123). Demir ve ark. ise imipeneme %8.6 ve meropeneme %8.8 oranında direnç saptamıştır (121). Çalışmamızda en düşük antibiyotik direnci karbapenem grubunda (meropenem %1.5, ertapenem %1.7, imipenem %5.3) saptandı. Karbapenemler direnç oranları düşük olması nedeniyle iyi bir tedavi seçeneği olmakla birlikte direnç gelişimi açısından sadece komplike ve seçilmiş vakalarda verilmelidir.

Siprofloksasin dirençlerine bakıldığında farklı çalışmalarda %10.4 ile %26.2 aralığında idi (91,121,123). Merkezimizde yapılan çalışmalarda ise 2001-2003 yılları arasında %0 iken 2011-2014 yılları arasında %4 saptanmıştır (3,90). Güncel çalışmamızda siprofloksasine %33.9 direnç saptanmış olup diğer merkezlerle ve önceki çalışmalarımızla karşılaştırıldığında belirgin artış olduğu görülmektedir. Siprofloksasine artmış bu direncin çoklu ilaç direnci olan hastalarımızdan

kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ağızdan kullanılabiliyor olması siprofloksasinin en önemli avantajlarındandır. Kıkırdak gelişimi üzerine olan toksisitesi nedeniyle seçili hastalarda, özellikle büyük yaş grubu çocuklarda ve çoklu ilaç direnci olanlarda, aminoglikozidler gibi tedavide alternatif olarak düşünülebilir.

Nitrofurantoin sistit hastalarında tedavide sıklıkla kullanılan, İYE profilaksisinde altın standart olan bir antibakteriyeldir. Çalışmamızda olduğu gibi Yolbaş ve ark.'nın çalışmasında da nitrofurantoin direnci *E.coli*'de *Klebisella* türlerine göre daha düşük idi (%9 vs %37) (122). Çağ ve ark.'nın çalışmasında da nitrofurantoin direnci *E.coli*'de (%1.7); *Klebisella* (%35.7) ve *Proteus* (%99.2) türlerine göre belirgin şekilde düşük saptanmıştır (136). Çalışmamızda da benzer şekilde *Proteus* türlerinde çok yüksek nitrofurantoin direnci saptadık. Samancı ve ark. yaptıkları çalışmada nitrofurantoinin antibiyotik direncini %9.8, Yüksel ve ark. %5.8, Demir ve ark. ise %21.4 olarak bulmuşlardır (91,121,123). 2001-2003 yılları arasında merkezimizde yapılan çalışmada nitrofurantoin direnci %17, 2011-2014 yılları arasında ise %7 olarak saptanmıştır (3,90). Güncel çalışmamızda nitrofurantoin direnci %23.2 olup profilakside ve sistit tedavisinde ön planda tercih edilebileceğini düşünmekteyiz.

Sistit tedavisinde ve profilakside sık olarak kullandığımız bir diğer önemli antibiyotik TMP-SMX'dir. Demir ve ark. TMP-SMX'e %60.8 oranında ve Yüksel ve ark. ise %61.3 oranında direnç olduğunu bulmuştur (91,121). 2001-2003 yılları arasında merkezimizde yapılan çalışmada TMP-SMX direnci %32; 2011-2014 yılları arasında ise %31 olarak saptanmıştır (3,90). Güncel çalışmamızda önceki çalışmalarımıza göre artmış TMP-SMX direnç oranları (tüm kohortta %51, ilk İYE atağında %37, tekrarlayan İYE'de %54.2, çoklu direnci olanlarda %68.4) saptandı. Üropatojenler arasında TMP-SMX direnci açısından anlamlı fark yoktu. 2001-2003 yılları arası ve 2011-2014 yılları arasında merkezimizde yapılan çalışmalarda güncel verilerimiz ile uyumlu olarak TMP-SMX direnci tüm üropatojenlerde benzer dağılım göstermekte idi(3,90). Güncel çalışmamızda hastalarımıza, ilk İYE atağı dışında, tekrarlayan İYE hastalarını, üriner anomalisi olan hastaları ve çoklu ilaç direnci olan hastaları da ekledik. TMP-SMX'e artan direnç öncelikle hasta seçiminden kaynaklanmakta idi; ilk İYE hastalarında saptadığımız direnç oranı önceki çalışmalarımızdakiler ile daha uyumlu idi. Bir antimikrobiyal ilacın profilakside kullanılması için direnç oranının <%20 olması gerekmektedir (3, 92). Ancak

elimizde profilakside kullanabileceğimiz ajanlar sınırlıdır. Bu nedenle profilakside TMP-SMX kullanımının ünitemizde tekrar gözden geçirilmesi, kullanımının azaltılması gerekmektedir; profilakside ön planda nitrofurantoin düşünülmelidir. Ancak özellikle nitrofurantoin kullanırken İYE atakları devam eden seçili hastalarda önerilebilir. İYE tedavisinde de özellikle ilk atak İYE'lerde ampirik olarak ve kültür sonucu çıkmış, TMP-SMX'e hassas olan hastalarda tedavide kullanılabilir.

Çalışmamızda genel olarak tüm kohortta antibiyotik dirençleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu durumun çoklu ilaç direncine sahip gram (-) bakterilerin yüksek oranda olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. GSBL üretiminin nedenlerini inceleyen birçok çalışma vardır. Tayvan'da yapılan 104 GSBL pozitif ve 208 GSBL negatif *E.coli*'ye bağlı İYE'nin incelendiği bir vaka kontrol çalışmasında; altta yatan nörolojik hastalığı, büyüme geriliği veya gelişim geriliği olanlarda; tekrarlayan İYE'si, son 3 ayda antibiyotik kullanımı ve son 1 ayda hastanede veya yoğun bakım ünitesinde kalma öyküsü olanlarda GSBL pozitifliğinin daha sık olduğu gösterilmiştir (138). Koçak ve ark.'nın çalışmasında ileri derece VUR'u olan çocukların tümünde GSBL üreten mikroorganizma ile geçirilmiş İYE öyküsü saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca tekrarlayan İYE'si olan hastalarda ilk kez İYE geçirenlere göre daha fazla GSBL üretimi olduğu görülmüştür (132). Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastalarımızda spina bifida ve diğer nörolojik hastalıklar sık olarak saptanmıştır ve hastaların çoğu tekrarlayan İYE'dir.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi sıklığı bölgesel olarak, ülkemizde ve dünya çapında, birçok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir. Çağ ve ark çalışmalarında izole edilen 2592 mikroorganizmanın 664'ünü (%25.6) GSBL pozitif saptamışlardır (136). İtalya'da yapılan retrospektif bir çalışmada bakterilerin %5'inin GSBL ve %0.1'inin karbapenemaz ürettiği saptanmıştır (139). Sakran ve ark.'nın çalışmasında, ilk İYE'lerde %1.1 ve tekrarlayan İYE'lerde %6.6 GSBL üretimi saptanmıştır; bu çalışmada ilk İYE grubuna üriner sistem malformasyonu olanlar, VUR'u olanlar ve yakın zamanda antibiyotik tedavisi alanlar dahil edilmemiştir (134). Demir ve ark.'nın çalışmasında GSBL pozitifliği %28.9 tespit edilmiştir (121). Ürdün'de yapılan Albaramki ve ark.'nın çalışmalarında idrar kültüründe *E.coli* ve *K.pneumoniae* üreyen, toplum kökenli İYE tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda GSBL üretimi %46 olarak bulunmuştur (140). Koçak ve ark.'nın 2009-2014 yılları

arasını kapsayan ve yatan hastalarda yaptıkları retrospektif çalışmada GSBL üretimi %49.3 olarak tespit edilmiştir. Bizim güncel çalışmamızda da çoklu ilaç direnci olan hastaların sıklığı %45.1 saptandı. Görüldüğü üzere GSBL üretimi sıklığı çok farklılık göstermektedir. Ülkeden ülkeye, şehirden şehire ve hatta merkezden merkeze bile farklılıklar olabilmektedir. Çalışılan hastaların komorbid durumları, hastanede yatış öyküleri, hastaların tekrarlayan İYE olup olmaması gibi faktörler bu farklılığın en önemli sebeplerindendir. Hatta çalışmanın yapıldığı zaman bile çok önemlidir çünkü GSBL üretimi hızla artmaktadır.

Çalışmamızda çoklu ilaç direnci en sık saptanan patojenler *E.coli, K.pneumoniae ve P.aeruginosa*'dır. Demir ve ark.'nın çalışmasında en sık GSBL üreten mikroorganizmalar *E.coli, Klebsiella* türleri, *Proteus* türleri, *Acinetobacter baumannii* ve *Morganella morganii* olarak tespit edilmiştir (121). Koçak ve ark.'nın çalışmasında en yüksek GSBL üretimi *E.coli* suşlarında saptanmıştır (132). GSBL üreten mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri; amoksisilin için %84.3, amikasin %25.7, ampisilin %87.1, gentamisin %35.7, seftazidim %100, seftriakson %100, sefepim %100, piperasilin-tazobaktam %52.9, imipenem %0, meropenem %5.7, siprofloksasin %38.6, TMP-SMX %71.4 ve nitrofurantoin %51.4 olarak bulunmuştur (132). Albaramki ve ark.'nın 5 yıllık vaka kontrol çalışmasında GSBL üreten bakterilerde sefuroksim direnci %98.7, amoksisilin direnci %94.8, 3.kuşak sefalosporin direnci %98.7, amikasin direnci %32.5, gentamisin direnci %54.5, nitrofurantoin direnci %53.2, ertapenem direnci %1.3 olarak bulunmuştur (140). Çalışmalara genel olarak bakıldığında karbapenemlere karşı direnç oranlarının düşük olduğu ve tedavide ilk seçenek olarak tercih edilmeleri gerektiği görülmektedir. Diğer beta-laktam antibiyotiklere (sefalosporin ve penisilin grubu) ve TMP-SMX'e karşı çok yüksek direnç oranları mevcut olup aminoglikozidlere ve nitrofurantoine karşı ise çalışmamızda olduğu gibi hastaların yarısından azında direnç olduğu görülmektedir. Kara ve ark. çalışmalarında GSBL üreten bakterilerin nitrofurantoin tedavisine yanıtını incelemişler ve klinik düzelmenin %100 olduğunu, piyürinin %98 hastada kaybolduğunu, %98 hastada kültür negatifliğinin sağlandığını ve hastaların %96'sında tedavi sonrası DMSA sintigrafisinde skar olmadığını saptamışlardır (87).

Tekrarlayan İYE hastalarında direnç oranlarında artış olduğu bilinmektedir. İtalya'da yapılan retrospektif bir çalışmada *E.coli* için amok-klav, sefuroksim ve TMP-SMX dirençleri ilk İYE'lerde sırasıyla %26.6, %7.8 ve %26.3; tekrarlayan İYE'lerde ise %40.1, %13.8 ve %39.7 olarak bulunmuştur (139). Sakran ve ark.'nın çalışmasında ilk İYE'lerde antibiyotik direnç oranları; gentamisin %3.4, sefuroksim %5.7, ampisilin %64.9, amok-klav %38.3, TMP-SMX %25.4 ve nitrofurantoin %6 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada tekrarlayan İYE'lerde antibiyotik direnç oranları; gentamisin %4.8, sefuroksim %17.1, ampisilin %64.9, amok-klav %42.5, TMP-SMX %33.6 ve nitrofurantoin %19.3 olarak bulunmuş olup direnç oranlarında genel olarak ılımlı bir artış göze çarpmaktadır. Sefuroksim ve nitrofurantoindeki direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (134). Çalışmamızda ilk İYE ve tekrarlayan İYE hastalarında antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldığında da benzer şekilde ılımlı artışlar görülmüş olup tekrarlayan İYE'lerde imipenem ve TMP-SMX direnç oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalar olası üriner sistem anomalileri açısından değerlendirilmelidir. Üriner sitemin değerlendirilmesinde ilk basamak invaziv olmayan ve üriner sistem anomalilerinin saptanmasında hassasiyeti çok yüksek olan üriner USG'dir. Koçak ve ark.'nın çalışmasında en yaygın üriner sistem USG anomalisi tek taraflı pelvikaliksiyel dilatasyon (%7) ve iki taraflı hidroüreteronefroz (%4.2) olarak saptanmıştır (132). İsmaili ve ark. çalışmalarında, ilk İYE'den 48 saat sonra çekilen USG'lerde, üriner sistem anomalilerini göstermede USG'nin duyarlılığını %97, özgüllüğünü %94 olarak saptamışlardır (86). Çalışmamızda, hastaların %37.3'ünde USG bulguları normal olarak saptandı. En sık saptanan anormal USG bulguları mesane anomalileriydi. Mesane anomalilerinden sonra USG'de saptanan en sık ikinci bulgu literatür ile uyumlu olarak hidronefroz/hidroüreteronefroz idi. Hastalarımızın çoğunun sistit ile başvurması ve spina bifidaya ikincil nörojenik mesane hastalarının çalışma kohortunda görece fazla olması USG'de sıklıkla karşılaştığımız mesane anomalilerini açıklar niteliktedir.

Tekrarlayan İYE; böbreklerde renal parankimal skar oluşumuna sebep olarak proteinüri, hipertansiyon ve KBH'ya yol açabilir. Bu durum reflü nefropatisi olarak isimlendirilir. Smellie ve ark. çalışmalarında; VUR ilişkili İYE geçiren 226 hastayı, enfeksiyondan 10-41 yıl sonrası, erişkin dönemlerinde retrospektif olarak

değerlendirmişlerdir. Hastaların çocukluk döneminde; 116'sında iki taraflı VUR, 68'inde yüksek dereceli (3-5. derece) VUR ve 85'inde skar saptanmıştır. Yüksek dereceli VUR'u olanlarda skar varlığı daha sık saptanmıştır; erişkin dönemde renal fonksiyonlarda bozulma ve/veya hipertansiyon da sadece renal skar olanlarda gözlenmiştir. Yüksek dereceli VUR olan hastalarda, renal skar yoksa hipertansiyon veya bozulmuş renal fonksiyon saptanmamıştır (115). Çalışmamızda VCUG çekilen hastaların %38.8'inde VUR ve DMSA sintigrafisi çekilen hastaların %47.9'unda renal skar varlığı saptanmıştır. Bu durumun, hastalarımızda üriner sistem anomalisi oranının ve tekrarlayan İYE oranlarının yüksek olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Son kontrole geldiklerinde hastaların %5'inde proteinüri, %5'inde hipertansiyon ve %0.8'inde GFH'ta düşüklük vardı. Çalışma kohortumuzda üriner sistem anomalilerinin sık ve renal skar oranının yüksek olması nedeniyle reflü nefropatisinin uzun dönem komplikasyonlarının atlanmaması açısından hastaların erişkin dönemlerindeki takiplerinin devam etmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları; retrospektif olması ve tek merkez deneyimini yansıtmasıdır. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle, dosyadan edinilen klinik bilgiler hastanın klinik durumunu, laboratuvar ve radyolojik bulgularını en ince ayrıntısıyla göstermede yetersiz kalabilir. Çalışmamız üçüncü basamak sağlık merkezi olan ve multidisipliner değerlendirmenin mümkün olduğu bir hastanede yapılmıştır. Bu nedenle tarafımıza yönlendirilen ve takibe alınan hastaların çoğu uzun dönem takip gerektiren kronik hastalıkların eşlik ettiği komplike vakalardır. Tüm bu nedenlerden dolayı, sonuçlarımızda genel olarak yüksek antibiyotik dirençleri saptanmış olup toplumdan kazanılmış İYE'yi tam anlamıyla yansıtmıyor olabilir; ancak ünitemizin özelliklerini tam anlamı ile yansıtabilmektedir. Çalışmamızda sistit ve piyelonefrit; ilk ve tekrarlayan İYE hastaları eşit temsil edilmemektedir. Radyolojik tetkikler ise o dönemin bilimsel verileri ışığında, hasta bazlı değerlendirilerek yapılmıştır; belirli bir algoritma takip edilmemiştir. Tüm bunlar çalışmamızın zayıf noktalarıdır. Ancak çalışmamızın güçlü yanları daha ağır basmaktadır; en güçlü tarafı, hasta sayısının çok fazla olması ve çalışma tarihleri arasında İYE nedeniyle başvuran tüm hastaların dahil edilmiş olmasıdır; bu durum biası tamamıyla engellemektedir. Ayrıca hasta sayısının fazla olması istatistiksel gücü arttırmaktadır. Hastaların tamamı merkezimizde takip

edilmiştir; bu nedenle asemptomatik bakteriüri gibi gerçek enfeksiyonu yansıtmayan durumlar çalışma dışında tutulmuştur. Tüm bu eksiklikler ve bulgular göstermektedir ki prospektif olarak tasarlanmış, üriner sistem hastalıkları olan ve/veya öncesinde tamamıyla sağlıklı çocukların dahil edildiği, sistit ve piyelonefrit; ilk ve tekrarlayan İYE hastalarının eşit temsil edildiği, radyolojik görüntülemelerin belirli bir algoritma eşliğinde yapıldığı, uzun takip süresi olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tekrarlayan İYE, böbreklerde kalıcı parankimal hasara sebep olarak ileri dönemde proteinüri, hipertansiyon ve KBH gibi ciddi morbiditelere neden olabilir. Bu nedenle uzun dönem komplikasyonları gelişmeden erken dönemde etkin tedavinin verilmesi ve riskli hastaların belirlenerek yakın takibe alınması gereklidir. Etkin tedavi sağlanabilmesi için antibiyogram sonuçlarının bilinmesi çok önemlidir. Bu nedenle her ülkenin, her bölgenin hatta her merkezin kendi ünitelerindeki en sık görülen üropatojenleri belli aralıklarla belirlemesi, antibiyotik direnç oranlarını saptaması ve profilaksi ve tedavide kullanılabilecek en uygun antibiyotikleri güncellemesi çok önemlidir. Bu yaklaşım; gereksiz, yanlış ve etkin olmayan tedavi yöntemlerinden uzaklaşmamızı sağlayacak; çalışmamızda saptadığımız yüksek antibiyotik direnç oranlarını ve çoklu ilaç direnci olan hasta sayılarını azaltabilecektir.

6. SONUÇLAR

1) Çalışmamıza İYE tanısı almış 520 hasta alındı. 520 hastada toplam 692 İYE atağı ve 713 mikroorganizma üremesi dahil edildi; 21 İYE atağında ikili üreme saptandı.

2) Çalışmaya dahil edilen 520 hastanın %72.3'ü kız idi. Hastaların başvuru ortanca yaşı 72 ay idi.

3) En sık eşlik eden komorbid durum spina bifida (%19.2) idi.

4) Hastaların %18.1'inde eşlik eden üriner sistem anomalisi yoktu. En sık saptanan ürogenital anomaliler sırasıyla VUR (%30.8), nörojenik mesane (%24) ve işeme disfonksiyonu (%13.1) idi.

5) Başvuruların %82.5'i sistit, %17.5'i piyelonefrit idi; atakların %81.9'u tekrarlayan İYE idi. En sık rastlanan başvuru semptomları ateş, idrarda kötü koku, karın ağrısı ve idrar yaparken yanma idi.

6) Tam idrar analizinde 692 İYE atağının %79.5'inde piyüri, %57.8'inde hematüri ve yarısından azında (%48.3) nitrit pozitifliği saptandı.

7) En sık saptanan gram (-) etkenler sırasıyla *E.coli* (%61.9), *K.pneumoniae* (%17.7) ve *P.mirabilis* (%4.5); en sık saptanan gram (+) etken ise *E.faecalis* (%6.6) idi.

8) Çalışmamızda ampisilin direnci %77.2, amok-klav direnci %57.5 saptandı. Sıklıkla kullanılan sefalosporinlerden sefiksim direnci %43.2, sefuroksim aksetil direnci %51.7, seftriakson direnci %40.4 ve sefepim direnci %7.5 idi. TMP-SMX direnç oranı %51, nitrofurantoin direnç oranı %23.2 idi. Siprofloksasin direnç oranı %33.9; kombine tedavilerde yeri olan aminoglikozidlerden amikasin %17, gentamisin %21.8 saptandı. En düşük direnç oranına karbapenem grubu antibiyotikler sahipti (meropenem %1.5, ertapenem %1.7 ve imipenem %5.3). Tüm kohorta genel olarak baktığımızda antibiyotik direnç oranlarının, merkezimizde daha önce yapılan çalışmalara göre, hızlı bir şekilde yükseldiği görüldü.

9) Çoklu ilaç direncine sahip (GSBL, AmpC, karbapenemaz üreten bakteriler) 297 gram (-) bakteri saptandı. Çoklu ilaç direncine sahip gram (-) bakterilerin antibiyotik direnç oranlarında tüm kohorta göre artış vardı. TMP-SMX direnci %68.4 idi;

sefalosporin grubunda direnç oranları daha yüksek saptandı. Nitrofurantoin direnci %22.6 saptanmış olup tüm patojenlere karşı olan direnç oranına benzerdi. Siprofloksasine karşı hastaların yaklaşık yarısında, amikasine ¼'ünde direnç saptandı. Direnç oranı en düşük grup karbapenem grubu idi.

10) İlk İYE'lerde en sık üreyen bakteriler; *E.coli* (%61.7), *K.pneumoniae* (%23.4) ve *E.faecalis* (%4.7) idi. İlk İYE ataklarında üreyen gram (-) bakterilerin %44.3'ünde GSBL üretimi, %4.9'unda AmpC üretimi ve %0.8'inde karbapenemaz üretimi vardı.

11) Tekrarlayan İYE hastalarında en sık üreyen bakteriler; *E.coli* (%62.1), *K.pneumoniae* (%16.5) ve *E.faecalis* (%7) olarak saptandı. Tekrarlayan İYE ataklarında üreyen gram (-) bakterilerin %35.1'inde GSBL üretimi, %7.5'inde AmpC üretimi ve %2.1'inde karbapenemaz üretimi vardı.

12) İlk İYE ve tekrarlayan İYE'de antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldığında imipenem ve TMP-SMX'e karşı tekrarlayan İYE'lerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek direnç oranları saptandı.

13) Hastaların %37.3'ünde USG'de anomali saptanmadı. En sık saptanan USG bulguları; mesane anomalileri ve hidronefroz-hidroüreteronefroz-üreterosel idi (sırasıyla %40.8, %35.2).

14) VCUG yapılan hastaların %37.8'inde VUR saptandı; %43.1'inde çift taraflı VUR mevcuttu. DMSA sintigrafisi çekilen hastaların %47.9'unda parankimal skar saptandı.

15) Son kontrolde hastaların %5'inde proteinüri, %5'inde hipertansiyon saptandı. Hastaların sadece %0.8'inde GFH 90 ml/dk/1.73m^2'nin altında saptandı.

7. KAYNAKÇA

1. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. The Lancet. 2020 May 23;395:1659–68.

2. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. Pediatrics. 2021 Feb 1;147(2):1–12.

3. Gökçe İ, Çiçek N, Güven S, Altuntaş Ü, Bıyıklı N, Yıldız N, et al. Changes in bacterial resistance patterns of pediatric urinary tract infections and rationale for empirical antibiotic therapy. Balkan Med J. 2017;34(5):432–5.

4. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. Clin Microbiol Rev. 2005;18(2):417–22.

5. Agegnehu A, Worku M, Nigussie D, Lulu B, Tadesse BT. Pediatric febrile urinary tract infection caused by ESBL producing Enterobacteriaceae species. Biomed Res Int. 2020;2020:1–8.

6. Fan NC, Chen HH, Chen CL, Ou LS, Lin TY, Tsai MH, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli in children. Journal of microbiology, immunology, and infection. 2014 Oct 1;47(5):399–405.

7. 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. Pediatric Nephrology. 2010 May;25(5):919–25.

8. Marra AR, Wey SB, Castelo A, Gales AC, Cal RGR, do Carmo Filho JR, et al. Nosocomial bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae: Impact of extended-spectrum β-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. BMC Infect Dis. 2006 Feb 14;6:1–8.

9. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol. 2015 Mar 1;67(3):546–58.

10. Luna-Pineda VM, Ochoa SA, Cruz-Córdova A, Cázares-Domínguez V, Reyes-Grajeda JP, Flores-Oropeza MA, et al. Correction: Features of urinary Escherichia coli isolated from children with complicated and uncomplicated urinary tract infections in Mexico. PLoS One. 2018 Nov 1;13(11).

11. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. 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 Sep;128(3):595–610.

12. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric Urinary Tract Infections. Pediatr Clin North Am. 2006 Jun;53(3):379–400.

13. Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing NICE guideline. 2018;1–38.

14. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management NICE guideline. 2022 Jul 27;1–32.

15. Karaman İ, Germiyanoğlu C. Çocuk Ürolojisi Güncelleme. Türk Üroloji Derneği. 2017 Nov;15:27–42.

16. Hasanoğlu E, Darendeliler F, Bideci A, Kutluk T, Ezgü Bakkaloğlu S, Düşünsel Ruhan, et al. Türkiye Milli Pediatri Derneği ve Yandal Dernekleri İşbirliği ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları-13. 2014 Dec.

17. Jackson EC. Urinary Tract Infections in Children: Knowledge Updates and a Salute to the Future. Pediatr Rev. 2015 Apr 1;36(4):153–66.

18. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis WR. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. Am J Infect Control. 2001;29(3):152–7.

19. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary Tract Infection: Significance and Management. Bull N Y Acad Med. 1986 Mar;62(2):131–48.

20. Nakip Ö. İdrar yolu enfeksiyonları. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017. p. 2523–7.

21. Bollgren I, Winberg J. The Periurethral Aerobic Bacterial Flora in Healthy Boys and Girls. Acta Pediatr Scand. 1976;65:74–80.

22. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner E, Harmon W, editors. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; 2004. p. 1007–27.

23. Sussman M. Microbiology and defences of the urinary tract. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 1992;2:1213–30.

24. Sobel J, Kaye D. Urinary tract infections. Practice of İnfectious Diseases. 3:582–611.

25. Rubin R, Cotran R, Tolkoff-Rubin N. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy. In: Brenner B, editor. The Kidney. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 1597–654.

26. Chon CH, Lai FC, Dairiki Shortliffe LM. Pediatric Urinary Tract Infections. Pediatr Clin North Am. 2001 Nov;48(6):1441–58.

27. Bauer R, Kogan BA. New Developments in the Diagnosis and Management of Pediatric UTIs. Urologic Clinics of North America. 2008 Feb;35(1):47–58.

28. Mårild S, Hansson S, Jodal U, Odén A, Svedberg K. Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2004;93(2):164–7.

29. Hanson LÅ, Korotkova M, Håversen L, Mattsby-Baltzer I, Hahn-Zoric M, Silfverdal SA, et al. Breast-feeding, a complex support system for the offspring The immune system of the newborn. Pediatrics International. 2002;44:347–52.

30. Can Güler T, Yağcı N. Urinary Incontinence In Women And Physical Therapy. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitisü Dergisi. 2006 Sep;11:205–2018.

31. Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M. Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection. Pediatrics International. 2002;44:658–62.

32. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. New England Journal of Medicine. 2011 Jul 21;365:239–50.

33. Elder JS. Nelson Pediatri 21.Baskı Vezikoüreteral Reflü. In: Özdemir EG, editor. 21st ed. Elsevier; 2021. p. 2796–800.

34. Yavuz S. Current Trends in Vesicoureteral Reflux. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi. 2014 Oct 8;6(3):113–20.

35. Seruca H. Vesicoureteral Reflux and Voiding Dysfunction: A Prospective Study. J Urol. 1989 Aug 1;142(2):494–8.

36. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. Pediatric Radiology International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. Pediatr Radiol. 1985;15:105–9.

37. Aygün C, Tekgül S. Çocuklarda İdrar Kontrolü ve İşeme Disfonksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi. 1998;19(1):65–71.

38. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric Urinary Tract Infections. Emerg Med Clin North Am. 2011;29(3):637–53.

39. Hansen MH, Wang BY, Afzal N, Boineau FG, Lewy JE, Shortliffe LMD. Effect of urinary tract infection on ureteropelvic junction obstruction in a rat model. Urology. 2003 Apr 1;61(4):858–63.

40. Yalçınkaya F. Çocukluk Çağında İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Vezikoüreteral Reflü. Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences. 2008;4(1):42–8.

41. Franco I. Overactive Bladder in Children. Part 1: Pathophysiology. Journal of Urology. 2007 Sep;178(3):761–8.

42. Austin PF, Ritchey ML. Dysfunctional Voiding. Pediatr Rev. 2000 Oct;21(10):336–41.

43. Rushton HG. Wetting and Functional Voiding Disorders. Urologic Clinics of North America. 1995 Feb;22(1):75–91.

44. Herndon CDA, Joseph DB. Urinary Incontinence. Pediatr Clin North Am. 2006 Jun;53(3):363–77.

45. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. Journal of Urology. 2006 Jul;176(1):314–24.

46. Elder JS. Enürezis ve İşeme Disfonksiyonu. In: Özdemir EG, editor. Nelson Pediatri. 21st ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2021. p. 2816–21.

47. Alpay H, Karaaslan Bıyıklı N. İşeme Bozuklukları. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2003;12(3):122–6.

48. Pohl H, Bauer S, Borer J, Diamond D, Grant R, Briscoe C, et al. The outcome of voiding dysfunction managed with clean intermittent catheterization in neurologically and anatomically normal children. BJU Int. 2002;89:923–7.

49. Nø Rgaa Rd JP, Dj Urh Uus JC, Watan Abe H, Stenb G AE, Lettg BE. Experience and current status of research into the pathophysiology of nocturnal enuresis. Br J Urol. 1997;79:825–35.

50. Bak M, Bıcılıoğlu Y, Serdaroğlu E. Monosemptomatik nokturnal enürezis ve tedavisi. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi. 2007;16:104–17.

51. Kefi A, Tekgül S. Nokturnal Enürezis. Türk Üroloji Dergisi. 2006;32(1):99–105.

52. Cendron M. Primary nocturnal enuresis: current. American family physician. 1999;59(5):1205–20.

53. Persson-Jiinemann C, Seemann O, Köhrmann KU, Jünemann KP, Alken P, Words K. Pediatrie Urology Comparison of Urodynamic Findings and

Response to Oxybutynin in Nocturnal Enuresis Introduction Patients and Methods. EurUrol. 1993;24:92–6.

54. Elder JS. Nöropatik mesane. In: Özdemir EG, editor. Nelson Pediatri. 21st ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2021. p. 2813–6.

55. Joseph DB, Bauer SB, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. Clean, Intermittent Catheterization of Infants With Neurogenic Bladder. Pediatrics. 1989;84(1):78–82.

56. Thakar R, Rath B, Prakash SK, Mittal SK, Talukdar B. Urinary tract infection in infants and young children with diarrhea. Indian Pediatr. 2000;37(8):886–9.

57. Maria E, Soeiro D, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y. Influence of Nephrotic State on The Infectious Profile in Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2004;59(5):273–8.

58. Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harmon W, editors. Pediatric Nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1091–112.

59. Alon US, Srivastava T. Urolithiasis. In: Kher K, Schnaper H, Makker S, editors. Clinical Pediatric Nephrology. 2nd ed. India: Informa UK Ltd; 2007. p. 539–52.

60. Sobel JD. Pathogenesis of Urinary Tract Infection Role of Host Defenses. ınfectious Diseas Clinics of North America. 1997 Sep;11(3):531–49.

61. Adams GR, Ball CS, Corwin RM, Fuquay D, Harley BM, Heimerl MJ, et al. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. Pediatrics. 1999 Apr;103(4):843–1052.

62. Honkinen O JTMJEJRO. Bacteremic urinary tract infection in children. Pediatr Infect Dis J. 2000;19(7):630–4.

63. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an Early Diagnostic Sign of Urinary Tract Infection in Infancy. Pediatrics. 2002 May 5;109(5):846–51.

64. Roberts KB. Revised AAP Guideline on UTI in Febrile Infants and Young Children. American Family Phsycian. 2012 Nov 15;86(10):940–6.

65. Shortliffe LMD. Infection and Inflammation of the Pediatric Genitourinary Tract. In: Campbell-Walsh Urology. Elsevier; 2012. p. 3085-3122.e13.

66. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. J Pediatr Urol. 2017 Dec 1;13(6):567–73.

67. Downs SM. American Academy of Pediatrics Technical Report: Urinary Tract Infections in Febrile Infants and Young Children. Pediatrics. 1999 Apr;103(4):1–60.

68. Ma JF, Shortliffe LMD. Urinary tract infection in children: Etiology and epidemiology. Urologic Clinics of North America. 2004 Aug;31(3):517–26.

69. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: A systematic review. BMC Pediatr. 2005 Apr 5;5.

70. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, et al. Febrile urinary tract infections in young children: Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2012;101(5):451–7.

71. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary Tract Infections in Infants and Children: Diagnosis and management. Paediatr Child Health. 2011;19(6):315–9.

72. Jerardi EK, Jackson EC. İdrar Yolu Enfeksiyonları. In: Özdemir EG, editor. Nelson Pediatri. 21st ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2021. p. 2789–95.

73. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. Journal of Urology. 2013 Jul;190(1):222–7.

74. Zedan TH. Molecular Discrimination of Klebsiella oxytoca using Polymerase Chain Reaction Targeted Polygalacturonase (pehX) Gene. Int J Curr Microbiol Appl Sci. 2017 Jun 20;6(6):2092–8.

75. Yılmaz R. Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Yaklaşım. Chronicles of Precision Medical Researchers. 2020;1(2):56–63.

76. Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN. Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. Indian Journal of Urology. 2010 Jul 1;26(2):159–66.

77. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, Mckinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. Clinical İnfectious Diseases. 2000 Jan;30:14–8.

78. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. Nat Rev Urol. 2010 Dec;7(12):653–60.

79. Winberg J. Commentary: Progressive renal damage from infection with or without reflux. Journal of Urology. 1992;148(5 II):1733–4.

80. Langley JM, Hanakowski M, LeBlanc JC. Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. Am J Infect Control. 2001;29(2):94–8.

81. Mittal R, Aggarwal S, Sharma S, Chhibber S, Harjai K. Urinary tract infections caused by Pseudomonas aeruginosa: A minireview. J Infect Public Health. 2009;2(3):101–11.

82. Yıldırım M. Enterokoklar ve Enterokoklarla Gelisen Infeksiyonlar. Düzce Üniversitesi Tip Fakültesi Dergisi. 2007;2:46–52.

83. MacNeily AE. Pediatric urinary tract infections: current controversies. Can J Urol. 2001;8(1):18–23.

84. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? Pediatrics. 2007 Oct;120(4).

85. Wolff O, Maclennan C. Evidence behind the WHO guidelines: Hospital care for children: What is the appropriate empiric antibiotic therapy in uncomplicated urinary tract infections in children in developing countries? J Trop Pediatr. 2007 Jun;53(3):150–2.

86. Ismaili K, Wissing KM, Lolin K, Le PQ, Christophe C, Lepage P, et al. Characteristics of first urinary tract infection with fever in children: A prospective clinical and imaging study. Pediatric Infectious Disease Journal. 2011;30(5):371–4.

87. Kara A, Gurgoze MK. The use of nitrofurantoin for children with acute cystitis caused by extended-spectrum B-lactamase–producing Escherichia coli. J Pediatr Urol. 2019 Aug 1;15(4):378.e1-378.e5.

88. Neuhaus TJ, Berger C, Buechner K, Parvex P, Bischoff G, Goetschel P, et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. Eur J Pediatr. 2008 Sep;167(9):1037–47.

89. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral Versus Initial Intravenous Therapy for Urinary Tract Infections in Young Febrile Children. Pediatrics. 1999 Jul 1;14:79–86.

90. Gökçe I, Alpay H, Biyikli N, Özdemir N. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. Pediatric Nephrology. 2006 Sep;21(9):1327–8.

91. Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A, Özçakar ZB, Acar B, Güriz H, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2006 Nov;28(5):413–6.

92. Davies J, Dorothy D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2010 Sep;74(3):417–33.

93. C Reygaert W. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. AIMS Microbiol. 2018;4(3):482–501.

94. Yüce A. Antimikrobik İlaçlara Direnç Kazanma Mekanizmaları. Klimik Dergisi . 2001;14(2):41–6.

95. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, et al. β-Lactamases and β-Lactamase Inhibitors in the 21st Century. J Mol Biol. 2019 Aug 23;431(18):3472–500.

96. Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and β-lactam resistance. FEMS Microbiol Rev. 2008 Mar;32(2):361–85.

97. Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. Extended-spectrum β-lactamases: Implications for the clinical laboratory and therapy. Korean Journal of Laboratory Medicine. 2008;28(6):401–12.

98. Bradford PA. Extended-spectrum β-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev. 2001;14(4):933–51.

99. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β-lactamases: A clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005 Oct;18(4):657–86.

100. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A Functional Classification Scheme for-Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(6):1211–33.

101. Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN. Prevalence of extended spectrum-lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-99). Diagn Microbiol Infect Dis. 2002;42:193–8.

102. Garcia-Rodriguez JA, Jones RN. Antimicrobial resistance in Gram-negative isolates from European intensive care units: Data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programme. Journal of Chemotherapy. 2002;14(1):25–32.

103. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet İnfectious Diseases. 2008 Mar;8:159–66.

104. Kung CH, Ku WW, Lee CH, Fung CP, Kuo SC, Chen TL, et al. Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: A prospective cohort study. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2015 Apr 1;48(2):168–74.

105. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, Cadeddu C, Cunietti E, Luzzaro F, et al. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β-lactamase-producing gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012 Dec;67(12):2982–7.

106. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum β-lactamase-producing organisms. Journal of Hospital Infection. 2009 Dec;73(4):345–54.

107. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Dondero F, Durand F, Marcon E, et al. Pretransplant fecal carriage of extended-spectrum β-lactamase-producing enterobacteriaceae and infection after liver transplant, France. Emerg Infect Dis. 2012 Jun;18(6):908–16.

108. Cohen-Nahum K, Saidel-Odes L, Riesenberg K, Schlaeffer F, Borer A. Urinary tract infections caused by multi-drug resistant proteus mirabilis: Risk factors and clinical outcomes. Infection. 2010 Feb;38(1):41–6.

109. Warren RE, Harvey G, Carr R, Ward D, Doroshenko A. Control of infections due to extended-spectrum b-lactamase-producing organisms in hospitals and the community. Clin Microbiol Infect . 2008 (14):124-133.

110. Ayalew K, Nambiar S, Yasinskaya Y, Jantausch BA. Carbapenems in Pediatrics. Ther Drug Monit. 2003;25(5):593–9.

111. Chiotos K, Han JH, Tamma PD. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. Curr Infect Dis Rep. 2016 Jan 1;18(1):1–11.

112. Moxon CA, Paulus S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. Journal of Infection. 2016 Jul 5;72:41–9.

113. Malhotra SM, Kennedy WA. Urinary tract infections in children: Treatment. Urologic Clinics of North America. 2004 Aug;31(3):527–34.

114. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng NDC, Fettich J, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. Pediatric Nephrology. 2004 Oct;19(10):1122–6.

115. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Clinical nephrology Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. Pediatric Nephrology. 1998;12:727–36.

116. Wennerstro M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. Ambulatory blood pressure 16±26 years after the first urinary tract infection in childhood. J Hypertens. 2000;18:485–91.

117. Shah G, Upadhyay J. Controversies in the Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in Children. Pediatr Drugs. 2005;7(6):339–46.

118. 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. 2023 Sep 1;12(9).

119. 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 1;20:4–10.

120. Ahmed M, Long WNW, Javed S, Reynolds T. Rising resistance of urinary tract pathogens in children: a cause for concern. Ir J Med Sci. 2022 Feb 1;191(1):279–82.

121. Demir M, Kazanasmaz H. Uropathogens and antibiotic resistance in the community and hospital-induced urinary tract infected children. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Mar 1;20:68–73.

122. Yolbas I, Tekin R, Kelekci S, Tekin A, Okur MH, Ece A, et al. Community-acquired urinary tract infections in children: pathogens, antibiotic

susceptibility and seasonal changes. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;(17):971–6.

123. Samancı S, Pınarbaşı AS. Microbial etiology and antibiotic resistance in urinary tract infections in children; view from an area where antibiotics are overused. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023;7680–7.

124. Akyol Onder Esra Nagehan, Ertan P. Antibiotic Resistance Patterns in Pediatric Urinary Tract Infections: A Comparison Between 2013-2015 and 2019-2021. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2022 Sep 30;9(3):381–5.

125. Sharef SW, El-Naggari M, Al-Nabhani D, Al Sawai A, Al Muharrmi Z, Elnour I. Incidence of antibiotics resistance among uropathogens in Omani children presenting with a single episode of urinary tract infection. J Infect Public Health. 2015 Sep 1;8(5):458–65.

126. Uyar Aksu N, Ekinci Z, Dündar D, Baydemir C. Childhood urinary tract infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy. Pediatrics International. 2017 Feb 1;59(2):176–80.

127. Bayram MT, Kavukcu S, Alaygut D, Soylu A, Çakmakci H. Place of ultrasonography in predicting vesicoureteral reflux in patients with mild renal scarring. Urology. 2014;83(4):904–8.

128. Zhang X, Xu H, Zhou L, Cao Q, Shen Q, Sun L, et al. Accuracy of early DMSA scan for VUR in young children with febrile UTI. Pediatrics. 2014 Jan;133(1):30–8.

129. Snodgrass WT, Shah A, Yang M, Kwon J, Villanueva C, Traylor J, et al. Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR: A cross-sectional observational study of 565 consecutive patients. J Pediatr Urol. 2013;9(6 Part A):856–63.

130. Avlan D, Gündodu G, Taknlar H, Delibaş A, Nayc A. Relationships among vesicoureteric reflux, urinary tract infection and renal injury in children with

non-neurogenic lower urinary tract dysfunction. J Pediatr Urol. 2011 Dec;7(6):612–5.

131. Dalli S. İdrar Yolu Enfeksiyonu Saptanan Çocuklarda Üriner Sistem Anormallikleri. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Diyarbakırr. 2015;

132. Koçak M, Büyükkaragöz B, Çelebi Tayfur A, Çaltik A, Köksoy AY, Çizmeci Z, et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. Pediatrics International. 2016 Jun 1;58(6):467–71.

133. Wang ME, Lee V, Greenhow TL, Beck J, Bendel-Stenzel M, Hames N, et al. Clinical Response to Discordant Therapy in Third-Generation Cephalosporin-Resistant UTIs. Pediatrics. 2020;145(2):20191608.

134. Sakran W, Smolkin V, Odetalla A, Halevy R, Koren A. Community-acquired urinary tract infection in hospitalized children: Etiology and antimicrobial resistance. A comparison between first episode and recurrent infection. Clin Pediatr (Phila). 2015 May 9;54(5):479–83.

135. Wu CT, Lee HY, Chen CL, Tuan PL, Chiu CH. High prevalence and antimicrobial resistance of urinary tract infection isolates in febrile young children without localizing signs in Taiwan. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2016 Apr 1;49(2):243–8.

136. Cag Y, Haciseyitoglu D, Ozdemir AA, Cag Y. Antibiotic resistance and bacteria in urinary tract infections in pediatric patients. Medeni Med J. 2021;36(3):217–24.

137. Çelik Ümit, Alhan Emre. Pediatrik Enfeksiyonlarda Zorlu Patojen: Enterokoklar. Çocuk Enfeksiyon Dergisi. 2008;2:58–66.

138. Fan NC, Chen HH, Chen CL, Ou LS, Lin TY, Tsai MH, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli in children. J Microbiol Immunol Infect. 2014 Oct 1;47(5):399–405.

139. Calzi A, Grignolo S, Caviglia I, Calevo MG, Losurdo G, Piaggio G, et al. Resistance to oral antibiotics in 4569 Gram-negative rods isolated from urinary tract infection in children. Eur J Pediatr. 2016 Sep 1;175(9):1219–25.

140. Albaramki JH, Abdelghani T, Dalaeen A, Khdair Ahmad F, Alassaf A, Odeh R, et al. Urinary tract infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing bacteria: Risk factors and antibiotic resistance. Pediatrics International. 2019 Nov 1;61(11):1127–32.

8. EKLER

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

	PROTOKOL KODU	**09.2022.427**
	PROJE ADI	**Çocuklarda genişletilmiş beta laktamaz pozitif ve negatif idrar yolu enfeksiyonlarının değerlendirilmesi**
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	**Prof. Dr. İbrahim GÖKÇE**

KARAR BİLGİLERİ	**Tarih 04.07.2022** Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniv. Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	Koç Üniv. Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	İstinye Üniv. Sağlık Bilimleri Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr.. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	