

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI İDRAR YOLU
ENFEKSİYONLARINDA ÜROPATOJENLERİN
YILLARA GÖRE DİRENÇ PROFİLİ

Dr. İkbal Nur ŞAFAK

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI İDRAR YOLU
ENFEKSİYONLARINDA ÜROPATOJENLERİN
YILLARA GÖRE DİRENÇ PROFİLİ

Dr. İkbal Nur ŞAFAK

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ash KAVAZ TUFAN

ESKİŞEHİR
2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İkbal Nur ŞAFAK'a ait "Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Üropatojenlerin Yıllara Göre Direnç Profili" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:/...../.....

Jüri Başkanı Doç. Dr. Aslı KAVAZ TUFAN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Ömer KILIÇ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Aysun ÇALTIK YILMAZ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
..... Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŐEKKÖR

Eskişehir Osmangazi Öniversitesi Tıp Faköltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaőan, tezimin her aőamasında beni destekleyen ve katkılarıyla bana yardımcı olan değerli tez danıőman hocam Doç. Dr. Aslı KAVAZ TUFAN'a, tez ęalıőmalarım sırasında beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Ömer KILIÇ'a, eğitimim süresince desteklerini hiç esirgemeyen tüm ęalıőma arkadaşlarıma en içten teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Şafak, İN. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında üropatojenlerin yıllara göre direnç profili. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021. İdrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi tedavi başarısızlığına neden olmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada üropatojenlerin yıllara göre direnç profilinin değerlendirilmesi, antibiyotik direnç gelişimini etkileyen risk faktörlerinin bulunması ve tedavide kullanılacak uygun ampirik antibiyotiğin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu tek merkezli, retrospektif çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde Ocak 2010–Aralık 2019 tarihleri arasında yürütüldü. İdrar yolu enfeksiyonu tanılı 1 ay-18 yaş arası 1852 çocuk hasta ve onlara ait 10^5 CFU/mL üzerinde üropatojen üremesi olan 2340 idrar kültürü çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, idrar yolu enfeksiyonu atak sayısı, ürolojik anomali varlığı, antibiyotik profilaksi kullanımı, üropatojenlerin yıllara göre antibiyotik dirençleri, ESBL pozitif hastaların özellikleri ve ESBL pozitif üropatojenler ile ilgili veriler kaydedildi. Hastaların %70.6'sı (n=1308) kız, %29.4'ü erkekti. Yaş ortalamaları 73 ± 61 ay (1-215 ay) olup idrar yolu enfeksiyonu atak sayısı 2.5 ± 3.8 (1-39) idi. En sık görülen üropatojenler *E.coli* (%59.6) ve *Klebsiella spp.* (%11.5) idi. Yıllara göre *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter spp.* üremesinde istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($p<0.001$). ESBL pozitif üropatojenlerin oranı %16.2 olup infantlarda, tekrarlayan İYE geçirenlerde, üriner anomalisi olan ve profilaktik antibiyotik kullananlarda ESBL pozitifliği daha yüksekti ($p<0.05$). Direncin en yüksek olduğu antibiyotikler; penisilin (%60.8), ampisilin (%55.7), trimetoprim-sülfametaksazol (%40.8)'dur. ESBL pozitif *Klebsiella* suşlarında imipenem ve meropenem direncinin arttığı saptandı ($p<0.05$). Sonuç olarak, üropatojenlerin antibiyotik dirençleri hastaların klinik özelliklerine göre değişir. İYE tedavisinde özellikle 12 aydan küçük infantlarda, üriner anomali ve tekrarlayan İYE öyküsü olanlarda direncin daha yüksek olması nedeniyle yerel çalışmalar doğrultusunda uygun antibiyotik seçimi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İdrar yolu enfeksiyonu, antibiyotik direnci, ESBL

ABSTRACT

Şafak, İN. Resistance profile of uropathogens by years in childhood urinary tract infections. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis, Eskişehir, 2021. Development of resistance to antibiotics used in urinary tract infections causes treatment failure. Therefore, the aim of this study is to evaluate the resistance profile of uropathogens by years, to find risk factors affecting the development of antibiotic resistance, and to determine the appropriate empirical antibiotic to be used in treatment. This single center, retrospective study was conducted between January 2010 and December 2019 at Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. 1852 pediatric patients between 1 month and 18 years of age with a diagnosis of urinary tract infection and 2340 urine cultures of these patients with uropathogen growth above 10^5 CFU/mL were included. Data on age, gender, number of urinary tract infection episodes, presence of urological anomalies, use of antibiotic prophylaxis, antibiotic resistance of uropathogens by years, characteristics of patients with ESBL positivity and ESBL positive uropathogens were recorded. 70.6% (n=1308) of the patients were girls and 29.4% were boys. The mean age was 73 ± 61 months (1-215 months) and the number of urinary tract infection episodes was 2.5 ± 3.8 (1-39). The most common uropathogens were *E.coli* (59.6%) and *Klebsiella spp.* (11.5%). There was a statistically significant increase in the growth rate of *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter spp.* by years ($p < 0.001$). The rate of ESBL positive uropathogens was 16.2% and ESBL positivity was higher in infants, patients with recurrent UTIs, urinary anomalies, and those who used prophylactic antibiotics ($p < 0.05$). Antibiotics with the highest resistance were penicillin (60.8%), ampicillin (55.7%), trimethoprim-sulfamethoxazole (40.8%). It was found that imipenem and meropenem resistance increased in *Klebsiella* strains ($p < 0.05$). In conclusion, antibiotic resistance of uropathogens varies according to the clinical characteristics of the patients. In the treatment of UTI, especially in infants younger than 12 months, and those with urinary anomalies and a history of recurrent UTIs, appropriate antibiotic should be chosen in accordance with local studies.

Key Words: Urinary tract infection, antibiotic resistance, ESBL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Terminoloji ve Sınıflandırmalar	3
2.1.1. Enfeksiyonun Lokalizasyonuna Göre Sınıflandırma	3
2.1.2. Tekrarlama Sayısına Göre Sınıflandırma	3
2.1.3. Semptomlarına Göre Sınıflandırma	3
2.1.4. Komplike Olup Olmamasına Göre Sınıflandırma	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etiyoloji	5
2.4. İdrar Yolu Enfeksiyonu Patogenezi	6
2.4.1. Bakteriyel Virülans Faktörü	6
2.4.2. Konakçı Savunma Mekanizmaları ve İmmün Cevabın Rolü	7
2.4.3. Konakçı Üriner Sistem Anomalilerinin Rolü	9
2.5. Üriner Sistem Anomalileri	9
2.5.1. Renal Agenezi	10
2.5.2. Renal Hipoplazi ve Displazi	10

2.5.3. Multikistik Displastik Böbrek (MKDB)	11
2.5.4. Atnalı Böbrek	11
2.5.5. Ektopik Böbrek	11
2.5.6. Üreteropelvik Darlık (UP darlık)	12
2.5.7. Vezikoüreteral Reflü (VUR)	12
2.5.8. Posterior Üretral Valv (PUV)	13
2.5.9. Çift Toplayıcı Sistem	14
2.5.10. Diğer İdrar Yolları Anomalileri	14
2.6. İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Genel Yaklaşım	16
2.6.1. Klinik Özellikler	16
2.6.2. İdrar Örneği Toplama Yöntemleri	17
2.6.3. Tanı	17
2.6.4. Radyolojik Görüntülemeye En Sık Kullanılan Yöntemler	18
2.6.5. Tedavi	19
2.6.6. Antibiyotik Profilaksi	21
2.7. Antibiyotik Direnci	22
2.7.1. Antibiyotik Direnci Nedenleri ve Risk Faktörleri	22
2.7.2. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
KAYNAKLAR	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

AME	Aminoglikozid modifiye edici enzim
AMP	Antimikrobiyal peptid
AP	Anteroposterior
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CAKUT	Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalisi
CFU	Koloni oluşturan birim
D	Direnç
DNA	Deoksiribonükleik asit
ESBL	Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz
GAG	Glikozaminoglikanlar
IgA	İmmüoglobulin A
IL	İnterlökin
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
MKDB	Multikistik displastik böbrek
PBP	Penisilin bağlayıcı protein
PUV	Posterior üretral valv
RNA	Ribonükleik asit
SD	Standart sapma
TAK	Temiz aralıklı kateterizasyon
TLR	Toll-like reseptör
TMP-SMX	Trimethoprim sülfametaksazol

UP	Üreteropelvik
USG	Ultrasonografi
VCUG	Voiding sistoüretrografi
VUR	Vezikoüreteral reflü
^{99m} Tc-DMSA	Teknisyum 99m dimerkapto süksinik asit sintigrafisi

ŞEKİLLER

4.1. Antibiyotik profilaksi alanlarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı.	31
4.2. <i>Escherichia coli</i> 'nin yıllara göre antibiyotik dirençleri.	52
4.3. <i>Klebsiella spp.</i> 'nin yıllara göre antibiyotik dirençleri.	53
4.4. ESBL pozitif üropatojenlerin dağılımı.	54

TABLOLAR

4.1. Hastaların cinsiyet dağılımları.	28
4.2. Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı.	28
4.3. Hastaların üriner anomali varlığına göre değerlendirilmesi.	29
4.4. Üriner anomali varlığının yaş gruplarına göre dağılımı.	29
4.5. Üriner sistem anomalisi olanların altta yatan anomalilerine göre dağılımı.	30
4.6. Hastaların antibiyotik profilaksi kullanıp kullanmamasına göre dağılımı.	30
4.7. İdrar yolu enfeksiyonu atak sayılarının dağılımı.	31
4.8. Hastaların özelliklerine göre İYE atak sayılarının değerlendirilmesi.	32
4.9. İdrar kültüründe üreyen üropatojenlerin genel dağılımı.	33
4.10. Üropatojenlerin cinsiyete göre değerlendirilmesi.	34
4.11. Üropatojenlerin yaş gruplarına göre dağılımı.	35
4.12. Üropatojenlerin üriner anomali varlığına göre değerlendirilmesi.	36
4.13. Antibiyotik profilaksi kullanımına göre üropatojenlerin sıklıklarının değerlendirilmesi.	37
4.14. İdrar yolu enfeksiyonu atak sayısına göre üropatojenlerin değerlendirilmesi.	38
4.15. Üropatojenlerin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında sıklıklarının değerlendirilmesi.	39
4.16. Üropatojenlerin genel antibiyotik direnç dağılımları.	40
4.17. Yaş gruplarına göre üropatojenlerin antibiyotik dirençlerinin dağılımı.	42
4.18. Antibiyotik profilaksi alan hastalarda 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında üropatojenlerin antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi.	43
4.19. İdrar yolu enfeksiyonu atak sayısına göre üropatojenlerin antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi.	44
4.20. Üriner anomalisi olan hastalarda 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında idrar kültürlerinde üreyen <i>E.coli</i> 'nin antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi.	45
4.21. Üriner anomalisi olan hastalarda 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında idrar kültürlerinde üreyen <i>Klebsiella spp.</i> 'nin antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi.	46
4.22. Üriner anomalisi olan hastalarda 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında idrar kültürlerinde üreyen <i>Proteus spp.</i> 'nin antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi.	47

4.23. İdrar kültüründe izole edilen <i>Escherichia coli</i> 'nin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi.	48
4.24. İdrar kültüründe izole edilen tüm <i>Klebsiella spp.</i> 'nin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi.	49
4.25. İdrar kültüründe izole edilen tüm <i>Proteus spp.</i> 'nin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi.	50
4.26. Üropatojenlerin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi.	51
4.27. ESBL pozitif (+) üropatojen sıklığı ve bu üropatojenlerin dağılımı.	54
4.28. Yaş gruplarına göre üropatojenlerin ESBL durumunun değerlendirilmesi.	55
4.29. Antibiyotik profilaksi kullanımı ve ESBL durumunun karşılaştırılması.	56
4.30. Antibiyotik profilaksi alan hastalarda üropatojenlerin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasındaki ESBL durumlarının değerlendirilmesi.	56
4.31. Üriner sistem anomali varlığı ile ESBL pozitifliği ilişkisinin değerlendirilmesi.	57
4.32. <i>Escherichia coli</i> ve tüm <i>Klebsiella spp.</i> 'lerin yıl gruplarına göre ESBL ilişkisinin değerlendirilmesi.	57
4.33. ESBL (+) <i>Escherichia coli</i> 'nin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi.	58
4.34. ESBL (+) <i>Klebsiella spp.</i> 'nin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi.	59

1. GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE); üretra, mesane, üreter ya da böbrek gibi üriner sistemin herhangi bir bölümünde oluşan enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Günümüzde çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonlardan sonra hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı en sık karşılaşılan ikinci enfeksiyon idrar yolu enfeksiyonudur (1, 2). Çocukların yaş ve cinsiyetlerine göre İYE prevalansı değişiklik göstermektedir. Cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında hayatlarının ilk yılında erkek hastalar 5.4 kat, bir yaşından sonra kız hastalar 10 kat daha fazla İYE geçirmektedir (3). On dokuz yaş altındaki çocukların yaklaşık %7'si hayatları boyunca en az 1 kez idrar yolu enfeksiyonu geçirmektedir (4).

İdrar yolu enfeksiyonunun tanısı hastanın klinik bulgularından şüphelenilmesi sonrasında yapılan tam idrar tetkiki ve kültürü sonucuna göre konulur. Hastalara kültür sonucu çıkmadan ise ampirik antibiyotik tedavisi başlanır. Kültür sonucuna göre ise antibiyotik tedavisi düzenlenir (5-7). İdrar yolu enfeksiyonu tanısı konulan hastalara ilk 48 saatte erken ampirik tedavi başlanması önemlidir. Özellikle $>39^{\circ}\text{C}$ ateşi, toksik görünümü, kostavertebral açı hassasiyeti, bilinen immün yetmezliği ve ürolojik anomalisi olan hastalar renal skar oluşumu açısından riskli grupta olup erken ampirik tedavi başlanması gerekmektedir. Genitoüriner sistem anomalisi olmayan hastalarda ilk tercih ağızdan sefalosporin grubu antibiyotiklerdir. Renal skar oluşumu açısından yüksek riskli olan grupta ise ikinci (sefuroksim vb.) ve üçüncü kuşak (sefiksime, sefdinir, seftibuten vb.) sefalosporinler tercih edilmektedir. *Escherichia coli* (*E.coli*) en yaygın İYE etkeni olup vakaların %50'sinde amoksisilin ve ampisilin direnci olduğu için ampirik tedavide rutin olarak kullanılmamalıdır. Parenteral tedavide üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler (seftriakson, sefotaksim, sefepim) ve aminoglikozidler önerilmektedir. Eğer enterokokkal etkene bağlı enfeksiyon düşünülüyorsa ampisilin kullanılmalıdır. Kesin tedavi ise idrar kültür sonucuna göre düzenlenmelidir (8-12).

Tüm dünyada altmış yıldan uzun süredir bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik kullanılmaktadır. Bu süreçte enfeksiyonlara bağlı mortalite oranları azalmakla beraber antibiyotik direncinde artış önemli bir sorun haline gelmiştir. Antibiyotik direnç gelişiminde çeşitli mekanizmalar yer almaktadır. Bu

direnç mekanizmaları intrensek bakteri direnci ya da kazanılmış *de nova* mutasyon (plazmid, integron ya da transpozon gibi mobil genetik elementlerin horizontal transferi) sonucu oluşur. Ek olarak, antibiyotik tedavisi gerektirmeyen viral enfeksiyonlar gibi yanlış kullanılan ya da yeterli süre kullanılmayan antibiyotik tedavileri ile tedavi başlangıcının geciktirilmesi bakteri yükünü artırarak enfeksiyonun ilerlemesine ve antibiyotik dirençli bakteri türlerinin artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda bakterilerde antibiyotik gelişiminin önlenmesinde tedavinin erken başlanması, ardışık antibiyotik tedavisi yerine kombine tedavi kullanılması ve tedavinin yarıda bırakılmaması önerilmektedir (13, 14).

Günümüzde çocuklarda en sık görülen idrar yolu enfeksiyon etkeni *E.coli* (vakaların %75-90'ı) olup diğer etkenler *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* türleridir (15). Ülkemizde yapılan çalışmalarda *E. coli* dışında diğer üropatojenlerin de yıllara göre sıklığının arttığı ve bu etkenlerin tedavisinde sık kullanılan ampisilin, trimetoprim-sülfametaksazol, gentamisin, amikasin, sefuroksim, seftriakson gibi antibiyotiklere direncin arttığı hatta %58.5 oranında çoklu ilaç direnci geliştiği saptanmıştır (16).

Bu çalışmanın amacı üropatojenlerin yıllara göre direnç profilinin değerlendirilmesi, direnç gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin saptanması, antibiyotik profilaksisi ve altta yatan üriner sistem anomalilerinin direnç gelişimindeki etkileri, ESBL (genişlemiş spektrumlu β -laktamaz) pozitif olan hastaların özelliklerinin belirlenmesi ve bunda etkili olan faktörlerin bulunması ve uygun ampirik antibiyotik tedavilerinin seçilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Terminoloji ve Sınıflandırmalar

İdrar yolu enfeksiyonları genel olarak idrar yollarının bakterisi, mantar, virüs gibi mikroorganizmalarla enfekte olması sonucu ortaya çıkan klinik tablo şeklinde tanımlanmaktadır. Enfeksiyonun lokalizasyonu, tekrarlama sayısı, eşlik eden semptomlar ve komplike olup olmamasına göre de sınıflandırılmaktadır (17).

2.1.1. Enfeksiyonun Lokalizasyonuna Göre Sınıflandırma

Alt üriner sistem enfeksiyonu (sistit); dizüri, idrar sıklığında artış, kötü kokulu idrar, inkontinans, hematüri, suprapubik ağrı, ateşsiz ya da düşük dereceli ateş (<38 °C) gibi semptomlarla mesane mukozasının inflamasyonu ve eşlik eden idrar kültüründe anlamlı bakteri üremesi olarak tanımlanır. Bu semptomlar yenidoğan ve infantlarda daha nadiren karşımıza çıkar. Üst üriner sistem enfeksiyonu (pyelonefrit) ise renal pelvis ve parankimin yaygın piyojenik enfeksiyonudur. Yüksek ateş (>38 °C), yan ağrısı gibi belirtilerle idrar kültüründe anlamlı bakteri üremesi vardır (17, 18).

2.1.2. Tekrarlama Sayısına Göre Sınıflandırma

İlk enfeksiyon ve tekrarlayan enfeksiyon (düzelmeyen ve reenfeksiyon) olarak sınıflandırılabilir. Düzelmeyen (*unresolved*) bakteriüri, tam olmayan bakteriyel temizlenme (yetersiz tedavi, antibiyotik direnci vb.) sonucu oluşur. Reenfeksiyon ise farklı bir üropatojenle yeniden enfeksiyon gelişmesi ya da tedavi sonrası idrar kültürü temizlendikten sonra aynı üropatojenle yeniden enfeksiyon geçirilmesidir (17, 19).

Tekrarlayan İYE atağı;

- ≥ 2 akut pyelonefrit atağı ya da
- 1 kez akut pyelonefrit ve ≥ 1 kez alt üriner sistem enfeksiyonu ya da
- ≥ 3 kez alt üriner sistem enfeksiyonu olması olarak tanımlanır (20).

2.1.3. Semptomlarına Göre Sınıflandırma

Asemptomatik bakteriüri; semptomatik cevap oluşturmayan ve virülan olmayan bakterilerin kolonizasyonu sonucu oluşur. Bu hastalarda eşlik eden

semptom olmaksızın idrarlarında anlamlı bakteriüri ve/veya lökositüri olabilir (17).

Semptomatik İYE; dizüri, kötü kokulu idrar, idrar inkontinansı, idrara sıkışma, hematüri, karın ağrısı ve kusma gibi semptomların eşlik ettiği idrar yolu enfeksiyonudur (19).

2.1.4. Komplike Olup Olmamasına Göre Sınıflandırma

Komplike olmayan İYE, normal morfolojik ve fonksiyonel yapıda üst ve alt üriner sistem yolları ile normal renal fonksiyon ve immün sistemi olan hastalarda gelişen enfeksiyon olarak tanımlanır.

Komplike İYE ise; bilinen üst ve alt üriner sistem yollarında mekanik ya da fonksiyonel bozukluğu olanlarda ve konağın savunma sistemini bozacak altta yatan nedenlere sahip hastalarda gözlenir (17, 18).

2.2. Epidemiyoloji

İdrar yolu enfeksiyon prevalansı hastaların demografik özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Genel olarak İYE erkeklerin %1'inde, kızların %1-3'ünde görülür. Hayatın ilk yılında idrar yolu enfeksiyonu geçiren erkek/kız oranı 2.8-5.4:1 iken 2 yaşından sonra bu oran 1:10 olarak değişmektedir (21). Yapılan bir meta-analizde ise yaş gruplarına göre İYE prevalansları; 0-3 ay arasında %7.2, 3-6 ay arasında %6.6, 6-12 ay arasında %5.4, 12-24 ay arasında ise %4.5 olup bu yaş aralıklarında sadece 0-3 aylık erkek hastalarda kızlara kıyasla daha fazla İYE görülmektedir. Hayatın ilk 3 ayında sünnetsiz erkeklerde sünnetli olanlara göre İYE prevalansı yaklaşık 10 kat daha fazladır. On dokuz yaşından küçük hastaların %7.8'i İYE geçirmiştir (22). Çocuklarda asemptomatik bakteriüri genel prevalansı %0.31, erkeklerde %0.37 ve kızlarda %0.47 olduğu gösterilmiştir. Piyürisi olmayan asemptomatik bakteriüri genel prevalansı ise %0.21 olup erkeklerde %0.18 ve kızlarda %0.38'dir (23). İlk idrar yolu enfeksiyonundan sonra 6-12 ay içerisinde İYE tekrarlama riski %12 ile %30 arasında olup bu oran ürolojik anomali varlığında daha da yüksektir (24).

2.3. Etiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonuna yol açan çok sayıda üropatojen bulunmakla beraber klinik olarak önemli enfeksiyonlara yol açan mikroorganizmaların başında bakteriler gelmektedir. Bunun dışında viral, fungal ve paraziter etkenler de İYE yapabilmektedir. Bakteriyel olmayan İYE nedenleri olarak hemorajik sistite yol açan *adenovirüs*, immün yetmezlikli ya da posttransplant hastalarda *BK* virüs gibi viral etkenler ve *Candida* gibi fungal etkenler sayılabilir (25, 26). Çoğu komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu *Enterobacteriaceae* olarak bilinen gram negatif bakteri ailesinden kaynaklanmaktadır. *E.coli* en sık İYE nedenidir, ilk kez İYE geçiren hastaların yaklaşık %85-90'ında, tekrarlayan İYE'lerin ise %75'inde etken olarak saptanır. Yaygın olarak idrar yolu enfeksiyonu yapan diğer gram negatif bakteriler arasında *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* ve *Citrobacter* olup hemen hemen tüm enterik organizmalar bu duruma yol açabilirler. İdrar yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %5'ini gram pozitif bakteriler oluşturmaktadır. Bu üropatojenler arasında *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* ve *Enterococcus* türleri yer almaktadır. Komplike İYE daha çok anatomik defekti ve/veya immün yetmezliği olan hastalarda görülüp bu grupta *E.coli*'nin sıklığı komplike olmayan İYE'lere göre daha azdır. *Proteus*, *Morganella*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* türleri ise daha çok komplike İYE'ye neden olur (7, 27).

Nazokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında *E. coli*, *Candida*, *Enterococcus*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* gibi çeşitli mikroorganizmalar yer almaktadır Ayrıca üriner kateter, immün yetmezlik ve diyabet öyküsü olanlar ile yoğun bakım ünitesinde yatan ve uzun süre antibiyotik tedavisi alanlar *Candida* enfeksiyonu açısından risk altındadır (28-31). Üriner kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları nazokomiyal kaynaklı en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Çeşitli nedenlerle üriner kateterizasyon yapılmış hastalarda idrar yolu enfeksiyonu insidansı %8.2 olup bu hastalarda en sık izole edilen üropatojenler *E.coli*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*'dır (32). Hastanede yoğun bakım ünitesinde yatan, üriner kateteri olan hastalarda ise en sık etkenler arasında başta *E.coli*, *Enterococcus faecalis* (*E.faecalis*), *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) gelmektedir (33).

2.4. İdrar Yolu Enfeksiyonu Patogenezi

İdrar yolları, üretranın distal kısmı hariç normalde sterilidir. Sağlıklı çocuklarda özellikle *E.coli*, *Proteus* gibi barsak bakterileri periüretal alanda bulunmaktadır. Bu bakteriler zaman zaman asendan yolla distal idrar yollarına ulaşmakla birlikte sıklıkla enfeksiyona neden olmamaktadırlar. Ancak üriner sistem anomalisi olanlarda, altta yatan immün yetmezlik varlığında ya da virülansı yüksek mikroorganizmalarla karşılaşma durumunda idrar yolu enfeksiyonu gelişebilmektedir (18, 34).

İdrar yolu enfeksiyonlarının çoğunda üropatojen hastanın kendi fekal florasından kaynaklanmaktadır. Virülan olmayan organizmalar daha sonrasında virülan özellik kazanıp asendan, hematojen veya lenfatik yollardan birisiyle yayılır. En sık görülen yayılım şekli asendan yoldur. Bakteriler üriner sistemde periüretal alanda kolonize olup retrograd yolla (asendan) üreter ve böbreklere ulaşır. (27, 35). Lenfatik yayılım; mesane içi basınç artışı olduğunda lenfatik akışın böbreklere doğru olması sonucu olur. Bakterilerin rektal, kolonik veya periüterin lenfatiklerle idrar yollarını enfekte ettiği hipotezi düşünülmektedir, ancak bu yolun İYE gelişiminde önemli bir rolü yoktur. Üropatojenlerin diğer yayılım şekli ise hematojen yol olup bu şekilde bakteriyemi etkeni olan mikroorganizmayla renal parankimde enfeksiyon oluşur. *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) bakteriyemisi ve/veya endokardit olan hastalarda böbrek apsesi sık görülür. Özellikle immün yetmezliği olan çocuklarda *S.aureus*, *Candida* türleri ve tüberküloz etkenleri de hematojen yayılarak İYE'ye neden olmaktadır. Yenidoğan döneminde ise hematojen yayılım sonucu İYE ile birlikte bakteriyemi, menenjit görülebilir. Yapılan çalışmalarda infantlarda idrar yolu enfeksiyonu ile eş zamanlı bakteriyel menenjit riski düşük olmakla birlikte yenidoğanlarda (0-28 günlük), infantlara (29-90 günlük) göre menenjit riski daha yüksek bulunmuştur (36-40). Bu üç yolun dışında genitoüriner sistem fistüllerinde (vezikovajinal fistül, vezikointestinal fistül vb.) direk uzanıyla da idrar yolu enfeksiyonu olabilir (39).

2.4.1. Bakteriyel Virülans Faktörü

İdrar yolu enfeksiyonunun şiddeti etkenin virülans özelliklerine göre değişir. Üropatojenlerin virülans faktörleri arasında; bakteriyel adezyonu sağlayacak fimbria,

lipopolisakkaritler, kapsüler polisakkarit, hemolizin ve metabolik yarışma sayılabilir. Bakteriyel adezyonu sağlayan tip 1 fimbria, S fimbria ve P fimbria bulunmaktadır. Tip 1 fimbria; Tamm-Horsfall glikoprotein, sekretuar immünoglobulin A (IgA) ve üroplakin gibi mannozile glikoproteine bağlanır. S fimbria ise glikoprotein ve glikolipitlerde bulunan siyalik asit epitoplarına bağlanır. P fimbria; eritrosit ve üroepitelyal hücrelerde P kan grubu antijeni olan glikolipitlerdeki Gal α 1-4Gal β epitoplarını tanır. Akut pyelonefrite yol açan suşların %80'inde P fimbria ekspresyonu olması virülans ile yakından ilişkilidir. Gram negatif bakterilerin dış zarlarında Lipid A denilen liposakkarit yapıda bir endotoksin vardır. Bu endotoksin hastalarda ateş, akut faz cevabını oluşturur. Kapsüler polisakkaritler ise bakterinin etrafını sararak kompleman ve fagositlerin litik etkilerini önler. Hemolizin ise sitotoksik olup hücre zarında por oluşturan proteindir. Virülans mekanizmalarının yanı sıra üropatojenik bakteriler demir gibi metabolik ihtiyaçları için konak ile yarışır. Çoğu *E.coli* suşu aerobaktin denilen demire yüksek affinite ile bağlanan protein üretir (18, 34, 41, 42).

2.4.2. Konakçı Savunma Mekanizmaları ve İmmün Cevabın Rolü

Üriner sistemdeki mekanik bariyerlerin bütünlüğü, antibakteriyal moleküllerin yeterli salınmasının yanı sıra doğuştan ve edinilmiş bağışıklık sisteminin düzgün çalışması idrar yolu enfeksiyonunun önlenmesi için gereklidir.

İdrar yollarının savunmasına katkı sağlayan immün olmayan pek çok mekanizma bulunmaktadır. Bunlar arasında idrar yollarında bariyer oluşumu, mukus üretimi, üriner mikrobiom, düzenli mesane boşaltımı ve idrar karakteristiğinde değişiklik olması sayılabilir. İdrar parametrelerinden; pH'nın 6-7 arasında olması, glukozüri, hiperkalsiüri, artmış demir, osmolalitenin <200 mosm/L ya da >1200 mosm/L olması bakteriyel üreme için ortam sağlar. İdrarda ürenin yüksek olması ise bakteriyel çoğalmayı önler. Mesanenin lüminal yüzeyinde bulunan glikozaminoglikanlar (GAG) mesane duvarı geçirgenliği önleyerek patojenlerin adezyonunu önler (43-45).

Genel olarak doğuştan immün sistem;

1. *Toll-like* reseptörler (TLR) gibi patojenleri tanımayı sağlayan reseptörler

2. Plazma protein, sitokin ve kemokinler
3. Epitelyal hücre gibi hücresele komponentler, fagositler, dendritik hücreler
4. Reaktif oksijen, reaktif nitrojen metabolitleri
5. α -defensin, β -defensin vb. antimikrobiyal peptidler (AMP) gibi yapılarından oluşur (46).

Üroepitelyal hücreler; patojenlere karşı ilk savunma hattı olup proinflatuar sitokinlerden antibakteriyal ajanlara kadar çeşitli bileşikler salgılar. Böbrek ve mesane epitel hücrelerinde ise TLR eksprese edilmektedir. Bu reseptörler patojenlerin erken tanınmasını sağlayarak hızlı proinflatuar cevabı oluşturur. Üriner sistemde en sık görülen TLR'ler arasında TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR9 ve TLR11 bulunmakta olup en iyi bilineni TLR4'tür. TLR4 özellikle gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritlerini tanıyarak sitokin ve kemokin cevabını oluşturur. TLR4 genindeki mutasyona bağlı düşük TLR4 ekspresyonunun çocuklarda tekrarlayan İYE'ye neden olduğu gösterilmiştir (47-50).

Üromodülin (Tamm-Horsfall proteini) ise çıkan Henle kulbu epitel hücrelerinden üretilen bir glikoproteindir. Üropatojenik *E.coli*'nin bağlanması sırasında bakterinin epitel hücre yüzeyi ile etkileşimini önler, ayrıca bakterilerin agregasyonunu sağlayarak idrarda atılımını sağlar. Diğer etkisi ise direkt olarak TLR4'ü tetikleyerek dendritik hücreler gibi hücrelerin maturasyonunu sağlar (51, 52).

Üroepitelyal hücreler bir pirojen olan interlökin-6 (IL-6) salgılayarak C-reaktif protein ve mukozal IgA üretimini uyarır. Enfekte olan hücrelerde IL-8 salgılayarak nötrofil migrasyonu ve aktivasyonunu sağlayarak piyüriye neden olur (18). Ayrıca nötrofil hücreleri, CXC-kemokin ligand 1 ve çeşitli bakteriyel ürünlerle aktive olan yüzeyel üroepitelyal hücreler ile makrofoj gibi hücreler tarafından üretilen kemoatraktanlar sayesinde ilgili bölgeye ulaşır (49).

Mast hücreleri ise üroepitelyum altında kan ve lenfatik damarlara yakın bölgede yer alan, İYE'de immunmodülatör etkileri olan hücrelerdir. Mast hücreleri enfeksiyonun erken döneminde tümör nekrozis faktör, histamin gibi proinflatuar

mediyatörler salgılarınca, enfeksiyondan 6-12 saat sonra IL-10 gibi antiinflamatuar sitokinler salgılar. Bu değişim ise epitel bariyerin yıkılması ve yeniden oluşması için önemlidir (53, 54). Makrofaj hücreleri idrar yollarında submukozada yer almaktadır. Enfeksiyonu takiben makrofajlar sitokin ve kemokinler salgılayarak diğer immün hücrelerin aktivasyonunu düzenler (55).

Edinilmiş bağışıklık, immün sistemin hücresele ve humoral komponentinin birlikte çalışmasıyla sağlanır. Enfeksiyon sırasında; aktive T hücreleri çağırılır, ayrıca serum ve idrar spesifik antikorlar oluşur. CD8+ hücreleri, klasik sitotoksik T hücreleri veya intraepitelyal lenfositler olarak işlev görür. Bu hücreler, bakteriler ve virüsle enfekte olmuş hücreler üzerinde sitotoksik etkilerini gösterir ya da hızlıca sitokinler salgılayarak doğuştan immün cevabı uyarır. *T helper 1 (Th1)* hücreleri uygun humoral cevabı oluşturur. Ancak, *T helper 2 (Th2)* hücrelerinin fonksiyonu net bilinmemektedir (56). Humoral sistemin aktivasyonu sonucu ise üriner IgA, IgG antikorları oluşur. Üriner IgA mesane mukozasından *üropatojenik E.coli* gibi bakterilerin temizlenmesinde direk etkiliyken, IgG ise B hücrelerin sınıf değişimi için bir marker ya da direk mukozal temizlenmede etkisi olabileceği belirtilmiştir (57, 58).

2.4.3. Konakçı Üriner Sistem Anomalilerinin Rolü

Çocuklarda üriner sistemin normal anatomik yapıda olması daha sık görülmekle beraber altta yatan böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalisi (CAKUT) idrar yolu enfeksiyonu açısından anlamlıdır. CAKUT'lu çocukların %30'unda ilk bulgu İYE olabilir. İdrar yollarının herhangi bir anatomik ya da fonksiyonel değişikliğine bağlı idrar akışının etkilenmesi önemlidir. Özellikle idrar akışının bozulduğu vezikoüreteral reflü (VUR), posterior üretral valv (PUV) gibi hastalıklarda ya da fimozis, meatal stenoz, labial füzyon, üreterosel, renal taş, üreterovezikal veya üreteropelvik darlık gibi idrar stazına neden olan anatomik tıkanıklar İYE sıklığını etkiler (41, 59-61).

2.5. Üriner Sistem Anomalileri

CAKUT, böbrek ve üriner sistem yollarının gelişiminde defekt olması sonucu ortaya çıkan anomalilerdir. Böbreklerin oluşumu prenatal dönemde 3. haftada başlar ve nefrogenez gestasyonun 36. haftasına kadar devam eder. Bu süreçte herhangi bir

genetik mutasyonun veya çevresel risk faktörlerinin (maternal diyabet, nefrotoksik ilaç kullanımı vb.) olması CAKUT'a yol açabilir. Her 1.15/1000 doğumda major bir konjenital anomali vardır. Bunların %0.16' sı ise renal malformasyondur(62-65).

CAKUT anomali tipine göre sınıflandırılabilir:

1. Böbrek sayısına göre: tek veya çift taraflı renal agenezi
2. Böbrek büyüklüğü ve morfolojisine göre: renal hipoplazi, renal displazi, multikistik displastik böbrek
3. Böbrek pozisyonuna göre: atnalı böbrek, ektopik/pelvik yerleşimli böbrek
4. Çıkış anormalliklerine göre: üreteropelvik darlık, VUR, çift toplayıcı sistem, megaüreter, PUV gibi anomaliler (62).

2.5.1. Renal Agenezi

Gestasyonun ilk haftalarında üreteral tohumcuk ve metanefrik blasterm arasında indüksiyon olmaması sonucu tek veya çift taraflı böbrek oluşmaması durumudur. Tek taraflı renal agenezi 1/3000 canlı doğumda görülürken, bilateral renal agenezi 1/4000 canlı doğumda olur. Tanısı genelde antenatal renal ultrasonografi (USG) ya da çeşitli nedenlerle yapılan USG ile insidental olarak konur. Tek taraflı renal agenezilerde uzun dönemde hipertansiyon, mikroalbüminüri, kronik böbrek hastalığı gelişebilir. Bilateral renal agenezi ise fetal anüri sonucu oligohidroamniyoza yol açarak Potter sekansına (anormal yüz görünümü, pulmoner hipoplazi, oligohidroamniyoz) neden olur. Renal agenezisi olan hastaların 1. derece akrabalarında da renal agenezi sıklığı arttığı için bu kişilerde USG ile değerlendirilmelidir (66-68).

2.5.2. Renal Hipoplazi ve Displazi

Renal hipoplazi de hastaların böbrek morfolojisinin normaldir, ancak böbrek boyutları yaşa ve boya göre <2 standart sapma (SD) altında ve nefron sayısı azdır (69). Renal displazi de ise böbrek boyutları farklı büyüklüklerde olabilir, ancak çoğu normalden küçüktür. Ayrıca mikroskopik olarak; nefron elementleri düzensiz yerleşimlidir ve de nefron sayısı azalmıştır. Metanefrik parankim ise kıkırdak ve kemik dokusuna metaplastik transformasyona uğramıştır (70).

2.5.3. Multikistik Displastik Böbrek (MKDB)

Renal mezenşimin üreter tohumcuğu ile birleşmemesinden kaynaklanan gelişimsel bir bozukluktur. Renal parankimin olmadığı, yerine değişen büyüklüklerde birbirinden bağımsız büyük kistlerden oluşan ve fonksiyon göstermeyen böbrek mevcuttur. MKDB, basit ve kompleks olarak 2 gruba ayrılır. Basit MKDB'de eşlik eden diğer üriner sistem anomalileri yoktur ve renal fonksiyonlar normal ya da normale yakındır. Kompleks MKDB'li hastalarda ise çift taraflı MKDB ya da tek taraflı ancak kontralateral anomalilerle birlikte olması halinde renal fonksiyonlarda bozulma olur. MKDB ile ilişkili olabileceği düşünülen tıbbi durumlar arasında Wilms tümörü, hipertansiyon, kronik böbrek yetersizliği, renal hücreli karsinoma, iç genital anomaliler, VUR ve idrar yolu enfeksiyonu bulunmaktadır. İYE riski 5 yıl içinde, basit MKDB olanlarda %7 iken, kompleks MKDB'lilerde %29'dur (66, 71, 72).

MKDB tanısı genellikle USG ile konur. Renal USG takipleri ise ilk 2 yıl 6 ayda 1 kez, sonrasında MKDB tamamen kaybolana kadar yıllık önerilir (73). MKDB'nin yönetimi öncelikle konservatif izlem olup refrakter hipertansiyon, enfeksiyon ve malignite gelişmesi halinde nefrektomi yapılabilir (66).

2.5.4. Atnalı Böbrek

Böbreklerin alt pollerinden renal parankim ya da fibröz isthmus ile birleşmesidir. Her 1/500 canlı doğumda ve erkeklerde daha sık görülür. Atnalı böbrek, tipik olarak asemptomatik seyrederek ve prenatal USG'de insidental olarak saptanabilir. Bazı hastalar ise İYE, hematüri ve karın ağrısı ile prezente olabilir. Komplikasyonları arasında üreterlerin anormal yerleşimine bağlı üreteropelvik bileşkede obstruksiyona bağlı hidronefroz, VUR'a bağlı idrar yolu enfeksiyonu, nefrolitiazis sayılabilir. Komplikasyonlarına bağlı renal skar gelişimi nedeniyle bu hastalarda hipertansiyon görülebilir (66, 74).

2.5.5. Ektopik Böbrek

Böbreklerin embriyolojik pozisyonu olan fetal pelvisten renal fossaya ulaşmaması durumudur. Eğer böbrek ipsilateral yerleşimli ise basit ektopik böbrek, kontralateral bölgede ise çapraz ektopik böbrek olarak adlandırılır. Renal ektopi

genellikle asemptomatik olup hastaların %90'ı tanı almaz. Semptomları ve bulguları arasında ağrı, palpabl kitle, idrar yolu enfeksiyonu ve hematüri sayılabilir. Ektopik böbrekler normal böbreğe kıyasla hidronefroz, taş oluşumu ve İYE ile ilişkili olabilir. Ancak hipertansiyon, proteinüri ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkili değildir. Bu nedenle reflü ya da obstrüksiyon bulgusu yoksa yakın takibe gerek yoktur (75-78).

2.5.6. Üreteropelvik Darlık (UP darlık)

Renal pelvisin üreterle keşiştiği bölgede darlık olmasını ifade eder. Yaklaşık 1/500 canlı doğumda görülür ve prenatal hidronefrozun en sık nedenidir. İmperfore anüs, MKDB, VUR gibi diğer anomalilerle birliktelik gösterebilir. Hastalarda yan ağrısı, kusma, tekrarlayan pyelonefrit, ateş, abdominal kitle ve enfeksiyona sekonder hematüri gibi semptomlar yaygındır. UP darlık tanısı, eşlik eden anomaliler, darlık yerinin tespiti ve dilatasyon derecesinin saptanması için üriner ultrasonografi, voiding sistoüretrografi (VCUG), intravenöz pyelografi, bilgisayarlı tomografi ürografi (CTU), manyetik rezonans ürografi (MRU), retrograd pyelografi gibi görüntülemeler yapılabilir. Tedavide ise; etkilenen tarafta böbrek fonksiyonunun %40'tan az olması, renal parankimde atrofi, profilaktik antibiyotik kullanımına rağmen tekrarlayan enfeksiyonlar ve abdominal kitle ile ilişkili semptomatik obstrüktif darlık saptanması halinde cerrahi işlem uygulanır (79, 80).

2.5.7. Vezikoüreteral Reflü (VUR)

Mesaneden üst üriner sisteme doğru retrograd idrar akışı sonucu VUR olur. Çocukların yaklaşık %1'inde görülen bir ürolojik anomali olup primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Primer VUR, üreterin submukozal segmentinin genişlemesiyle oluşur, zamanla kendiliğinden düzelebilir. Sekonder VUR'a neden olan tipik durumlar ise posterior üretral valv ve nörojenik mesanedir (81, 82).

Uluslararası derecelendirme sistemine göre VUR;

1. derece: Sadece üretere reflü, üreter boyutları normal
2. derece: Renal pelvis ve üreter dilatasyonu olmadan reflü
3. derece: Üreter ve pyelokaliksiyel sistemde hafif dilatasyon

4. derece: Renal fornikslerde küntleşme, tortiyoze üreter, üreterde orta derecede dilatasyon ve reflü vardır. Renal papilla korunmuştur.

5. derece: Renal fornikslerde küntleşme, papillanın etkilenmesiyle beraber tortiyoze ve üreterde ciddi derecede dilatasyonla beraber reflü olmasıdır (83).

VUR'un ilk bulgusu prenatal dönemde yapılan ultrasonografide hidronefroz saptanması olabilir. VUR, asemptomatik tablodan ciddi nefropatiye uzanan durumlar ile ilişkili olabilir. Klinik göstergeleri arasında idrar yolu enfeksiyonu, disfonksiyonel eliminasyon sendromu (gündüz ıslaklığı, idrara sıkışıklık, sık ya da nadir idrar yapma, kabızlık ya da fekal inkontinans gibi semptomların eşlik etmesi), renal skar oluşumuna bağlı hipertansiyon ve proteinüri olabilir (82).

Tekrarlayan İYE ya da ilk ateşli İYE ile birlikte anormal USG bulgularının olması VUR açısından anlamlı olup tanı koymak için voiding sistoüretrografi görüntülemesi yapılmalıdır. Özellikle antenatal hidronefroz sonrası tanı alan, erken yaştaki VUR'lu olgular ya da VUR derecesi 1-3 arasında olanların spontan düzelme ihtimali daha yüksektir. VUR derecesi yüksek, tekrarlayan İYE geçiren hastalarda nitrofurantoin, amoksisilin, trimetoprim/sulfametaksazol gibi profilaktik antibiyotikler kullanılır. Medikal tedavinin yanı sıra yüksek dereceli VUR, profilaksi altındayken ateşli İYE geçirilmesi, profilaktik antibiyotiklere allerji olması ve bazen de ailenin tercihinine göre cerrahi tedavi yapılabilir (82-84).

2.5.8. Posterior Üretral Valv (PUV)

Posterior üretranın konjenital obstrüksiyonuna bağlı yaklaşık 2/10.000 canlı doğumda ve sadece erkeklerde görülen bir durumdur. Genelde prenatal dönemde yapılan ultrasonografide oligohidroamniyoz varlığında kalın ve genişlemiş mesaneyle beraber bilateral hidroüreter görülmesi ile PUV tanısından şüphelenilir (79). Postnatal dönemde ise bu hastalarda işemede gecikme, zayıf akımlı işeme, ürosepsis ya da palpabl mesane olabilir. Oligohidroamniyoz şiddetliyse pulmoner hipoplazi ve bunun sonucunda respiratuvar stres gelişebilir. Daha büyük çocuklarda ise neonatal semptomlara ek olarak idrar tutma ve İYE görülebilir. Prenatal USG ile PUV'dan şüphelenilen hastalarda postnatal dönemde yapılan VCUG ile tanı konur. Ayrıca intravezikal basınca bağlı bu hastaların 1/3'ünde VUR gelişebilir. Mesane

boşaltımı bozulduğu için tekrarlayan İYE'ye neden olabilir. Uzun dönemde ise son dönem böbrek hastalığı gelişebilir ve renal replasman tedavisi gerekebilir. Medikal tedavide işemeye yardımcı alfa-bloker, antikolinerjik ilaçlarla birlikte profilaktik antibiyotikler kullanılabilir. Cerrahi olarak sistoskopik valv ablasyonu ile tedavi edilir (79, 85, 86).

2.5.9. Çift Toplayıcı Sistem

Üreteral tohumun çift olması ya da bu tohumların erken bölünmesi sonucu oluşur. Popülasyonda görülme sıklığı %0.8-1.8 arasındadır. Anomalinin kendisi klinik olarak asemptomatik olsa da hastalarda eşlik eden üreterosele, VUR, UP darlık olabilir. Uzun dönem sonuçları ilişkili anomalilerinin varlığına bağlıdır (79).

2.5.10. Diğer İdrar Yolları Anomalileri

Hidronefroz, tek ya da çift taraflı renal pelvisin genişlemesi olarak tanımlanır. Üriner obstrüksiyona bağlı hidronefroz nedenleri intrensek ya da ekstrensek olarak iki gruba ayrılabilir. İntrensek nedenler; renal taş, malignite, UP darlık, üreteral striktür, PUV ve nörojenik mesane vb. durumlardır. Ekstrensek nedenler ise basıya bağlı (malignite, travma vb.) gelişir. Hidronefroz nedenleri arasında en sık geçici/fizyolojik (%50-70), UP darlık (%10-30), VUR (%10-40) görülürken ektopik üreter, polikistik böbrek hastalığı, Prune Belly sendromu gibi nedenler nadir görülür (87, 88). Klinik olarak prenatal veya postnatal dönemde hidronefroz tespit edilir. Prenatal dönemde, yapılan USG'de tranvers düzlemde renal pelvisin anteroposterior çapının (AP çap) ölçümü ile hidronefroz derecesi belirlenir (3. trimesterde yapılan USG'de AP çap 7-9 mm-hafif, AP çap 10-15 mm-orta, AP çap >15 mm-ciddi hidronefroz). Antenatal hidronefroz derecesi yüksek olanların postnatal dönemde herhangi bir renal patoloji bulunma riski daha yüksektir. Ciddi hidronefrozu olanlarda herhangi bir patoloji bulunma riski %88.3 iken, orta ve hafif hidronefrozlarda ise bu risk sırasıyla %45.1 ve %11.9'dur. Postnatal dönemde, infant ve çocuklarda hidronefroz karşımıza palpabl kitle, yan ağrısı, inkontinans, İYE ya da hematüri (dilate idrar yollarının hasarına bağlı) olarak çıkabilir. Hidronefroz tedavisi altta yatan anomali ve klinik olarak obstrüksiyon bulgusu olmasına göre cerrahi (PUV ablasyonu, UP darlıkta piyeloplasti vb.) olarak yapılır (87, 89).

Mesane ekstrofisi, anterior abdominal duvar ve mesanenin kapanamaması sonucu oluşur. Bu orta hattaki kapanma defekti; simfizis pubis, alt idrar yolları ve eksternal genital bölgeyi içeren alt anterior abdominal duvarın birleşmemesini kapsar, 1/10.000-50.000 doğumda görülür. Erkeklerde 2 kat daha sıktır. Ciddi vakalarda mesane mukozasıyla birlikte mesane boynu ve üretra, abdominal duvar üzerinde görülmektedir. Tek taraflı renal agenezi, imperfore anüs gibi diğer konjenital anomaliler eşlik edebilir. Tedavisi cerrahi olup cerrahi sonrası persistan inkontinans, mesane taşları ve idrar yolu enfeksiyonu gibi komplikasyonlar görülebilir (90).

Nörojenik mesane, çocukluk çağında myelomeningoselin en sık nedenidir. Nörojenik mesane nedenleri lezyonların yerine değişir. Serebral bölgede; serebral palsi, ensefalopati, travma vb. lezyonlar, spinal bölgede; spina bifida, spinal disrafizm, sakral teratom, sakral agenezi vb. lezyonlar ve periferik sinirlerde diyabet ve pelvik cerrahiye bağlı hasar sonucu nörojenik mesane görülebilir. Hastalarda mesane davranışı üç farklı şekildedir. Kontraktıl davranışta, aşırı aktif detrüsor kası mesaneyi boşaltır ancak çoğu hastada sfinkter dissinerjisi vardır. Eş zamanlı üretral sfinkter gevşeyemediği için mesane kısmi boşalır. Akontraktıl davranışta detrüsor aktivitesi yoktur, mesane yeterli doluluğa ulaştığında taşma şeklinde boşalır. Ara davranışta ise kısmi detrüsor aktivitesi vardır, ancak mesaneyi boşaltmaya yetmez. Nörojenik mesanenin klinik sonuçları arasında idrar inkontinansı, İYE, üst üriner sistemde reflü ile beraber dilatasyon ve renal hasar görülebilir. Bu hastalarda tanı için ürodinamik değerlendirme gereklidir. Tedavi de ise detrüsor aktivitesini azaltan antikolinergik ajanlar (oksibutin en sık) kullanılır. Medikal tedavi dışında hastalar temiz araklıklı kateterizasyon (TAK) ile mesane boşaltımı yapabilir. Nörojenik mesanesi olan hastalarda asemptomatik bakteriüri sık görülür, bu hastalara tedavi gerekmemektedir. Ancak tekrarlayan ateşli İYE ve VUR varsa antibiyotik profilaksi başlanmalıdır (90, 91).

2.6. İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Genel Yaklaşım

2.6.1. Klinik Özellikler

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren hastaların yaşlarına göre İYE semptom ve bulguları farklılık gösterir. Üç aydan küçük infantlarda en sık ateş, kusma, letarji ve irritabilite görülürken daha az sıklıkla beslenme isteksizliği, gelişim geriliği, karın ağrısı, sarılık, hematüri görülebilir. Özellikle açıklanamayan ateşi olan hastalar İYE açısından değerlendirilmelidir. Üç ay ve daha büyük hastalarda ise konuşma öncesi dönemde en sık ateş, karın ağrısı ve hassasiyeti, kusma, iştahsızlık daha az sıklıkla letarji, hematüri görülebilir. Konuşabilen hastalar; dizüri, sık idrar, işeme disfonksiyonu, karın ağrısı, kasık hassasiyeti, ateş, kusma, hematüri, idrarda bulanıklık gibi şikayetlerini sözel olarak belirtebilir. (20). Adölesan yaş grubundaki kızlarda ise dizüri, idrara sıkışma, sık idrara çıkma gibi üriner semptomlar cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda da görülebilir. Bu semptomları olanlarda İYE ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar ayırt edilmelidir (92).

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonuna ait spesifik bir bulgu yoktur. Bununla birlikte hastanın aile öyküsü, perinatal özellikleri ve genel sistem değerlendirmelerinin yapılması İYE ve eşlik eden anomalilerin tespit edilmesi için tanısal açıdan yardımcıdır. Aile öyküsü genetik geçişli renal hastalıklar için önemlidir. Özellikle akrabalık öyküsü olanlarda otozomal resesif geçişli infantil tip polikistik böbrek hastalığı, konjenital nefrotik sendrom vb. renal hastalıkların düşünülmesi için yol göstericidir. Perinatal öyküde ise maternal ilaç kullanımı, tek umbilikal arter, oligohidroamniyoz veya polihidroamniyoz gibi durumların olması genitoüriner anomalilerin eşlik etmesi açısından önemlidir. Ayrıca, hastanın sistem değerlendirmeleri de ayrıntılı yapılmalıdır. Büyüme geriliği; kronik böbrek yetmezliği olanlarda, tekrarlayan veya kronik İYE geçirenlerde görülebilir. Ventriküler septal defekt gibi konjenital kalp hastalıkları, özofagus atrezi, trakeoözofageal fistül, imperfore anüs gibi gastrointestinal anomaliler, hipospadias, inmemiş testis gibi genital anormallikleri olan hastalarda genitoüriner anomali eşlik etme riski ise daha yüksektir. Sakral agenezi, sakral çukuru olanlarda meningomyelose ve nörojenik mesane saptanabilir (39, 93).

2.6.2. İdrar Örneği Toplama Yöntemleri

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı koyabilmek için uygun şekilde ve şartlarda idrar toplanması gerekir. İdrar toplama yöntemleri hastanın yaşı ve tuvalet eğitimi durumuna göre değişiklik gösterir.

İnvaziv idrar toplama yöntemleri suprapubik aspirasyon ve üretral kateterizasyon iken steril idrar torbaları, idrar toplama pedleri, orta akım temiz idrar örneği noninvaziv yöntemlerdir. Suprapubik aspirasyon, steril bir şekilde mesaneden direk iğne yardımıyla idrar toplanmasıdır. Tuvalet eğitimi olmayan hastalarda tercih edilir, kontaminasyon riski düşüktür. Hidrate olmayan, işlemden 1 saat önce idrarını yapmış olan, mesanesi palpe edilemeyen ya da abdominal bölgede yarası olanlarda işlem tercih edilmemelidir. Üretral kateterizasyon ise bir kateter yardımıyla idrarın steril şekilde toplanmasıdır. Steril idrar torbası ya da idrar toplama pedleri tuvalet eğitimi olmayan hastalarda tercih edilmekle beraber kontaminasyon riski yüksektir. Genital bölge temizlendikten sonra idrar torbası yapıştırılır. Pedler ise bebek bezine yerleştirilir ve bebeğin idrar yapması halinde pede biriken idrar steril bir şırınga yardımıyla aspire edilir. Tuvalet eğitimi olan hastalarda ise orta akım idrar örneği tavsiye edilen idrar toplama yöntemidir (20, 94).

2.6.3. Tanı

İdrar yolu enfeksiyonundan hastanın semptomları ve idrar analizi bulgularına (lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği) göre şüphelenilir ancak kesin tanı için idrar kültüründe anlamlı sayıda üreme gereklidir (20, 21).

İdrar analizinde lökosit esteraz ve nitrit negatif olması halinde idrar kültürü gönderilmemelidir. İdrar kültür gönderilmesi gereken durumlar ise:

- üst üriner sistem enfeksiyonu olanlar,
- 3 aydan küçük infantlar,
- idrar analizinde lökosit esteraz ya da nitrit pozitifliği saptanması
- tekrarlayan İYE geçiren hastalar
- 24-48 saat içerisinde tedaviye cevap vermeyen enfeksiyonu olanlar
- klinik semptomlar ve *idrar dipstick* testi korele olmayanlar (20).

İdrar yolu enfeksiyonu tanısında idrar toplama yöntemlerine göre idrar kültüründe anlamlı bakteriüri için eşik değerleri değişmektedir:

1. Orta akım temiz idrar örneğinde; tek üropatojen ≥ 100.000 koloni-oluşturan ünite CFU/mL ya da tek üropatojen ≥ 100.000 CFU/mL ve 2. üropatojen < 50.000 CFU/mL üremesi anlamlı bakteriürüdür. İkiden fazla organizma üremesi kontaminasyon kabul edilir.
2. Kateter örneğinde ise tek üropatojen ≥ 50.000 CFU/mL ya da tek üropatojen ≥ 100.000 CFU/mL ve 2. üropatojen < 10.000 CFU/mL üremesi anlamlı olup 2. üropatojenin ≥ 10.000 CFU/mL ya da ikiden fazla organizma üremesi kontaminasyon kabul edilir. Bazı durumlarda ≥ 10.000 CFU/mL tek üropatojen üremesi de anlamlı kabul edilebilir.
3. Suprapubik aspirasyon örneğinde ise herhangi bir üropatojen üremesi anlamlıdır (95).

2.6.4. Radyolojik Görüntülemeye En Sık Kullanılan Yöntemler

İdrar yolu enfeksiyonlarında görüntülemeye amaç eşlik eden konjenital anomali varlığının tespiti, İYE'ye bağlı komplikasyonların takibi ve cerrahi tedaviden kimlerin fayda göreceği vb. durumların saptanmasıdır. Hangi hastaya, ne zaman ve hangi görüntülemenin yapılacağı ise hastanın klinik belirtilerine ve risk faktörlerine göre değişiklik gösterir.

Ürogenital sistemin görüntülenmesinde ultrasonografi ilk seçenektir. Ağrısız, noninvaziv, ucuz olması ve iyonize radyasyon içermemesi başlıca avantajlarıdır. Böbrek parankim ve boyutları, renal pelvis ve üreterde dilatasyon (hidronefroz, hidroüreter), İYE komplikasyonları (renal/perirenal abse, skar vb.) mesane duvar anormallikleri ve kalınlığı ultrasonografi ile değerlendirilebilir. VUR değerlendirmesinde ise tek başına USG duyarlılığı kısıtlı olup kontrastlı olarak kullanımı artmaktadır. Kontrastlı USG'de iyonize radyasyon olmaması, böbrek ve mesanenin birlikte değerlendirilmesi VUR tanısında faydası VCUG ile kıyaslanabilir. Ancak ultrasonografi kullanıcı bağımlı olup VUR tanısında kontrastlı USG'nin tecrübeli kişilerce yapılması önerilmektedir (96, 97).

İlk ateşli İYE sonrası 2-24 aylık hastalarda rutin ultrasonografi yapılması önerilmektedir. Ayrıca bu yaş grubunda, İYE tedavisinin ilk 2 gününde klinik olarak

ciddi seyreden ve düzelme olmayan olgularda renal/perirenal abse gibi komplikasyonların saptanması için USG yapılması önerilir. İki yaş ve üstünde ÇAKUT risk faktörleri olan çocuklarda da ilk İYE sonrası USG önerilmektedir (97, 98).

Diğer bir görüntüleme yöntemi ise voiding sistoüretrografidir. Voiding sistoüretrografi (VCUG) çoğunlukla VUR tanısını koymak için kullanılmakla birlikte bu görüntülemeyle mesane anormallikleri, işeme disfonksiyonu, PUV gibi üretral anomaliler de saptanabilir. VCUG invazif bir işlem olup mesane kateterizasyonu sonrası radyoopak madde verilir ve radyografik görüntüler alınır. İşlem sırasında idrar yolu enfeksiyonu riski, radyasyon maruziyeti olması bu görüntülemenin dezavantajıdır (99, 100). İlk idrar yolu enfeksiyonu sonrası 2 yaş ve altı çocuklarda rutin VCUG önerilmemektedir. Ancak yapılan USG'de anomali saptanması ve/veya tekrarlayan İYE olması halinde VCUG önerilmektedir (97, 101).

DMSA (dimerkaptosüksinik asit) kullanılarak çekilen renal sintigrafide akut pyelonefrit ile renal skar oluşumu erken (İYE'nin ilk 2 haftası içerisinde) veya geç (İYE'den ≥ 4 ay sonra) dönemde gösterilebilir. Düşük dozda intravenöz yolla verilen radyoaktif madde (^{99m}Tc -DMSA) alımının azalmış olması pyelonefrit ya da skar oluşumunu gösterir. DMSA sintigrafisi endikasyonları çeşitli klavuzlara göre farklılık göstermekle birlikte tekrarlayan İYE, yüksek dereceli VUR (III-V) ve renal skar riski yüksek olan (USG'de skar bulgusu, hipertansiyon ve albüminüri gibi klinik belirtileri olanlar) çocuklarda İYE'den 4-6 ay sonra çekilmesi önerilmektedir (97, 100).

2.6.5. Tedavi

İdrar yolları enfeksiyonlarının tedavi şekli ve süresi hastanın yaşı, klinik durumu ve komplikasyon varlığı, üropatojenlerin özellikleri, antibiyotik dirençleri, üst ya da alt üriner sistem enfeksiyonu ya da tekrarlayan enfeksiyon olmasına göre değişir (102).

Ateşli idrar yolu enfeksiyonu/pyelonefrit geçiren yenidoğan bebekler ve 3 aydan küçük infantlar hastaneye yatırılarak parenteral tedavi verilmelidir. Yenidoğanların, oral antibiyotik emiliminin yetersiz olması, immün sistem immatüritesi sonucu dissemine enfeksiyona yatkındır, bu nedenle parenteral tedavi

başlanmalıdır. Ayrıca bu hastalarda bakteriyemi, ürosepsis ve menenjit tanıları kan kültürü ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelenerek dışlanmalıdır. İdrar kültür sonucu çıkana kadar başlanan ampirik antibiyotik tedavisi *grup B streptococcus*, *enterococcus* ve gram-negatif organizmaları kapsayan ampisilin ve gentamisin kombinasyonu içermelidir. Alternatif olarak sefotaksim ile monoterapi, sefotaksim ve gentamisin ya da seftazidim ve ampisilin ile kombinasyon düşünülebilir. Parenteral tedavi süresi ise klinik düzelme görülene kadar (3-7 gün) devam eder, sonrasında 10-14 güne tamamlanmak üzere oral tedavi verilebilir (18, 102, 103).

İnfant ve çocuklarda ise hastanın klinik durumuna göre ayaktan ya da hastanede oral veya parenteral antibiyotik tedavi başlanır. Oral alımı olmayan, oral antibiyotik tedaviyi reddeden, ürosepsis şüphesi ve kritik derecede hasta olanlar, kusma, ishal eşlik eden ve komplike pyelonefrit geçiren hastalara parenteral tedavi verilmelidir (102).

Semptomatik İYE (sistit) geçirenlerde tedavi seçenekleri arasında oral sefalosporinler (sefuroksim aksetil, seftibuten, sefiksim vb.), trimetoprim/sülfametaksazol, nitrofurantoin, amoksisilin/klavulanik asit gibi ilaçlar yer almaktadır. Tedavisi süresi 2-4 gün olması yeterlidir. Alt üriner sistem enfeksiyonlarında oral antibiyotiklerin 2-4 gün süreyle kullanımı 7-14 günlük tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (18, 102, 103).

Üst üriner sistem enfeksiyonlarında (pyelonefrit) oral tedavide sefiksim, parenteral tedavide ise tek başına seftriakson, sefotaksim ya da ampisilin ve aminoglikozid kombinasyonu kullanılabilir. Renal ya da perirenal abselerde antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahi veya perkütan drenaj işlem gerekebilir (21).

Toksik görünümü ve bilinen ürolojik anomalisi olmayan hastalar yakın takip edilerek oral antibiyotikle tedavi edilebilir (104, 105). İnfant ve daha büyük çocuklarda akut pyelonefrit tedavi süresi ile ilgili yapılan çalışmalarda; tek başına 10-14 gün oral antibiyotik verilmesi, kısa süreli (3-4 gün) parenteral antibiyotik tedavisi sonrası oral olarak tedavinin 10-14 güne tamamlanması kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Komplike pyelonefrit ve *E.coli* olmayan ürotojenlerle İYE geçirilmesi halinde ise oral tedavi yerine parenteral antibiyotikler tercih edilmelidir (102, 106, 107).

Aseptomatik bakteriürisi olanlara antibiyotik tedavisi verilmesi önerilmemektedir. Diğer üropatojenlerin kolonizasyon riskini artırarak semptomatik hale gelmesine neden olur (108).

2.6.6. Antibiyotik Profilaksi

Antibiyotik profilaksisi, idrar yolu enfeksiyon geçiren veya altta yatan bazı ürolojik anomalileri olan hastalarda tekrarlayan İYE ve buna bağlı komplikasyonların oluşumunu önlemek için kullanılır.

İdrar yolları için profilaktik antibiyotik endikasyonları arasında;

- yüksek dereceli VUR,
- normal idrar yolları olanlarda tekrarlayan İYE,
- immün yetmezliği olanlar,
- ilk idrar yolu enfeksiyon yaşı 8-12 haftalıktan önce olan infantlar bulunmaktadır (39).

Sık kullanılan profilaktik antibiyotikler arasında amoksisilin, nitrofurantoin, trimetoprim-sülfametaksazol (TMP-SMX), sefalekssin, sefiksime bulunmaktadır. TMP-SMX içerdiği sülfonamid nedeniyle albümin üzerinde bilirubin bağlayıcı bölgelerle yarışarak hiperbilirubinemi ve kernikterusa neden olabileceği için yenidoğan ve prematüre bebeklerde, ayrıca hemolitik anemi tehlikesi nedeniyle 3 aydan küçüklerde de nitrofurantoin kullanılmamalıdır. Amoksisilin ve sefalekssin profilaksisinin ise herhangi bir yaş sınırlandırması yoktur (39, 102, 109). İlk kez İYE geçiren ve aseptomatik bakteriürisi olan hastalarda profilaksi önerilmemektedir (20). Profilaksi süresi 3 ile 6 ay arasında olmalı, direnç gelişme riski nedeniyle daha uzun kullanımlarda profilaksi gerekliliği tekrar değerlendirilmelidir. Eğer üropatojen antibiyotiğe karşı direnç geliştirirse ilaç ya kesilmeli ya da değiştirilmelidir (110).

Profilaktik antibiyotik kullanımının faydaları ise tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda devamlı antibiyotik kullanımının renal skar oluşumunu kesin engellediği gösterilememiş, ayrıca çoklu ilaç direnç gelişimine yol açtığı bulunmuştur (111, 112).

2.7. Antibiyotik Direnci

Antibiyotik direnci, ilacın bakteriyel üremeyi engelleyecek vasfının kalmaması sonucu oluşur. Patojen daha önceden duyarlı olduğu antibiyotiğe karşı direnç geliştirerek o antibiyotik tedavisi altında çoğalmaya devam eder (113).

2.7.1. Antibiyotik Direnci Nedenleri ve Risk Faktörleri

Geçmişten günümüze enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde pek çok kemoteropötik ajan denenmiş olmasına rağmen modern antibiyotik çağı Alexander Fleming'in 1928 yılında penisilini keşfetmesiyle başlamıştır. Son yüzyılda ise teknolojinin de gelişmesiyle çok sayıda yeni antibiyotik geliştirilmiştir. Antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasıyla da antibiyotik direnci kavramı ortaya çıkmıştır. Antibiyotik direncine neden olan faktörler arasında; antibiyotiklerin yanlış ya da gereksiz kullanımı, uygun ilacın reçete edilmemesi, tarımsal amaçlı ya da veterinerlik endüstrisinde de aşırı kullanım bulunmaktadır (114, 115). Diğer önemli faktör ise idrar yolu enfeksiyonu gibi bazı hastalıkların etkenini ve patojenlerin antibiyotik dirençlerini değerlendirmek için alınan kültürlerin 24 saat içerisinde raporlanmamasıdır. Bunun sonucunda hastalık etkenine özgül olmayan tedavi başlanması ve de yaygın görülen diğer enfeksiyonlarda da (üst solunum yolu enfeksiyonu, viral gastroenteritler vb.) sıklıkla uygun olmayan antibiyotik kullanımı direnç gelişimine neden olur (116, 117). Herhangi bir nedenle daha önceden kullanılan antibiyotikler de diğer risk faktörüdür. Çocuklarda yapılan bir çalışmada; 30-60 gün içerisinde amoksisilin tedavisi alanlarda son 60 günde herhangi bir tedavi almayanlara göre idrar yollarında dirençli organizma üreme riski daha yüksek saptanmıştır (118). Diğer çalışmada ise önceki antibiyotik maruziyetinin direnç gelişmesinin yanı sıra atipik üropatojen üremesi için de önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (119). Genel olarak değerlendirildiğinde çocukluk çağında görülen enfeksiyonlar için reçete edilen antibiyotiklerin %25'inin gereksiz olduğu gösterilmiştir (120).

Çocukluk çağında pnömoni, odağı olmayan ateş, akut menenjit ve idrar yolu enfeksiyonu gibi hastane yatışına neden olan hastalıklarda geniş spektrumlu 3. kuşak sefalosporinler sıkça kullanılmaktadır (120). Üçüncü kuşak sefalosporin kullanımında artış genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) pozitif

mikroorganizmaların oluşmasında rol oynamaktadır. ESBL pozitif mikroorganizma üremesi için diğer risk faktörleri arasında ürolojik anomaliler (veziköüreteral reflü, posterior üretral valf vb.), hastane yatış öyküsü, tekrarlayan İYE, profilaktik antibiyotik tedavisi kullanımı, genitoüriner cerrahi geçirilmesi, santral venöz/üriner katater uygulanması, immünsüpresif durum olarak gösterilmiştir. İşeme disfonksiyonu varlığının ESBL pozitif mikroorganizma ile ilişkili enfeksiyon için risk faktörü olmadığı belirlenmiştir (121-123).

2.7.2. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Patojenlerin, antibiyotik direnci geliştirmesinde pek çok mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmalar beş grup altında incelenebilir (115);

- a) Antibiyotiğin enzimatik inaktivasyonu
- b) Penisilin bağlayıcı protein (PBP) modifikasyonları
- c) Antimikrobiyal ilaç girişinin kısıtlanması (porin modifikasyonu, biyofilm oluşumu)
- d) Dışa atım pompaları (*efflux pumps*)
- e) Hedef molekül modifikasyonu.

a. Antibiyotiğin Enzimatik İnaktivasyonu: Bakterilerde en sık görülen direnç mekanizması enzim inaktivasyonudur. Bakteriler enzimatik olarak antibakteriyel bileşiklerin yapısal modifikasyonunu hidroliz (genelde β -laktamazlar bu tip reaksiyon yapar) veya açıl, fosforil, glikozil vb. fonksiyonel grupları transfer ederek sağlar. Bunun sonucunda ilaç inaktif hale gelir (115).

β -laktamazlar moleküler karakteristiklerine (Ambler sınıflandırmasına göre A, B, C veya D sınıf β -laktamazlar), fonksiyonel özelliklerine (grup 1, 2 ,3 veya 4) veya fonksiyonel grup özelliğine (AmpC tipi β -laktamaz, penisilinaz, karbapenemazlar, sefalosporinaz, genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar vb.) göre sınıflandırılabilir (124, 125).

β -laktamaz grubundaki enzimler ilacın β -laktam halka yapısını hidrolize ederek halkanın açılmasına ve ilacın hedef PBP proteinine bağlanamamasına neden olur. Penisilinazlar penisilini, sefolosporinazlar sefolosporin grubu antibiyotikleri, karbepenemazlar imipenem-cilastatin dahil tüm β - laktamları, genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (ESBL) penisilin, 1.-2. ve 3. kuşak sefolosporinları hidrolize eder.

ESBL'ler *Enterobacteriaceae* ailesinin özellikle *E.coli* ve *K.pneumoniae*'de olmak üzere pek çok üyesinde bulunur. Ek olarak, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'nin de içinde yer aldığı nonfermantif gram negatif bakterilerde de ESBL vardır (126).

Gram negatif patojenlerdeki diğer direnç mekanizması ise transferaz grubu (fosforil transferaz, nükleotidil transferaz, adenil transferaz, asetil transferaz) enzimlerle antibiyotik hedef bölgesinin modifikasyona uğramasıdır. Bu enzimler; aminoglikozid, makrolid, rifampisin gibi antibiyotikleri adenil, fosforil veya asetil vb. gruplarla kovalent modifikasyona uğratarak inaktive olmasını sağlar. Örneğin; gram negatif üropatojenlerde (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii*), *S.aureus*, *E.faecalis*, *S.pneumoniae* türlerinde aminoglikozid modifiye edici enzimler (AME'ler) tanımlanmıştır. AME'ler, aminoglikozidlerin asetilasyon, adenilasyon veya fosforilasyonunu sağlayarak ilacın 30S ribozoma bağlanmasını azaltır (127, 128).

b. Penisilin Bağlayıcı Protein (PBP) Modifikasyonları: PBP, bakteri hücre duvarının ana yapılarından biri olan peptidoglikanların yapılmasında görevli bir transpeptidazdır. β -laktam ilaçlara karşı direnç mekanizmalarından biri PBP'lerin sayısı ve yapısının değiştirilmesidir. Bu modifiye PBP'ler aktif bölgeyi değiştirerek β -laktam ajanların hedef proteine afinitesini azaltır. Pek çok modifiye PBP'ten PBP4 ve PBP5 penisilinlere karşı direnç göstergesi iken PBP2a penisilin ve sefalosporinlere olan direnci yansıtır (115, 129).

c. Antimikrobiyal İlaç Girişinin Kısıtlanması (Porin modifikasyonu, Biyofilm oluşumu): Gram negatif bakterilerin dış zarında bulunan lipopolisakkaritten oluşan lipid tabaka hidrofilik bileşiklerin geçişine uygun değildir. Bu yüzden hidrofilik maddelerin geçişi için dış zarda porin (Omps-outer membrane porins) denilen yapılar bulunur. Porinlerin sayısının azalması ya da bozulması ilacın geçişini engeller, dirence neden olur. Diğer mekanizma ise biyofilm oluşumu olup bakterilerin dokuya yapışmasını sağlayarak sıvı ya da kan akımı ile uzaklaşmasını önler. İdrar yollarında kateter gibi yabancı cisimlerin oluşu biyofilm oluşum riskini ve de bakteriyel kolonizasyonu artırır. Ek olarak, biyofilm yapısını oluşturan polisakkaritler, DNA ve proteinler gibi ekstraselüler polimerik maddeler antibiyotiklerin geçişine izin vermez (115, 130).

d. Dışa Atım Pompaları (Efflux Pumps): Dışa atım pompaları, bakteri hücrelerinden antibiyotikler de dahil olmak üzere pek çok molekülün dışarı atılmasında görev yapar. Yüksek antibiyotik konsantrasyonlarında bile bu şekilde hücre içi antibiyotik konsantrasyonu düşürüldüğü için bakteriler canlı kalır. Bu pompaların ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleri ve regülatörlerde mutasyon olması aşırı *efflux* pompası eksprese edilmesine neden olur, çoklu ilaç direnç gelişimine yol açabilir (131).

e. Hedef Molekül Modifikasyonu: Antibiyotiklerin hedef bölgesi; bakterilerin vital fonksiyonlarının devamlılığını sağlayan kısımlarıdır. Bu bölgeler; ribozomların 30S ve 50S alt birimleri, PBP, hücre duvarı prekürsörleri, DNA giraz ve topoizomeraz IV, RNA polimeraz'dır. Bu bölgelerdeki herhangi bir değişiklik ya da mutasyon direnç gelişimine neden olur. Örneğin, *S.aureus'* un *mecA* genini kazanması metisilin direncine neden olur. *mecA* geni PBP2a'yı kodlar. Bu kodlanan yapı normal PBP'lere kıyasla tüm β -laktamlara (son jenerasyon sefalosporinler hariç) afinitesi düşüktür. Bu nedenle Metisilin dirençli *S.aureus'* ta çoğu β -laktam ilaç faydasızdır. Hücre duvarındaki peptidoglikan prekürsörü olan D-alanil-D-alanine rezidüleri D-alanil-D-laktat olarak değişmesi sonucu vankomisin, teikoplanin gibi antibiyotiklerin bağlanamamasına neden olur. Özellikle *E.faecium* ve *E.faecalis* türlerinde bu tip yüksek direnç görülür. RNA polimerazda mutasyon olması rifampisin direncinde görülür. DNA giraz kodlayan genler (*Gyr A* ve *Gyr B*) ile topoizomeraz IV kodlayan genlerde (*Par C* ve *Par E*) mutasyon olması sonucu ise florokinolonlar aktif bölgeye bağlanamaz. Enterik gram negatif bakteriler ve *S.aureus'*ta bu tip direnç görülebilir (127, 132).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmaya, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (17.03.2020 tarihli ve 20 karar sayılı) onayı sonrası başlandı. Hastanemizin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları acil servis, klinik ve polikliniklerine Ocak 2010 – Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran 1852 hastanın verileri ve bu hastalara ait 2340 idrar kültür sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif bir çalışma olup hastalar ile ilgili verilere hastane otomasyon sistemi incelenerek ulaşıldı. Çalışmada; hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), idrar yolu enfeksiyonu tekrarlama sayısı, eşlik eden ürolojik anomaliler (vezikoüreteral reflü, posterior üretral valv, renal agenezi vb.), profilaktik antibiyotik kullanımı varlığı, idrar kültüründe üreyen patojenler, üropatojenlerin antibiyotik dirençleri ve yıllara göre direnç değişimi, ESBL pozitif mikroorganizmalar ile ilgili parametreler değerlendirildi. Yaş grupları 1-12 aylık, 13-59 aylık ve 60 ay ve üstü olarak ayrıldı. Yıl grupları ise 2010-2015 ve 2016-2019 olarak ayrıldı. Hastalara ait radyolojik ve sintigrafik görüntüleme yöntemlerinin raporları incelenerek ürolojik anomali varlığı belirlendi.

Hastaların çalışmaya dahil olma kriterleri

İdrar kültüründe 10^5 CFU/mL ve üzerinde bakteri üremesi olan 1 ay-18 yaş aralığında olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil olmama kriterleri

İdrar kültüründe bulaş, birden fazla patojen üreme olan, idrar kültüründe 10^5 CFU/mL altında üreme olan veya koloni sayısı belirtilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmanın veri analizi

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde istatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) paket programı kullanılmıştır.

Çalışma verileri değerlendirilirken nicel değişkenlerde ortalama \pm standart sapma ile nitel değişkenler için frekans ve yüzde kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare analizleri (Pearson, Yates, Fisher Exact test) kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2010–Aralık 2019 tarihleri arasında İYE tanısı alan ve idrar kültüründe 10^5 CFU/mL üremesi olan 1 ay-18 yaş arasında 1852 çocuk hasta dahil edildi. Bu hastalara ait olan 2340 idrar kültürü üremesi incelendi. Çalışma kriterlerine uymayan 1495 idrar kültürü çalışmadan çıkarıldı.

Tablo 4.1'de hastaların demografik özellikleri verilmiştir. Hastaların %70.6'sı (n=1308) kız, %29.4'ü erkekti.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımları.

		n (sayı)	% (yüzde)
Cinsiyet	Kız	1308	70.6
	Erkek	544	29.4
	Toplam	1852	100

Tablo 4.2'de hastaların yaş grupları ve cinsiyet dağılımı verilmiştir. Yaş ortalamaları 73 ± 61 (1–215 ay) aydı. Yaş grupları arasında; 1-12 aylık olanların %49.6 (n=226)'sı kız, %50.4'ü erkek iken 13-59 aylıkların %61 (n=314)'i kız, %39'u erkekti. 60 ay ve üstünde ise %87.2 (n=768)'si kız, %12.8'i erkekti.

Tablo 4.2. Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı.

Yaş grupları	Kız		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
1-12 aylık	226	49.6	230	50.4	456	100
13-59 aylık	314	61	201	39	515	100
60 aylık ve üstü	768	87.2	113	12.8	881	100
Toplam	1308	70.6	544	29.4	1852	100

Tablo 4.3'te hastalara eşlik eden üriner anomali varlığı gösterilmiştir. Hastaların %15.7'sinde (n=291) üriner anomali, %6.7'sinde nefrolitiazis, %3'ünde nörojen mesane ve %0.6'sında nefrektomi vardı.

Tablo 4.3. Hastaların üriner anomali varlığına göre değerlendirilmesi.

	Var		Yok	
	n	%	n	%
Üriner anomali	291	15.7	1561	84.3
Nefrolitiazis	124	6.7	1728	93.3
Nefrektomi	11	0.6	1841	99.4
Nörojen mesane	55	3	1797	97

Tablo 4.4'te hastalarda üriner anomali varlığının yaş gruplarına göre dağılımı verilmiştir. Üriner anomalisi olan hastaların %24.1 (n=70)'i 1-12 aylık, %28.5'i 13-59 aylık ve %47.4'ü 60 aydan büyüktür. Üriner anomali varlığı açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.4. Üriner anomali varlığının yaş gruplarına göre dağılımı.

		1-12 aylık		13-59 aylık		60 ay ve üstü		Toplam		p değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Üriner anomali	Yok	386	24.7	432	27.7	743	47.6	1561	100	0.946
	Var	70	24.1	83	28.5	138	47.4	291	100	
Toplam		456	24.6	515	27.8	881	47.6	1852	100	

Tablo 4.5'te üriner sistem anomalisi olanlarda altta yatan anomali tipleri verilmiştir. Hastalarda en sık görülen üriner sistem anomalileri %8.8 (n=163) hidronefroz, %4.3 VUR, %0.9 renal hipoplazi, %0.9 basit kisti.

Tablo 4.5. Üriner sistem anomalisi olanların altta yatan anomalilerine göre dağılımı.

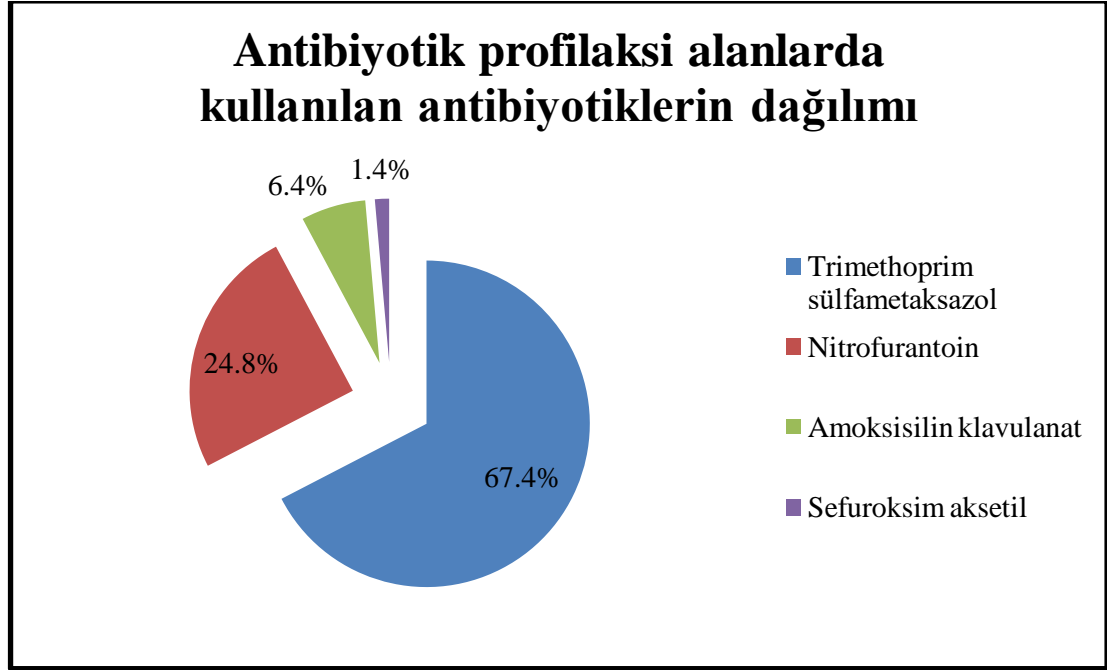
Üriner sistem anomali tipleri	n	%
Hidronefroz	163	8.8
VUR	79	4.3
Renal hipoplazi	17	0.9
Basit kist	16	0.9
Çift toplayıcı sistem	14	0.8
Renal atrofi	14	0.8
UP darlık	13	0.7
PUV	13	0.7
Renal agenezi	9	0.5
Ektopik böbrek	9	0.5
Multikistik displastik böbrek	7	0.4
Atnalı böbrek	6	0.3
Ekstrofi vesika	6	0.3
Polikistik böbrek	4	0.2

Tablo 4.6'da hastaların antibiyotik profilaksi kullanma dağılımları verilmiştir. Hastaların %7.6'sı (n=141) profilaktik antibiyotik kullanırken, %92.4'ü kullanmıyordu.

Tablo 4.6. Hastaların antibiyotik profilaksi kullanıp kullanmamasına göre dağılımı.

Profilaksi	n	%
Var	141	7.6
Yok	1711	92.4
Toplam	1852	100

Şekil 4.1'de antibiyotik profilaksi alanlarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı verilmiştir. Antibiyotik profilaksi alanların %67.4'ü (n=95) trimethoprim sülfametaksazol, %24.8'i nitrofurantoin, %6.4'ü amoksisilin klavulanat ve %1.4'ü sefuroksim aksetil kullanmaktadır.



Şekil 4.1. Antibiyotik profilaksi alanlarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı.

Tablo 4.7'de İYE atak sayısı dağılımı verilmiştir. Hastaların idrar yolu enfeksiyonu atak sayısı ortalaması 2.5 ± 3.8 (1-39) kez idi. Hastaların %74.9 (n=1388)'u ilk kez, %25.1'i tekrarlayan İYE (≥ 2 kez) geçirmişti.

Tablo 4.7. İdrar yolu enfeksiyonu atak sayılarının dağılımı.

	n	%
İlk atak	1388	74.9
Tekrarlayan atak (≥ 2 kez)	464	25.1
Toplam	1852	100

Tablo 4.8'de hastaların özelliklerine göre İYE atak sayıları verilmiştir. İYE atakları değerlendirildiğinde; kızların %25.2 (n=329)'si ile erkeklerin %24.8'i tekrarlayan İYE geçirmiştir. İYE atak sayısının cinsiyete göre dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Üriner anomalisi olan hastaların %59.5 (n=173)'i tekrarlayan İYE geçirirken, üriner anomalisi olmayan hastalarda bu oran %18.6'dır. Üriner anomalisi olan hastalarda tekrarlayan İYE'nin daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Antibiyotik profilaksi alan hastaların %83.7'si tekrarlayan İYE geçirirken, profilaksi almayanlarda bu oranın

%20.2'ye düşmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). ESBL (+) üropatojen üremesi olan hastaların %51.9 ($n=196$)'u tekrarlayan İYE geçirirken, ESBL (-) olanlarda ise bu oranın %33.7'ye düşmesi istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.8. Hastaların özelliklerine göre İYE atak sayılarının değerlendirilmesi.

		İlk İYE		Tekrarlayan İYE (≥ 2 kez)		Toplam		p değeri
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	979	74.8	329	25.2	1308	100	0.879
	Erkek	409	75.2	135	24.8	544	100	
Üriner anomali	Yok	1270	81.4	291	18.6	1561	100	<0.001**
	Var	118	40.5	173	59.5	291	100	
Antibiyotik profilaksi	Yok	1365	79.8	346	20.2	1711	100	<0.001**
	Var	23	16.3	118	83.7	141	100	
ESBL	(-)	1300	66.3	662	33.7	1962	100	<0.001**
	(+)	182	48.1	196	51.9	378	100	

Tablo 4.9'da üropatojenlerin genel dağılımı verilmiştir. İdrar kültüründe en sık görülen üropatojenler sırasıyla *E.coli* %59.6 ($n=1395$), tüm *Klebsiella spp.* %11.5, *Enterococcus spp.* %9.5, tüm *Proteus spp.* %4, koagülaz negatif *stafilokok* %3.8, tüm *Pseudomonas spp.* %2.7 ve *Enterobacter spp.* %2.7'dir.

Tablo 4.9. İdrar kültüründe üreyen üropatojenlerin genel dağılımı.

Üropatojenler	n	%
<i>Escherichia coli</i>	1395	59.6
<i>Enterococcus spp.</i>	223	9.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	211	9
Koagulaz negatif stafilokok	88	3.8
<i>Proteus mirabilis</i>	74	3.2
<i>Enterobacter spp.</i>	63	2.7
<i>Klebsiella spp. (diğer)</i>	59	2.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	57	2.4
<i>Citrobacter spp.</i>	32	1.4
<i>Staphylococcus spp. (diğer)</i>	23	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	0.9
<i>Candida spp.</i>	19	0.8
<i>Morganella morganii</i>	19	0.8
<i>Streptococcus spp.</i>	16	0.7
<i>Proteus vulgaris</i>	11	0.5
<i>Acinetobacter spp.</i>	10	0.4
<i>Proteus spp. (diğer)</i>	6	0.3
<i>Pseudomonas spp. (diğer)</i>	6	0.3
<i>Serratia marcescens</i>	8	0.3
Toplam	2340	100

Tablo 4.10'da üropatojenlerin cinsiyete göre dağılımları gösterilmektedir. Üropatojenlerin cinsiyete göre sıklıkları değerlendirildiğinde kızlarda en sık *E.coli* %70.4 (n=1168), tüm *Klebsiella spp.* %10, *Enterococcus spp.* %7.6 ve tüm *Proteus spp.*'ler %2.4 görülmektedir. Erkeklerde ise *E.coli* %33.3 (n=227), tüm *Klebsiella spp.* %15.3, *Enterococcus spp.* %14.2, koagulaz negatif *stafilokok* %8.2 ve tüm *Proteus spp.* %7.6 ile en sık görülen üropatojenlerdir. Her iki cinsiyette de en sık görülen üropatojen *E.coli*'dir. Kızlarda sadece *E.coli* daha sık görülürken erkeklerde *Acinetobacter spp.*, *E.coli*, *Pseudomonas spp.*(diğer), *Streptococcus spp.* suşları hariç diğer üropatojenlerin daha sık olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* (diğer) ve *Streptococcus spp.* suşlarının cinsiyete göre sıklıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Üropatojenlerin cinsiyete göre değerlendirilmesi.

Üropatojenler	Kız		Erkek	
	n	%	n	%
Acinetobacter spp.	8	0.5	2	0.3
Candida spp.	9	0.5	10	1.5**
Citrobacter spp.	12	0.7	20	2.9**
Enterobacter spp.	31	1.9	32	4.7**
Enterococcus spp.	126	7.6	97	14.2**
Escherichia coli	1168	70.4**	227	33.3
Klebsiella spp. (diğer)	30	1.8	29	4.3**
Klebsiella pneumoniae	136	8.2	75	11**
Koagulaz negatif stafilokok	32	1.9	56	8.2**
Morganella morganii	6	0.4	13	1.9**
Proteus spp. (diğer)	1	0.1	5	0.7**
Proteus mirabilis	37	2.2	37	5.4**
Proteus vulgaris	1	0.1	10	1.5**
Pseudomonas spp. (diğer)	3	0.2	3	0.4
Pseudomonas aeruginosa	28	1.7	29	4.3**
Serratia marcescens	1	0.1	7	1**
Staphylococcus spp. (diğer)	12	0.7	11	1.6**
Staphylococcus aureus	4	0.2	16	2.3**
Streptococcus spp.	14	0.8	2	0.3
Toplam	1659	100	681	100

* p<0.05

** p<0.001

Tablo 4.11'de yaş gruplarına göre üropatojenlerin dağılımları verilmiştir. Üropatojenlerin yaşa göre görülme sıklıkları değerlendirildiğinde 1-12 aylık yaş grubunda; *E.coli* %43.2 (n=224), tüm *Klebsiella spp.* %24.2, *Enterococcus spp.* %12.3, 13-59 aylık yaş grubunda; *E.coli* %52.5 (n=330), tüm *Klebsiella spp.* %11, *Enterococcus spp.* %9.6 ve 60 ay ve üstünde ise *E.coli* %70.5 (n=841), *Enterococcus spp.* %8.3 ve tüm *Klebsiella spp.* %6.3 oranla en sık görülen üropatojenlerdir. Her yaş grubunda en sık görülen üropatojen ise *E.coli*'dir.

Tablo 4.11. Üropatojenlerin yaş gruplarına göre dağılımı.

Üropatojenler	1-12 aylık		13-59 aylık		60 ay ve üstü	
	n	%	n	%	n	%
Acinetobacter spp.	2	0.4	1	0.2	7	0.6
Candida spp.	2	0.4	8	1.3	9	0.8
Citrobacter spp.	14	2.7	9	1.4	9	0.8
Enterobacter spp.	27	5.2	15	2.4	21	1.8
Enterococcus spp.	64	12.3	60	9.6	99	8.3
Escherichia coli	224	43.2	330	52.5	841	70.5
Klebsiella spp. (diğer)	36	6.9	11	1.8	12	1
Klebsiella pneumoniae	90	17.3	58	9.2	63	5.3
Koagulaz negatif stafilokok	16	3.1	36	5.7	36	3
Morganella morganii	3	0.6	11	1.8	5	0.4
Proteus spp. (diğer)	1	0.2	4	0.6	1	0.1
Proteus mirabilis	6	1.2	42	6.7	26	2.2
Proteus vulgaris	1	0.2	9	1.4	1	0.1
Pseudomonas spp. (diğer)	0	0	4	0.6	2	0.2
Pseudomonas aeruginosa	14	2.7	16	2.5	27	2.3
Serratia marcescens	5	1	1	0.2	2	0.2
Staphylococcus spp. (diğer)	5	1	8	1.3	10	0.8
Staphylococcus aureus	9	1.7	3	0.5	8	0.7
Streptococcus spp.	0	0	2	0.3	14	1.2
Toplam	519	100	628	100	1193	100

Tablo 4.12'de üropatojenlerin üriner anomali varlığına göre dağılımları gösterilmiştir. Üriner sistem anomali olan hastalarda en sık görülen üropatojenler arasında sırasıyla *E.coli* %54.7 (n=299), *K.pneumoniae* %12.6, *Enterococcus spp.* %9.3 ve *P.aeruginosa* %4.6 bulunmaktadır. Üriner sistem anomali olmayanlarda en sık görülen üropatojenler ise *E.coli* %61.1 (n=1096), *Enterococcus spp.* %9.6, *K.pneumoniae* %7.9 ve koagulaz negatif *stafilokok* %4'tür. Üriner sistem anomali olanlarda *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* suşlarının anomali olmayanlara göre daha sık üremesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Üriner sistem anomali

olmayanlarda ise olanlara kıyasla daha sık *E.coli* üremesi istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 4.12. Üropatojenlerin üriner anomali varlığına göre değerlendirilmesi.

Üropatojenler	Var		Yok	
	n	%	n	%
Acinetobacter spp.	3	0.5	7	0.4
Candida spp.	4	0.7	15	0.8
Citrobacter spp.	9	1.6	23	1.3
Enterobacter spp.	20	3.7	43	2.4
Enterococcus spp.	51	9.3	172	9.6
Escherichia coli	299	54.7	1096	61.1*
Klebsiella spp. (diğer)	15	2.7	44	2.5
Klebsiella pneumoniae	69	12.6*	142	7.9
Koagulaz negatif stafilokok	17	3.1	71	4
Morganella morganii	4	0.7	15	0.8
Proteus spp. (diğer)	1	0.2	5	0.3
Proteus mirabilis	11	2	63	3.5
Proteus vulgaris	0	0	11	0.6
Pseudomonas spp. (diğer)	3	0.5	3	0.2
Pseudomonas aeruginosa	25	4.6*	32	1.8
Serratia marcescens	1	0.2	7	0.4
Staphylococcus spp. (diğer)	5	0.9	18	1
Staphylococcus aureus	6	1.1	14	0.8
Streptococcus spp.	4	0.7	12	0.7
Toplam	547	100	1793	100

* $p<0.05$

Tablo 4.13'te antibiyotik profilaksi kullanımına göre üropatojenlerin üreme sıklıkları gösterilmiştir. Antibiyotik profilaksi alan hastaların idrar kültürlerinde en sık üreyen üropatojenler arasında sırasıyla *E.coli* %53.6 (n=185), *K.pneumoniae* %13.9, *Enterococcus spp.* %10.1 ve *P.aeruginosa* %4.9 bulunmaktadır. Antibiyotik profilaksi kullanmayanlarda ise *E.coli* %60.7 (n=1210), *Enterococcus spp.* %9.4, *K.pneumoniae* %8.2 ve koagulaz negatif *stafilokok* %4.3 oranla en sık üreyen üropatojenlerdir. *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik profilaksi kullananlarda kullanmayanlara göre daha fazla üremesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0.05$). Antibiyotik profilaksi kullanmayanlarda ise daha sık koagulaz negatif *stafilokok* üremesi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.13. Antibiyotik profilaksi kullanımına göre üropatojenlerin sıklıklarının değerlendirilmesi.

Üropatojenler	Antibiyotik profilaksi			
	Var		Yok	
	n	%	n	%
Acinetobacter spp.	3	0.9	7	0.4
Candida spp.	3	0.9	16	0.8
Citrobacter spp.	7	2	25	1.3
Enterobacter spp.	10	2.9	53	2.7
Enterococcus spp.	35	10.1	188	9.4
Escherichia coli	185	53.6	1210	60.7
Klebsiella spp. (diğer)	12	3.5	47	2.4
Klebsiella pneumoniae	48	13.9*	163	8.2
Koagulaz negatif stafilokok	3	0.9	85	4.3*
Morganella morganii	2	0.6	17	0.9
Proteus spp. (diğer)	0	0	6	0.3
Proteus mirabilis	10	2.9	64	3.2
Proteus vulgaris	0	0	11	0.6
Pseudomonas spp. (diğer)	2	0.6	4	0.2
Pseudomonas aeruginosa	17	4.9*	40	2
Serratia marcescens	1	0.3	7	0.4
Staphylococcus spp. (diğer)	3	0.9	20	1
Staphylococcus aureus	3	0.9	17	0.9
Streptococcus spp.	1	0.3	15	0.8
Toplam	345	100	1995	100

* p<0.05

Tablo 4.14'te idrar yolu enfeksiyonu atak sayısına göre üropatojenlerin dağılımı verilmiştir. İlk defa İYE geçiren hastalarda en sık üç etken sırasıyla *E.coli* %59.4 (n=881), *Enterococcus spp.* %9.7 ve *K.pneumoniae* %7.6'dır. Tekrarlayan İYE'de ise *E.coli* %59.9 (n=514), *K.pneumoniae* %11.5, *Enterococcus spp.* %9.2 ile en sık görülen üç etkindir. Tekrarlayan İYE'de *K.pneumoniae* ve tüm *Pseudomonas spp.* şuşlarının ilk İYE'ye kıyasla daha fazla üremesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p<0.001). Koagulaz negatif *stafilokok* ve *Proteus mirabilis* şuşlarının ise ilk İYE'de daha sık görülmesi istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.001).

Tablo 4.14. İdrar yolu enfeksiyonu atak sayısına göre üropatojenlerin değerlendirilmesi.

Üropatojenler	İlk İYE		Tekrarlayan İYE (≥2 kez)	
	n	%	n	%
Acinetobacter spp.	6	0.4	4	0.5
Candida spp.	12	0.8	7	0.8
Citrobacter spp.	20	1.3	12	1.4
Enterobacter spp.	46	3.1	17	2
Enterococcus spp.	144	9.7	79	9.2
Escherichia coli	881	59.4	514	59.9
Klebsiella spp. (diğer)	41	2.8	18	2.1
Klebsiella pneumoniae	112	7.6	99	11.5**
Koagulaz negatif stafilokok	70	4.7**	18	2.1
Morganella morganii	14	0.9	5	0.6
Proteus spp. (diğer)	6	0.4	0	0
Proteus mirabilis	55	3.7**	19	2.2
Proteus vulgaris	9	0.6	2	0.2
Pseudomonas spp. (diğer)	1	0.1	5	0.6**
Pseudomonas aeruginosa	22	1.5	35	4.1**
Serratia marcescens	5	0.3	3	0.3
Staphylococcus spp. (diğer)	15	1	8	0.9
Staphylococcus aureus	15	1	5	0.6
Streptococcus spp.	8	0.5	8	0.9
Toplam	1482	100	858	100

* p<0.05

**p<0.001

Tablo 4.15'te üropatojenelerin yıl gruplarına göre dağılımları verilmiştir. 2010-2015 yılları arasında en sık görülen üropatojenler sırasıyla *E.coli* %57.2 (n=713), *Enterococcus spp.* %11.9 ve *K.pneumoniae* %7.1 idi. 2016-2019 yılları arasında ise *E.coli* % 62.3 (n=682), *K.pneumoniae* %11.2 ve *Enterococcus spp.* %6.9 oranıyla en sık üreyen üropatojenler olarak saptandı. 2016-2019 yılları arasında İYE etkeni olarak %62.3 *E.coli*, %11.2 *K.pneumoniae*, %0.7 *Acinetobacter spp.* bulunmuş olup bu oran önceki yıl grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.001). Tersine *Enterococcus spp.*, koagulaz negatif *stafilokok*,

Morganella morganii, *Proteus vulgaris*'in ise 2010-2015 yıl grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sık olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Tablo 4.15. Üropatojenlerin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında sıklıklarının değerlendirilmesi.

Üropatojenler	2010-2015 (1. grup)		2016-2019 (2. grup)	
	n	%	n	%
Acinetobacter spp.	2	0.2	8	0.7**
Candida spp.	14	1.1	5	0.5
Citrobacter spp.	18	1.4	14	1.3
Enterobacter spp.	34	2.7	29	2.7
Enterococcus spp.	148	11.9**	75	6.9
Escherichia coli	713	57.2	682	62.3**
Klebsiella spp. (diğer)	27	2.2	32	2.9
Klebsiella pneumoniae	88	7.1	123	11.2**
Koagülaz negatif stafilokok	62	5**	26	2.4
Morganella morganii	17	1.4**	2	0.2
Proteus spp. (diğer)	5	0.4	1	0.1
Proteus mirabilis	41	3.3	33	3
Proteus vulgaris	10	0.8**	1	0.1
Pseudomonas spp. (diğer)	4	0.3	2	0.2
Pseudomonas aeruginosa	28	2.2	29	2.7
Serratia marcescens	4	0.3	4	0.4
Staphylococcus spp. (diğer)	12	1	11	1
Staphylococcus aureus	9	0.7	11	1
Streptococcus spp.	10	0.8	6	0.5
Toplam	1246	100	1094	100

* $p<0.05$

** $p<0.001$

Tablo 4.16'da üropatojenlerin genel direnç dağılımları gösterilmiştir. Üropatojenlerin en dirençli olduğu antibiyotikler arasında penisilin %60.8 (n=107), ampisilin %55.7, trimetoprim-sülfametaksazol %40.8, amoksisilin klavulanat %38.9, sefuroksim aksetil %37.9 ve 3. kuşak sefalosporin grubundan sefiksim %39.5, seftriakson %31.8, seftazidim %30.2 oranla başta gelmektedir. Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasin direnci %2.2, gentamisin direnci %16 iken kinolon grubunda siprofloksasin direnci %15.4, levofloksasin direnci %14'tür. Karbapenem grubu antibiyotiklerde ise meropenem direnci %1.9, imipenem

direnci %2.6 ve ertapenem direnci %5'tir. Vankomisin, teikoplanin gibi glikopeptid yapılı antibiyotiklere karşı direnç ise sırasıyla %2.2 ve %2'dir.

Tablo 4.16. Üropatojenlerin genel antibiyotik direnç dağılımları.

Antibiyotik dirençleri	n	% (D)
Penisilin	107	60.8
Ampisilin	1176	55.7
Trimethoprim-sülfametaksazol	822	40.8
Sefiksim	337	39.5
Amoksisilin klavulanat	693	38.9
Sefuroksim aksetil	135	37.9
Seftriakson	557	31.8
Seftazidim	331	30.2
Sefotaksim	53	28.5
Sefepim	352	24.3
Sefoperazon	126	16.2
Gentamisin	320	16
Siprofloksasin	297	15.4
Piperasilin tazobaktam	283	14.9
Levofloksasin	67	14
Nitrofurantoin	153	8.9
Kolistin	30	7.6
Fosfomisin	63	6.6
Ertapenem	90	5
İmipenem	49	2.6
Amikasin	42	2.2
Vankomisin	8	2.2
Teikoplanin	7	2
Meropenem	34	1.9
Daptomisin	2	1.2
Linezolid	4	1.1

% (D): direnç yüzdesi

Tablo 4.17'de hastaların yaş gruplarına göre üropatojenlerin antibiyotik dirençleri gösterilmiştir. Yaşlara göre antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde 1-12 ay arasında; penisilin %73.2 (n=30), ampisilin %64.7, amoksisilin klavulanat %51, 13-59 ay arasında; penisilin %61.7 (n=37), ampisilin %54.9, trimethoprim sülfametaksazol %45.5 ve 60 ay ve üstünde; penisilin %53.3 (n=40), ampisilin %52.2, trimethoprim sülfametaksazol %39.6 oranla en yüksek direnç saptanan antibiyotiklerdir. Yaş gruplarına göre antibiyotik dirençleri karşılaştırıldığında; daptomisin, kolistin, levofloksasin, linezolid, penisilin, sefuroksim aksetil, siprofloksasin ve vankomisin antibiyotik dirençleri ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Yaş gruplarında 1-12 aylık olanlar ile 60 ay ve üstündekiler kıyaslandığında; amikasin, amoksisilin klavulanat, ampisilin, ertapenem, fosfomisin, gentamisin, imipenem, meropenem, sefeperazon, sefepim, sefiksim, sefotaksim, seftazidim, seftriakson, piperasilin tazobaktam antibiyotik dirençleri 1-12 aylıklarda daha yüksek olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0.05$ ve $p<0.001$). 1-12 aylık ve 13-59 aylık yaş grubu karşılaştırıldığında ise amoksisilin klavulanat, ampisilin, imipenem, meropenem, sefotaksim, piperasilin tazobaktam antibiyotik dirençleri 1-12 aylıklarda daha yüksek olup bu iki yaş grubu ve antibiyotik dirençleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0.05$ ve $p<0.001$).

13-59 aylık olanlarla 60 aylık ve üstündekilerle kıyaslandığında ise amoksisilin klavulanat, ertapenem, nitrofurantoin, sefeperazon, sefepim, sefotaksim, seftazidim, seftriakson, piperasilin tazobaktam antibiyotik dirençleri 13-59 aylıklarda daha yüksek olup bu iki yaş grubu ve antibiyotik dirençleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0.05$ ve $p<0.001$).

Genel olarak, 1-12 aylık yaş grubunda kolistin, levofloksasin, nitrofurantoin ve trimethoprim sülfametaksazol hariç diğer antibiyotiklere karşı direnç daha fazladır.

Tablo 4.17. Yaş gruplarına göre üropatojenlerin antibiyotik dirençlerinin dağılımı.

Antibiyotikler	1-12 aylık		13-59 aylık		60 aylık ve üstü		p değeri
	n	% (D)	n	% (D)	n	% (D)	
Amikasin	16	3.9	12	2.4	14	1.4	0.014*
Amoksisilin klavulanat	198	51	198	42.2	297	32.1	<0.001**
Ampisilin	304	64.7	305	54.9	567	52.2	<0.001**
Daptomisin	1	2.4	0	0	1	1.4	0.721
Ertapenem	37	9.6	27	5.8	26	2.7	<0.001**
Fosfomisin	23	10.3	15	6.4	25	5.1	0.035*
Gentamisin	89	20.1	85	16.4	146	14.1	0.014*
İmipenem	22	5.3	11	2.3	16	1.6	<0.001**
Kolistin	7	6.9	10	11.4	13	6.3	0.312
Levofloksasin	16	13.9	18	13.2	33	14.5	0.947
Linezolid	3	3.2	0	0	1	0.6	0.064
Meropenem	18	4.6	5	1.1	11	1.2	<0.001**
Nitrofurantoin	30	8.4	61	13.1	62	6.8	<0.001**
Penisilin	30	73.2	37	61.7	40	53.3	0.110
Piperasilin tazobaktam	92	22.2	79	15.8	112	11.3	<0.001**
Sefepim	96	31.6	104	27.8	152	19.8	<0.001**
Sefiksim	95	46.6	85	40.9	157	35.5	0.025*
Sefoperazon	37	25.3	43	20.1	46	11.1	<0.001**
Sefotaksim	20	43.5	18	37.5	15	16.3	<0.001**
Seftazidim	106	40.6	90	32.1	135	24.3	<0.001**
Seftriakson	151	39.4	158	34.9	248	27.1	<0.001**
Sefuroksim aksetil	37	46.3	40	39.2	58	33.3	0.136
Siprofloksasin	70	16.5	79	15.8	148	14.8	0.682
Teikoplanin	5	5.4	1	1	1	0.7	0.027*
Trimetoprim-sülfametaksazol	168	38.1	240	45.5	414	39.6	0.032*
Vankomisin	4	4.4	2	1.9	2	1.2	0.336

* p<0.05

**p<0.001

% (D): direnç yüzdesi

Tablo 4.18'de antibiyotik profilaksi alan hastalarda yıl gruplarına göre üropatojenlerin antibiyotik dirençleri verilmiştir. Antibiyotik profilaksi alan hastaların yıl gruplarına göre antibiyotik dirençleri kıyaslandığında; amikasin, amoksisilin klavulanat, ampisilin ve piperasilin tazobaktama karşı direncin 2016-

2019 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü. ($p<0.05$ ve $p<0.001$).

Tablo 4.18. Antibiyotik profilaksi alan hastalarda 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında üropatojenlerin antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi.

Antibiyotik profilaksi alanlar					
Antibiyotikler	2010-2015 (1. grup)		2016-2019 (2. grup)		p değeri
	n	% (D)	n	% (D)	
Amikasin	0	0	10	5	0.034*
Amoksisilin klavulanat	26	30.6	110	60.1	<0.001**
Ampisilin	54	58.1	169	78.6	<0.001**
Daptomisin	0	0	1	12.5	1.000
Ertapenem	2	2.3	13	7.1	0.155
Fosfomisin	0	0	19	10.3	1.000
Gentamisin	21	22.6	49	21.3	0.918
İmipenem	4	4.2	4	2.1	0.448
Kolistin	-	-	6	7.8	-
Levofloksasin	1	7.7	16	27.6	0.167
Linezolid	0	0	1	2.8	1.000
Meropenem	1	1.1	1	0.5	0.541
Nitrofurantoin	14	16.5	12	8.2	0.086
Penisilinler	3	42.9	3	100	0.200
Piperasilin tazobaktam	13	13.7	48	24.7	0.044*
Sefepim	39	42.9	31	30.1	0.065
Sefiksım	-	-	93	55	-
Sefoperazon	27	32.9	-	-	-
Sefotaksim	2	33.3	-	-	-
Seftazidim	4	26.7	86	45.3	0.260
Seftriakson	48	55.8	97	53	0.667
Sefuroksım aksetil	2	100	39	54.9	0.501
Siprofloksasin	20	21.3	58	25.2	0.542
Teikoplanin	0	0	1	2.9	1.000
Trimethoprim-sülfametaksazol	59	67.8	141	63.2	0.448
Vankomisin	0	0	2	5.6	1.000

* $p<0.05$

** $p<0.001$

% (D): direnç yüzdesi

Tablo 4.19'da İYE atak sayısına göre üropatojenlerin antibiyotik dirençleri gösterilmiştir. Tekrarlayan İYE'de antibiyotik dirençleri; amikasin %3.2 (n=23), amoksisilin klavulanat %44.3, ampisilin %60.8, gentamisin %19.8, piperasilin tazobaktam %18.1, sefepim %31.3, sefiksım %46, sefoperazon %20.3, seftazidim %38.8, seftriakson %40.4, sefuroksım aksetil %45.5, siprofloksasin %20, trimethoprim sülfametaksazol %49.3 olup bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimi

tekrarlayan İYE'de daha fazladır. İYE atak sayısı ve bu antibiyotiklerin dirençleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0.05$ ve $p<0.001$).

Tablo 4.19. İdrar yolu enfeksiyonu atak sayısına göre üropatojenlerin antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi.

Antibiyotikler	İlk İYE		Tekrarlayan İYE (≥2 kez)		Genel antibiyotik direnci		p değeri
	n	% (D)	n	% (D)	n	% (D)	
Amikasin	19	1.6	23	3.2	42	2.2	0.036*
Amoksisilin klavulanat	403	35.7	290	44.3	693	38.9	<0.001**
Ampisilin	707	52.7	469	60.8	1176	55.7	<0.001**
Daptomisin	1	0.8	1	2.3	2	1.2	0.454
Ertapenem	52	4.6	38	5.7	90	5	0.318
Fosfomisin	38	7	25	6.1	63	6.6	0.558
Gentamisin	167	13.6	153	19.8	320	16	<0.001**
İmipenem	32	2.7	17	2.4	49	2.6	0.751
Kolistin	19	9.2	11	5.9	30	7.6	0.291
Levofloksasin	37	12.1	30	17.2	67	14	0.157
Linezolid	3	1.2	1	0.9	4	1.1	1.000
Meropenem	18	1.6	16	2.3	34	1.9	0.391
Nitrofurantoin	105	9.4	48	7.8	153	8.9	0.260
Penisilinler	88	64.7	19	47.5	107	60.8	0.076
Piperasilin tazobaktam	153	12.9	130	18.1	283	14.9	0.002*
Sefepim	188	20.4	164	31.3	352	24.3	<0.001**
Sefiksim	166	34.4	171	46	337	39.5	<0.001**
Sefoperazon	77	14.4	49	20.3	126	16.2	0.038*
Sefotaksim	35	25	18	39.1	53	28.5	0.098
Seftazidim	153	24	178	38.8	331	30.2	<0.001**
Seftriakson	293	26.7	264	40.4	557	31.8	<0.001**
Sefuroksim aksetil	70	32.9	65	45.5	135	37.9	0.016*
Siprofloksasin	146	12.5	151	20	297	15.4	<0.001**
Teikoplanin	5	2.1	2	1.8	7	2	1.000
Trimetoprim-sülfametaksazol	454	35.8	368	49.3	822	40.8	<0.001**
Vankomisin	5	2.1	3	2.6	8	2.2	0.715

* $p<0.05$

** $p<0.001$

% (D): direnç yüzdesi

Tablo 4.20'de üriner anomalisi olan hastalarda yıl gruplarına göre *E.coli*'nin antibiyotik dirençleri gösterilmiştir. Bu hastaların 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik dirençleri karşılaştırıldığında; amoksisilin klavulanat ve ampisilin dirençlerinde artış olup istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Diğer antibiyotiklere karşı yıl gruplarına göre direnç gelişimleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.20. Üriner anomalisi olan hastalarda 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında idrar kültürlerinde üreyen *E.coli*'nin antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi.

<i>Escherichia coli</i>							
Antibiyotikler	2010-2015 (1. grup)		2016-2019 (2. grup)		Toplam		p değeri
	n	% (D)	n	% (D)	n	% (D)	
Amikasin	1	0.7	1	0.6	2	0.7	1.000
Amoksisilin klavulanat	25	19.2	72	56.3	97	37.6	<0.001**
Ampisilin	70	52.6	117	75.5	187	64.9	<0.001**
Ertapenem	3	2.2	6	3.9	9	3.1	0.506
Fosfomisin	0	0	1	0.7	1	0.7	1.000
Gentamisin	25	19.1	21	13.5	46	16.1	0.268
İmipenem	0	0	2	1.3	2	0.7	0.500
Kolistin	-	-	1	1.6	1	1.6	-
Levofloksasin	1	7.1	5	25	6	17.6	0.364
Meropenem	0	0	1	0.6	1	0.4	1.000
Nitrofurantoin	10	8	5	3.4	15	5.5	0.169
Piperasilin tazobaktam	17	12.4	17	11	34	11.6	0.841
Sefepim	48	34.8	29	36.3	77	35.3	0.827
Sefiksım	-	-	67	45.9	67	45.9	-
Sefoperazon	21	16.8	-	-	21	16.8	-
Sefotaksim	7	36.8	-	-	7	36.8	-
Seftazidim	7	38.9	55	37.2	62	37.3	1.000
Seftriakson	51	39.5	65	42.2	116	41	0.649
Sefuroksım aksetil	1	100	21	36.2	22	37.3	0.373
Siprofloksasin	24	19.2	25	16.1	49	17.5	0.607
Trimetoprim-sülfametaksazol	84	63.6	83	53.2	167	58	0.074

* p<0.05

**p<0.001

% (D): direnç yüzdesi

Tablo 4.21'de üriner anomalisi olan hastalarda yıl gruplarına göre *Klebsiella spp.*'nin antibiyotik dirençleri gösterilmiştir. Bu hastalarda 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik dirençleri karşılaştırıldığında; ampisilin ve siprofloksasin direncinin 2016-2019 yıl grubunda arttığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0.001 ve p<0.05). Diğer antibiyotiklere karşı yıl gruplarına göre direnç gelişimleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.21. Üriner anomalisi olan hastalarda 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında idrar kültürlerinde üreyen *Klebsiella spp.*'nin antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi.

<i>Klebsiella spp.</i>							
Antibiyotikler	2010-2015 (1. grup)		2016-2019 (2. grup)		Toplam		p değeri
	n	% (D)	n	% (D)	n	% (D)	
Amikasin	0	0	4	6.8	4	4.8	0.313
Amoksisilin klavulanat	10	41.7	37	64.9	47	58	0.091
Ampisilin	13	59.1	59	100	72	88.9	<0.001**
Ertapenem	4	17.4	10	16.9	14	17.1	1.000
Fosfomisin	-	-	11	19.3	11	19.3	-
Gentamisin	4	16.7	16	27.1	20	24.1	0.468
İmipenem	1	4	2	3.4	3	3.6	1.000
Kolistin	0	0	1	3.4	1	3.3	1.000
Levofloksasin	0	0	3	33.3	3	27.3	1.000
Meropenem	1	4	4	6.9	5	6	1.000
Nitrofurantoin	9	40.9	5	31.3	14	36.8	0.788
Piperasilin tazobaktam	5	20.8	24	40.7	29	34.9	0.143
Sefepim	12	52.2	11	30.6	23	39	0.165
Sefiksim	-	-	27	48.2	27	48.2	-
Sefoperazon	10	45.5	-	-	10	45.5	-
Sefotaksim	1	33.3	-	-	1	33.3	-
Seftazidim	1	33.3	29	50	30	49.2	1.000
Seftriakson	13	59.1	29	50	42	52.5	0.634
Sefuroksim aksetil	-	-	12	70.6	12	70.6	-
Siprofloksasin	1	4.3	16	27.1	17	20.7	0.031*
Trimethoprim-sülfametaksazol	12	54.5	26	44.1	38	46.9	0.555

* p<0.05

**p<0.001

% (D): direnç yüzdesi

Tablo 4.22'de üriner anomalisi olan hastalarda yıl gruplarına göre *Proteus spp.*'nin antibiyotik dirençleri gösterilmiştir. Bu hastalarda 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik dirençleri karşılaştırıldığında sadece siprofloksasin direncinde artış arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p<0.05). Diğer antibiyotiklere karşı yıl gruplarına göre direnç gelişimleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.22. Üriner anomalisi olan hastalarda 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında idrar kültürlerinde üreyen *Proteus spp.*'nin antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi.

<i>Proteus spp.</i>							
Antibiyotikler	2010-2015 (1. grup)		2016-2019 (2. grup)		Toplam		p değeri
	n	% (D)	n	% (D)	n	% (D)	
Amikasin	0	0	2	40	2	16.7	0.152
Amoksisilin klavulanat	1	20	0	0	1	11.1	1.000
Ampisilin	2	33.3	3	60	5	45.5	0.567
Ertapenem	0	0	0	0	0	0	-
Fosfomisin	-	-	0	0	0	0	-
Gentamisin	2	40	3	60	5	50	1.000
İmipenem	1	20	-	-	1	20	-
Kolistin	-	-	4	100	4	100	-
Levofloksasin	0	0	1	100	1	33.3	0.333
Meropenem	0	0	0	0	0	0	-
Nitrofurantoin	5	100	-	-	5	100	-
Piperasilin tazobaktam	0	0	0	0	0	0	-
Sefepim	0	0	1	25	1	9.1	0.364
Sefiksim	-	-	2	50	2	50	-
Sefoperazon	0	0	-	-	0	0	-
Sefotaksim	0	0	0	0	0	0	-
Seftazidim	0	0	2	40	2	25	0.464
Seftriakson	0	0	2	40	2	20	0.444
Sefuroksim aksetil	-	-	1	100	1	100	-
Siprofloksasin	0	0	4	80	4	44.4	0.048*
Trimethoprim-sülfametaksazol	4	80	4	80	8	80	1.000

* p<0.05

**p<0.001

% (D): direnç yüzdesi

Tablo 4.23'de idrar kültüründe izole edilen *E.coli*'nin yıl gruplarına göre antibiyotik dirençleri gösterilmiştir. Tüm yıllar dikkate alındığında *E.coli*'nin en yüksek %56 (n=760) ampisilin, %43.6 trimethoprim-sülfametaksazol, %36 sefuroksim aksetil, %35.9 sefiksim direnci olduğu bulunmuştur. *E.coli*'nin meropenem direnci %0.2, imipenem direnci %0.2, kolistin direnci %0.8 olup bu antibiyotiklere karşı direnç en azdır. Her iki yıl grubu karşılaştırıldığında *E.coli*'nin amoksisilin klavulanat ve ampisilin direncinin 2016-2019 döneminde arttığı,

gentamisin ve trimethoprim sülfametaksazol direncinin ise azaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Tablo 4.23. İdrar kültüründe izole edilen *Escherichia coli*'nin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi.

<i>Escherichia coli</i>				
	2010-2015 (1. grup)	2016-2019 (2. grup)	Genel direnç	p değeri
Antibiyotikler	n (% D)	n (% D)	n (% D)	
Amikasin	8 (1.2)	7 (1)	15 (1.1)	1.000
Amoksisilin klavulanat	137 (20.9)	300 (48.9)	437 (34.4)	<0.001**
Ampisilin	310 (45.7)	450 (66.4)	760 (56)	<0.001**
Ertapenem	13 (2)	20 (3)	33 (2.5)	0.325
Fosfomisin	0 (0)	7 (1.1)	7 (1)	1.000
Gentamisin	124 (19.2)	74 (10.9)	198 (14.9)	<0.001**
İmipenem	0 (0)	3 (0.4)	3 (0.2)	0.244
Kolistin	0 (0)	2 (0.8)	2 (0.8)	1.000
Levofloksasin	12 (11)	13 (14.3)	25 (12.5)	0.629
Meropenem	0 (0)	3 (0.4)	3 (0.2)	0.251
Nitrofurantoin	12 (2)	10 (1.6)	22 (1.8)	0.753
Piperasilin tazobaktam	75 (10.9)	82 (12.1)	157 (11.5)	0.502
Sefepim	170 (24.8)	89 (26.1)	259 (25.2)	0.656
Sefiksım	-	228 (35.9)	228 (35.9)	-
Sefoperazon	82 (13.9)	-	82 (13.9)	-
Sefotaksim	36 (29)	-	36 (29)	-
Seftazidim	32 (24.6)	186 (29.9)	218 (29)	0.231
Seftriakson	180 (28.9)	212 (31.4)	392 (30.2)	0.333
Sefuroksım aksetil	2 (100)	94 (35.5)	96 (36)	0.128
Siprofloksasin	75 (12.6)	107 (15.8)	182 (14.3)	0.106
Trimethoprim-sülfametaksazol	320 (48.3)	265 (39)	585 (43.6)	0.001*

* $p<0.05$

** $p<0.001$

% (D): direnç yüzdesi

Tablo 4.24'te idrar kültüründe izole edilen tüm *Klebsiella spp.*'nin yıl gruplarına antibiyotik dirençleri verilmiştir. Tüm *Klebsiella spp.* için en yüksek %80.4 (n=205) ampisilin, %50.6 amoksisilin klavulanat, %47.9 sefiksım, %46.6 sefuroksım aksetil, %44 seftriakson direnci olduğu bulunmuştur. Her iki yıl grubu karşılaştırıldığında tüm *Klebsiella spp.*'lerin amoksisilin klavulanat, ampisilin, gentamisin, levofloksasin, piperasilin tazobaktam, siprofloksasin direncinin 2016-2019 yıllarında arttığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$ ve $p<0.001$).

Tablo 4.24. İdrar kültüründe izole edilen tüm *Klebsiella spp.*'nin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi.

<i>Klebsiella spp.</i>				
	2010-2015 (1. grup)	2016-2019 (2. grup)	Genel direnç	p değeri
Antibiyotikler	n (% D)	n (% D)	n (% D)	
Amikasin	3 (2.8)	13 (8.4)	16 (6.1)	0.111
Amoksisilin klavulanat	37 (36.3)	91 (60.3)	128 (50.6)	<0.001**
Ampisilin	53 (53)	152 (98.1)	205 (80.4)	<0.001**
Ertapenem	15 (14.7)	28 (18.1)	43 (16.7)	0.593
Fosfomisin	0 (0)	29 (19.2)	29 (19)	1.000
Gentamisin	11 (11.1)	35 (22.6)	46 (18.1)	0.032*
İmipenem	7 (6.3)	9 (5.9)	16 (6.1)	1.000
Kolistin	0 (0)	5 (8.1)	5 (7.9)	1.000
Levofloksasin	0 (0)	6 (30)	6 (16.2)	0.022*
Meropenem	6 (6.2)	16 (10.4)	22 (8.8)	0.359
Nitrofurantoin	20 (21.7)	8 (14.5)	28 (19)	0.391
Piperasilin tazobaktam	30 (26.8)	63 (40.9)	93 (35)	0.017*
Sefepim	42 (38.9)	29 (34.9)	71 (37.2)	0.576
Sefiksım	-	70 (47.9)	70 (47.9)	-
Sefoperazon	35 (38)	-	35 (38)	-
Sefotaksim	9 (32.1)	-	9 (32.1)	-
Seftazidim	9 (33.3)	68 (45.9)	77 (44)	0.316
Sefriakson	42 (42.9)	69 (44.8)	111 (44)	0.761
Sefuroksim aksetil	2(100)	25 (44.6)	27 (46.6)	0.212
Siprofloksasin	4 (4.5)	37 (24.2)	41 (16.9)	<0.001**
Trimetoprim-sülfametaksazol	29 (28.4)	59 (38.1)	88 (34.2)	0.111

*p<0.05

**p<0.001

% (D): direnç yüzdesi

Tablo 4.25'te idrar kültüründe izole edilen tüm *Proteus spp.*'nin yıl gruplarına antibiyotik dirençleri verilmiştir. Tüm yıllar dikkate alındığında *Proteus spp.*'nin en yüksek %100 (n=17) kolistin, %96.7 nitrofurantoin, %44 trimetoprim sülfametaksazol, %29.4 gentamisin, %26.7 ampisilin ve %26.7 sefiksim direnci olduğu bulunmuştur. Her iki yıl grubu karşılaştırıldığında ise *Proteus spp.*'nin sadece gentamisin direncinin 2016-2019 yıl grubunda arttığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Tablo 4.25. İdrar kültüründe izole edilen tüm *Proteus spp.*'nin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi.

<i>Proteus spp.</i>				
	2010-2015 (1. grup)	2016-2019 (2. grup)	Genel direnç	p değeri
Antibiyotikler	n (% D)	n (% D)	n (% D)	
Amikasin	0 (0)	3 (8.6)	3 (3.4)	0.060
Amoksisilin klavulanat	5 (9.8)	2 (6.5)	7 (8.5)	0.705
Ampisilin	10 (19.2)	13 (38.2)	23 (26.7)	0.090
Ertapenem	1 (1.9)	2 (5.9)	3 (3.5)	0.706
Fosfomisin	0 (0)	5 (16.7)	5 (16.1)	1.000
Gentamisin	8 (16)	17 (48.6)	25 (29.4)	0.003*
İmipenem	8 (16.7)	3 (18.8)	11 (17.2)	1.000
Kolistin	1 (100)	16 (100)	17 (100)	-
Levofloksasin	0 (0)	1 (12.5)	1 (5)	0.400
Meropenem	0(0)	0 (0)	0 (0)	-
Nitrofurantoin	45 (95.7)	13 (100)	58 (96.7)	1.000
Piperasilin tazobaktam	4 (7.1)	1 (2.9)	5 (5.6)	0.646
Sefepim	3 (5.6)	2 (11.8)	5 (7)	0.587
Sefiksım	-	8 (26.7)	8 (26.7)	-
Sefoperazon	1 (2.4)	-	1 (2.4)	-
Sefotaksim	2 (15.4)	-	2 (15.4)	-
Seftazidim	1 (7.1)	4 (14.3)	5 (11.9)	0.650
Seftriakson	8 (16.3)	7 (20.6)	15 (18.1)	0.837
Sefuroksim aksetil	1(100)	1 (6.7)	2 (12.5)	0.125
Siprofloksasin	3 (7.3)	8 (22.9)	11 (14.5)	0.111
Trimetoprim-sülfametaksazol	24 (49)	13 (37.1)	37 (44)	0.393

*p<0.05

**p<0.001

% (D): direnç yüzdesi

Tablo 4.26'da yıl gruplarına göre *E.coli*, tüm *Klebsiella spp.* ve tüm *Proteus spp.* için antibiyotik dirençleri karşılaştırılmıştır. *E.coli* ve *Klebsiella spp.* için 2016-2019 yıl grubunda amoksisilin klavulanat ve ampisilin direncinin daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.01). *Klebsiella spp.* ve *Proteus spp.* için 2016-2019 yıl grubunda gentamisin direncinin daha yüksek olduğu, *E.coli*'nin ise 2016-2019 yıl grubunda bu antibiyotiğe karşı direncinin daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.01 ve p<0.05). *Klebsiella spp.*'nin meropenem, piperasilin tazobaktam ve siprofloksasin direnci 2016-2019 yılları

arasında daha yüksek olup bu antibiyotiklere karşı direnç artışı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.01$ ve $p<0.05$).

Tablo 4.26. Üropatojenlerin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi.

	<i>Escherichia coli</i> (% D)		<i>Klebsiella spp.</i> (% D)		<i>Proteus spp.</i> (% D)	
	2010-2015 (1. grup)	2016-2019 (2. grup)	2010-2015 (1. grup)	2016-2019 (2. grup)	2010-2015 (1. grup)	2016-2019 (2. grup)
Amikasin	1,2	1	2.8	8.4	0	8.6
Amoksisilin klavulanat	20.9	48.9**	36.3	60.3**	9.8	6.5
Ampisilin	45.7	66.4**	53	98.1**	19.2	38.2
Ertapenem	2	3	14.7	18.1	1.9	5.9
Fosfomisin	0	1.1	0	19.2	0	16.7
Gentamisin	19.2	10.9**	11.1	22.6*	16	48.6*
İmipenem	0	0.4	6.3	5.9	16.7	18.8
Kolistin	0	0.8	0	8.1	100	100
Levofloksasin	11	14.3	0	30*	0	12.5
Meropenem	0	0.4	6.2	10.4	0	0
Nitrofurantoin	2	1.6	21.7	14.5	95.7	100
Piperasilin tazobaktam	10.9	12.1	26.8	40.9*	7.1	2.9
Sefepim	24.8	26.1	38.9	34.9	5.6	11.8
Sefksim	-	35.9	-	47.9	-	26.7
Sefoperazon	13.9	-	38	-	2.4	-
Sefotaksim	29	-	32.1	-	15.4	-
Seftazidim	24.6	29.9	33.3	45.9	7.1	14.3
Seftriakson	28.9	31.4	42.9	44.8	16.3	20.6
Sefuroksim aksetil	100	35.5	100	44.6	100	6.7
Siprofloksasin	12.6	15.8	4.5	24.2**	7.3	22.9
Trimethoprim-sülfametaksazol	48.3	39**	28.4	38.1	49	37.1

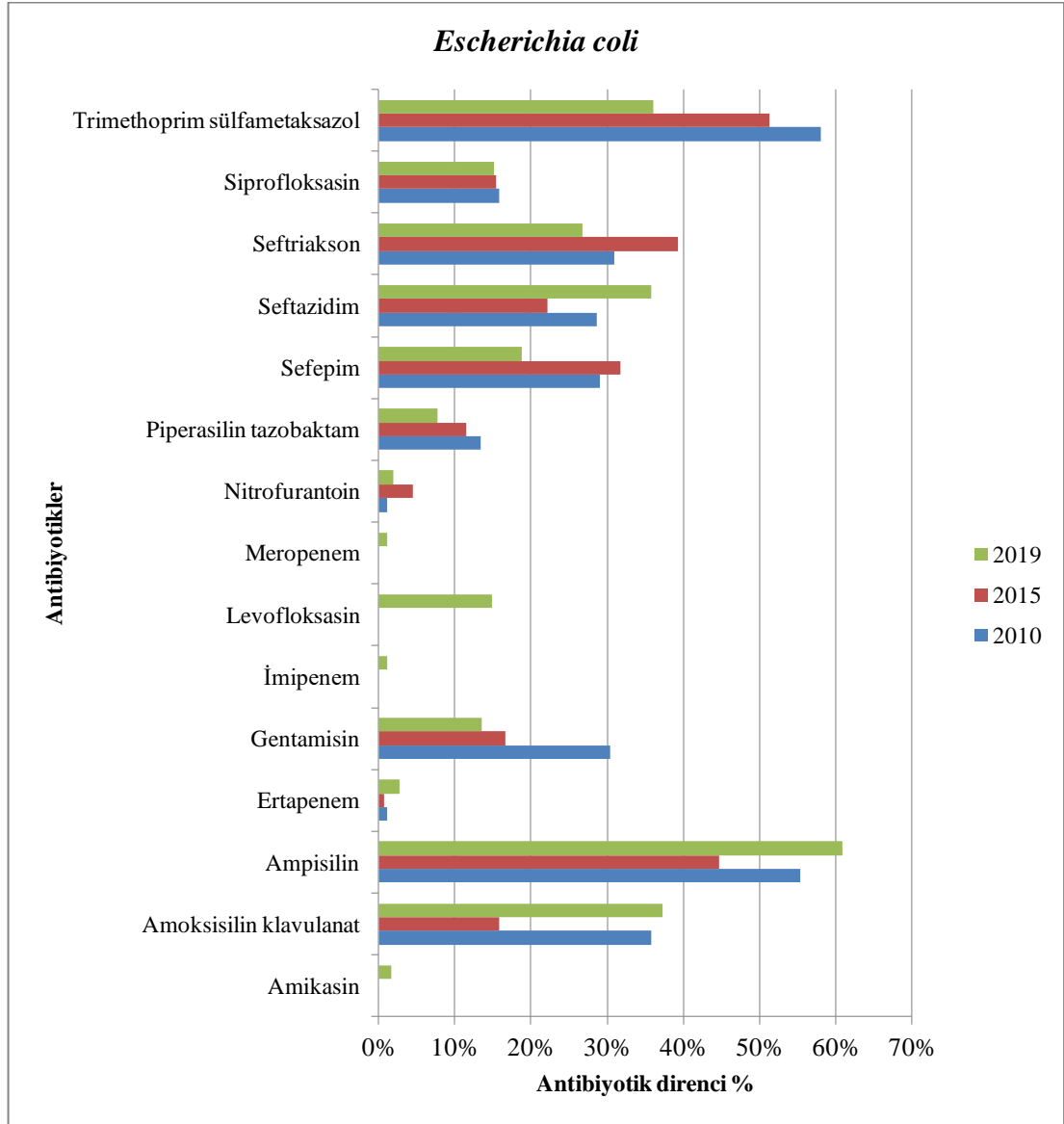
* $p<0.05$

** $p<0.001$

% (D): direnç yüzdesi

Şekil 4.2'de *E.coli'nin* yıllara göre antibiyotik dirençleri gösterilmiştir. *E.coli'nin* 2019 yılında en az dirençli olduğu antibiyotikler; imipenem, meropenem, amikasin, nitrofurantoin, ertapenem (sırasıyla direnç yüzdeleri: %1.1, %1.1, %1.7, %1.9, %2.8) iken en dirençli olduğu antibiyotikler ampisilin ve amoksisilin klavulanattır (sırasıyla direnç yüzdeleri: %60.9 ve %37.3). *E.coli'nin* 2010 yılında amikasin, imipenem, meropenem, levofloksasin antibiyotiklerine karşı direnç geliştirmedeği görüldü. 2010 yılında trimethoprim sülfametaksazol, ampisilin ve

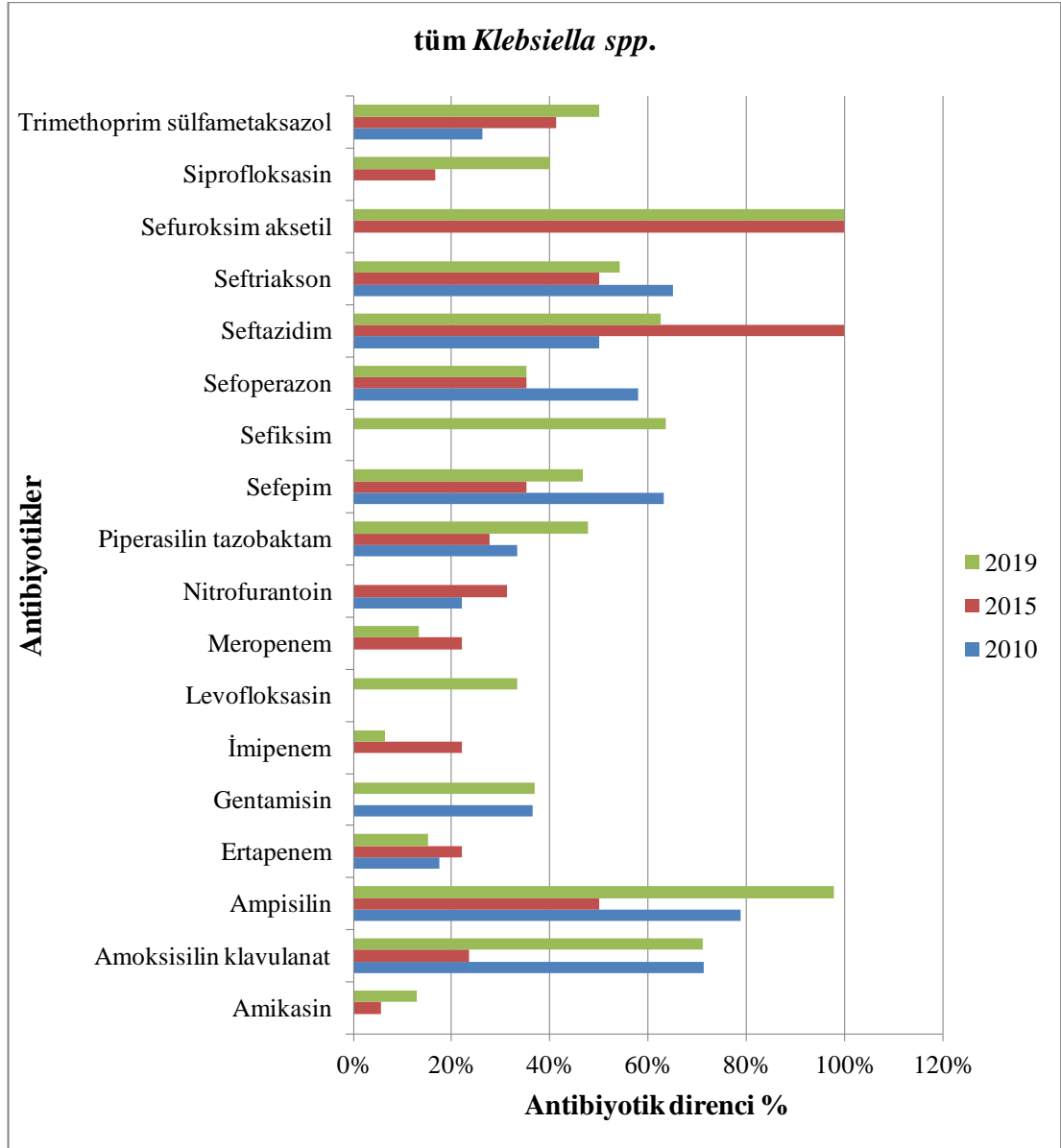
amoksisilin klavulanat direnci en yüksek olup direnç yüzdeleri sırasıyla %58.1, %55.4 ve %35.8'dir.



Şekil 4.2. *Escherichia coli*'nin yıllara göre antibiyotik dirençleri.

Şekil 4.3'te tüm *Klebsiella spp.*'lerin yıllara göre antibiyotik dirençleri gösterilmiştir. *Klebsiella spp.*'nin 2019 yılında en az dirençli olduğu antibiyotikler; imipenem, meropenem, amikasin, ertapenem (sırasıyla direnç yüzdeleri; %7, %13, %13, %15) iken en dirençli olduğu antibiyotikler sefuroksim aksetil, ampisilin ve amoksisilin klavulanattır (sırasıyla direnç yüzdeleri: %100, %98 ve %71). *Klebsiella spp.*'nin 2010 yılında antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde; amikasin,

imipenem, meropenem, levofloksasin ve siprofloksasin antibiyotiklerine karşı direnç saptanmazken direncin en yüksek olduğu antibiyotikler ampisilin ve amoksisilin klavulanattır.

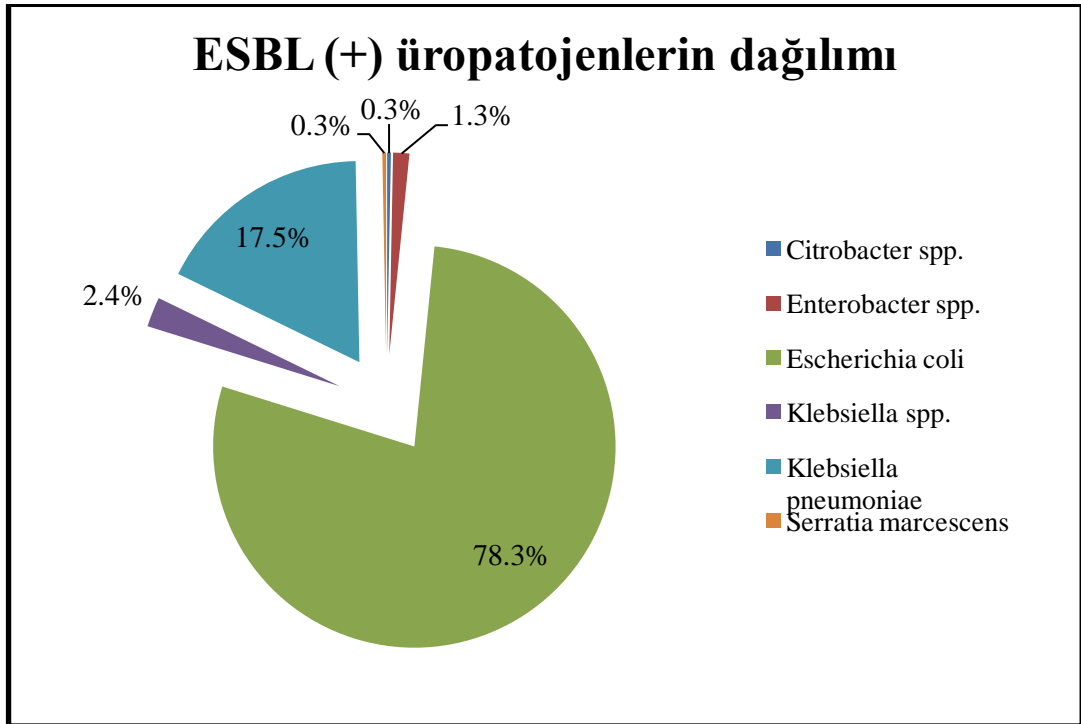


Şekil 4.3. *Klebsiella spp.*'nin yıllara göre antibiyotik dirençleri.

Tablo 4.27 ve Şekil 4.4'te ESBL pozitif üropatojenlerin sıklığı ile bu üropatojenlerin dağılımı gösterilmiştir. Üropatojenlerin %16.2'si (n=378) ESBL (+)'tir. ESBL (+) üropatojenlerin %78.3'ü (n=296) *E.coli*, %17.5'i *K.pneumoniae*, %2.4'ü diğer *Klebsiella spp.*, %1.3'ü *Enterobacter spp.*, %0.3'ü *Citrobacter spp.* ve *Serratia marcescens*'tir.

Tablo 4.27. ESBL pozitif (+) üropatojen sıklığı ve bu üropatojenlerin dağılımı.

ESBL (+) üropatojen	n	%
	378	16.2
ESBL (+) üropatojenler	n	%
Citrobacter spp	1	0.3
Enterobacter spp.	5	1.3
Escherichia coli	296	78.3
Klebsiella spp. (diğer)	9	2.4
Klebsiella pneumoniae	66	17.5
Serratia marcescens	1	0.3
Toplam	378	100

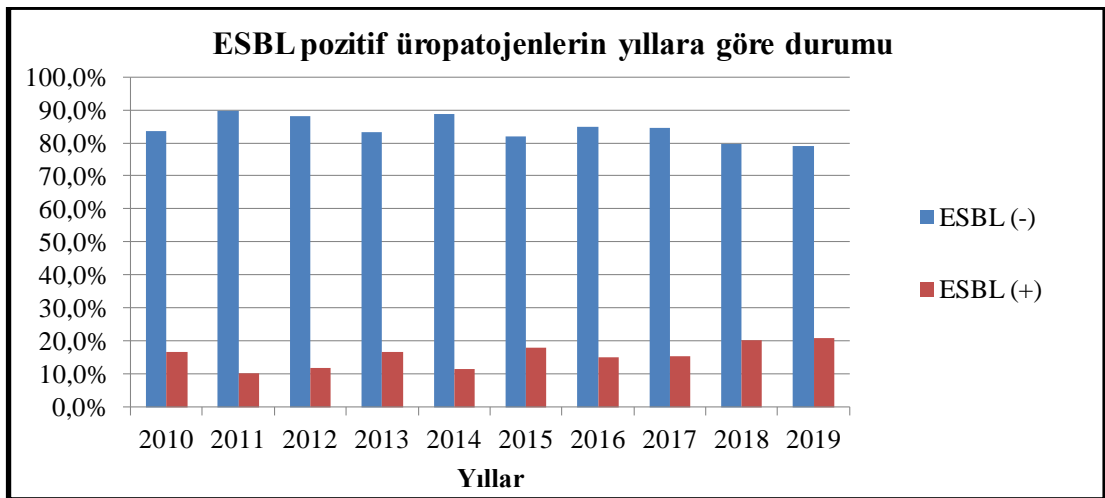
**Şekil 4.4.** ESBL pozitif üropatojenlerin dağılımı.

Tablo 4.28'de yaş gruplarına göre üropatojenlerin ESBL durumu karşılaştırılmıştır. Yaş gruplarından 1-12 ay arasındaki hastaların %19.7 (n=102)'si, 13-59 aylıkların %17.4'ü ile 60 aydan büyük hastaların %14'ünün idrar kültüründe ESBL pozitif üropatojen vardır. Yaş grupları ile üropatojenlerin ESBL durumu karşılaştırıldığında 1-12 ay arasında ESBL pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Tablo 4.28. Yaş gruplarına göre üropatojenlerin ESBL durumunun değerlendirilmesi.

	ESBL(-)		ESBL (+)		Toplam		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
1-12 aylık	417	80.3	102	19.7	519	100	0.009*
13-59 aylık	519	82.6	109	17.4	628	100	
60 aylık ve üstü	1026	86	167	14	1193	100	
Toplam	1962	83.8	378	16.2	2340	100	

Şekil 4.5'te ESBL pozitif üropatojenlerin yıllara göre değişimi gösterilmiştir. ESBL pozitifliği 2010-2019 yılları arasında %10.2 ile %20.9 arasında değişmektedir. ESBL (+)'liği en yüksek 2018 ve 2019 yıllarında sırasıyla %20.2 (n=74) ve %20.9 (n=64) olup en düşük 2011 yılında %10.2 (n=21)'dir. ESBL pozitifliği 2010'da %16.6, 2011'de %10.2, 2012'de %11.9, 2013'te %16.7, 2014'te %11.4, 2015'te %18, 2016'da %15 ve 2017'de %15.5'tir.



Şekil 4.5. ESBL pozitif üropatojenlerin yıllara göre durumu.

Tablo 4.29'da antibiyotik profilaksi kullanımı ile ESBL durumu karşılaştırılmıştır. Antibiyotik profilaksi kullanan hastaların %29.6'sında (n=102) ESBL (+) üropatojen saptanırken antibiyotik profilaksi kullanmayanlarda ESBL pozitifliği %13.8'dir. Antibiyotik profilaksi kullanımı ile ESBL (+) üropatojen olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.001).

Tablo 4.29. Antibiyotik profilaksi kullanımı ve ESBL durumunun karşılaştırılması.

	Antibiyotik profilaksi				Toplam		p değeri
	Yok		Var				
	n	%	n	%	n	%	
ESBL (-)	1719	86.2	243	70.4	1962	83.8	<0.001**
ESBL (+)	276	13.8	102	29.6	378	16.2	
Toplam	1995	100	345	100	2340	100	

Tablo 4.30'da antibiyotik profilaksi alan hastalarda yıl gruplarına göre ESBL pozitifliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Antibiyotik profilaksi kullanan hastalar arasında 1. grupta üropatojenlerin %36.1'i (n=39) ESBL (+) iken 2. grupta bu oran %26.6 (n=63)'dir. Antibiyotik profilaksi kullanan hastaların idrar kültürlerinde üreyen üropatojenlerin ESBL durumu ile yıl grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.30. Antibiyotik profilaksi alan hastalarda üropatojenlerin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasındaki ESBL durumlarının değerlendirilmesi.

Antibiyotik profilaksi alanlar							
	2010-2015 (1. grup)		2016-2019 (2. grup)		Toplam		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
ESBL (-)	69	63.9	174	73.4	243	70.4	0.072
ESBL (+)	39	36.1	63	26.6	102	29.6	
Toplam	108	100	237	100	345	100	

Tablo 4.31'de üriner anomali varlığı ile üropatojenlerin ESBL pozitifliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Üriner sistem anomalisi olan hastaların %21.8'si (n=119) ESBL (+) iken anomalisi olmayanlarda ESBL pozitifliği %14.4 (n=259)'tür. Üriner sistem anomalisi olanlarda olmayanlara göre ESBL pozitifliği daha yüksek olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.001).

Tablo 4.31. Üriner sistem anomali varlığı ile ESBL pozitifliği ilişkisinin değerlendirilmesi.

	Üriner sistem anomali						p değeri
	Yok		Var		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
ESBL (-)	1534	85.6	428	78.2	1962	83.8	<0.001**
ESBL (+)	259	14.4	119	21.8	378	16.2	
Toplam	1793	100	547	100	2340	100	

Tablo 4.32'de *E.coli* ve tüm *Klebsiella spp.*'lerin yıl gruplarına göre ESBL pozitifliği arasındaki ilişki incelenmiştir. 2010-2015 yılları arasında üreyen *E.coli*'nin %20.1'i (n=143) ESBL (+) iken 2016-2019 yılları arasında bu oran %22.4'tür. 2010-2015 yılları arasında üreyen tüm *Klebsiella spp.*'lerin ise %28.7'si ESBL (+) iken 2016-2019 yılları arasında bu oran %27.1'dir. Genel dağılıma bakıldığında idrar kültürlerinde üreyen *E.coli*'nin %21.2'si ve tüm *Klebsiella spp.*'lerin %27.8'i ESBL (+) idi. *E.coli* ve tüm *Klebsiella spp.* suşlarının ESBL pozitifliği ile yıl grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.32. *Escherichia coli* ve tüm *Klebsiella spp.*'lerin yıl gruplarına göre ESBL ilişkisinin değerlendirilmesi.

		2010-2015 (1. grup)		2016-2019 (2. grup)		Toplam		p değeri
		n	%	n	%	n	%	
<i>Escherichia coli</i>	ESBL (-)	570	79.9	529	77.6	1099	78.8	0.278
	ESBL (+)	143	20.1	153	22.4	296	21.2	
	Toplam	713	100	682	100	1395	100	
<i>Tüm Klebsiella spp.</i>	ESBL (-)	82	71.3	113	72.9	195	72.2	0.772
	ESBL (+)	33	28.7	42	27.1	75	27.8	
	Toplam	115	100	155	100	270	100	

Tablo 4.33'te ESBL (+) *E.coli*'nin yıl gruplarına göre antibiyotik dirençleri gösterilmiştir. ESBL (+) *E.coli*'nin antibiyotik direnci en düşük imipenem, meropenem ve kolistin'e karşı olup direnç yüzdeleri sırasıyla %0.4, %0.4 ve %1.4'tür. Siprofloksasin, ertapenem ve nitrofurantoin direnci ise sırasıyla %33.7, %4.6 ve %1.9'dur. Yıl gruplarına göre ESBL (+) *E.coli*'nin ertapenem, imipenem, kolistin,

meropenem, nitrofurantoin ve siprofloksasin antibiyotiklerine karşı dirençleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.33. ESBL (+) *Escherichia coli*'nin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi.

ESBL (+) <i>Escherichia coli</i>						
Antibiyotikler	2010-2015 (1. grup)		2016-2019 (2. grup)		Genel antibiyotik direnci	p değeri
	n (% dirençli)	n (% duyarlı)	n (% dirençli)	n (% duyarlı)	n (% dirençli)	
Ertapenem	3 (2.3)	129 (97.7)	10 (6.6)	141 (93.4)	13 (4.6)	0.145
İmipenem	0 (0)	134 (100)	1 (0.7)	149 (99.3)	1 (0.4)	1.000
Kolistin	0 (0)	2 (100)	1 (1.4)	68 (98.6)	1 (1.4)	1.000
Meropenem	0 (0)	133 (100)	1 (0.7)	151 (99.3)	1 (0.4)	1.000
Nitrofurantoin	2 (1.6)	121 (98.4)	3 (2.2)	134 (97.8)	5 (1.9)	1.000
Siprofloksasin	37 (29.4)	89 (70.6)	57 (37.3)	96 (62.7)	94 (33.7)	0.165

Tablo 4.34'te ESBL (+) *Klebsiella spp.*'nin yıl gruplarına göre antibiyotik dirençleri gösterilmiştir. ESBL (+) *Klebsiella spp.*'nin tüm yıllardaki genel antibiyotik direnci sırasıyla; imipenem %8.2, meropenem %12.9, nitrofurantoin %20, ertapenem %24.6, kolistin %25 ve siprofloksasin %35.3'tür. ESBL (+) *Klebsiella spp.*'nin imipenem, meropenem ve siprofloksasin antibiyotiklerine karşı 2016-2019 yıl grubunda direnç artışı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$ ve $p<0.01$). Yıl gruplarına göre ertapenem, kolistin ve nitrofurantoin antibiyotiklerine karşı direnç gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.34. ESBL (+) *Klebsiella spp.*'nin 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi.

ESBL (+) <i>Klebsiella spp.</i>						
Antibiyotikler	2010-2015 (1. grup)		2016-2019 (2. grup)		Genel antibiyotik direnci	p değeri
	n (% dirençli)	n (% duyarlı)	n (% dirençli)	n (% duyarlı)	n (% dirençli)	
Ertapenem	4 (14.8)	23 (85.2)	13 (31)	29 (69)	17 (24.6)	0.218
İmipenem	0 (0)	31 (100)	6 (14.3)	36 (85.7)	6 (8.2)	0.035*
Kolistin	0 (0)	1 (100)	5 (26.3)	14 (73.7)	5 (25)	1.000
Meropenem	0(0)	29 (100)	9 (22)	32 (78)	9 (12.9)	0.008*
Nitrofurantoin	6 (23.1)	20 (76.9)	1 (11.1)	8 (88.9)	7 (20)	0.648
Siprofloksasin	2 (7.7)	24 (92.3)	22 (52.4)	20 (47.6)	24 (35.3)	<0.001**

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonları sıklıkla karşılaşılan bir problem olup erken dönemde tanı koyularak tedavi edilmesi olası komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. İYE'ye neden olan risk faktörleri, altta yatan diğer hastalıklar, en sık karşılaşılan üropatojenler ve bu üropatojenlerin antibiyotiklere olan dirençlerinin bilinmesi tedavinin daha etkin olması için gereklidir. Bununla birlikte üropatojenlerin antibiyotik direnç paternleri idrar kültür antibiyogram sonuçları çıkana kadar bilinemeyeceği için İYE tedavisi genellikle ampirik başlanmaktadır. İYE ve diğer enfeksiyonlarda gereksiz ya da uygun olmayan veya yetersiz sürede kullanılan antibiyotikler sonucunda antibiyotik direnci gelişmektedir. Dirençli üropatojenlerin artması İYE'de tedavi başarısızlığına ve uzun dönemde mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (133). Bu nedenle son yıllarda üropatojenlerin antibiyotik direnci ile ilgili çalışmalara duyulan ihtiyaç artmaktadır.

Yapılan çalışmalarda kızların daha sık İYE geçirdiği gösterilirken sadece infant döneminde erkeklerde İYE'nin daha sık olduğu saptanmıştır (121, 134, 135). Konca ve ark.'nın çalışmasında İYE geçiren 12 aydan küçük çocukların %45.7'sinin erkek, %25.3'ünün ise kız olduğu saptanmış ve yaş arttıkça kızlarda İYE görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir (135). Shaikh ve ark.'larının 0-24 ay arasında ateşli İYE geçiren infantlarda yaptıkları bir meta- analizde ilk 3 ayda erkeklerin %8.7 ve kızların ise %7.5'nin oranında İYE geçirdikleri bulunmuş, özellikle sünnetsiz 0-3 aylık erkeklerde ise İYE prevalansının %20.1'e yükseldiği gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca 3-24 aylık hastalarda ise kızların daha sık İYE geçirdikleri bulunmuştur (22). Bizim çalışmamızda ise 1-12 aylık yaş grubunda İYE geçirenlerin %50.4'ünün erkek olduğu ve sadece bu yaş grubunda erkeklerin kızlara göre daha sık İYE geçirdiği gösterilmiştir. Hastaların yaşı arttıkça cinsiyete göre İYE geçirme sıklıklarının erkeklerde %50.4'ten %12.8'e düştüğü, kızlarda ise %49.6'dan %87.2'ye arttığı saptanmıştır.

Doğan ve ark.'ları cinsiyete göre ilk ve tekrarlayan İYE geçirme arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında bizim çalışmamızla benzer şekilde farklılık bulmamışlardır (136).

İdrar yolu enfeksiyonu için risk faktörlerinden biri altta yatan yapısal üriner anomali varlığıdır. Üriner anomaliler, hastalarda idrar yollarında obstrüksiyon ve idrar stazına neden olarak İYE'ye neden olabilir. Özellikle infantlarda prenatal dönemde tespit edilemeyen üriner sistem anomali varlığının ilk belirtisi İYE olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda VUR, PUV gibi üriner anomalilerin tekrarlayan İYE için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (41, 137-139). Doğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ilk İYE geçirenlerde anormal USG bulgusu %22.7 iken tekrarlayan İYE'de bu oranın %54.6'ya yükseldiği ayrıca hidronefroz gibi üriner anomalinin tekrarlayan İYE'de daha sık olduğu saptanmıştır (136). Çalışmamızda İYE geçiren hastaların %15.7'sinde üriner anomali olduğu saptandı. İlk atak ve tekrarlayan İYE karşılaştırıldığında; üriner anomalisi olan hastaların %40.5'i ilk defa İYE geçirirken üriner anomalisi olmayanlarda bu oran %81.4 olarak saptandı. Üriner anomalisi olmayan hastaların %18.6'sı tekrarlayan İYE geçirirken üriner anomalisi olanlarda bu oranın %59.5'e yükseldiği tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak üriner anomalisi olanlarda tekrarlayan İYE'nin daha sık olduğu anlamlı bulunmuştur.

Üriner anomalilerin alt tiplerinin sıklığı yapılan çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte bazı çalışmalarda en sık hidronefroz iken diğerlerinde VUR veya PUV saptanmıştır. (140-142). Çalışmamızda ise en sık hidronefroz saptanırken sırasıyla VUR ve PUV görülmektedir.

İdrar yolu enfeksiyonlarına yol açan üropatojenler değerlendirildiğinde; Wang ve ark.'nın 2016 yılında Çin'de yaptığı çalışmasında *Enterococcus spp.* (%35.1), *E.coli* (%22.3), *S.aureus* (%7.73), *Streptococcus spp.* (%7.5) en sık etkidir (143). Shrestha ve ark.'nın 2018 yılında Nepal'de yaptığı çalışmada ise en sık etken *E.coli* (%53) olup sırasıyla *E.faecalis* (%22), *K.pneumoniae* (%7) ve *S.aureus* (%7) gelmektedir (144). İran'da yapılan bir çalışmada ise *E.coli* (71.4%), *Klebsiella spp.* (9.6%), and *Enterococcus spp.* (6.4%) en sık saptanan etkenlerdir (145). Herrera ve ark.'nın 2012'de Şili'de yaptığı çalışmada ise *E.coli* (%81.2), *Proteus spp.* (%6.9), *Staphylococcus spp.* (2.3%) en sık İYE etkenidir (146). Chakupurakal ve ark.'nın İngiltere'de yaptığı çalışmada ise *E.coli* (%92), *Pseudomonas spp.* (%3) ve *Proteus spp.* (%2) en sık etkenlerdir (147). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Ünsal ve ark.'ları *E.coli* (%79.6), *K.pneumoniae* (%8.2), *Proteus mirabilis* (%3.3),

Enterococcus spp. (%3) en sık saptamıştır (148). Konca ve ark.'nın çalışmasında ise *E.coli* (%60.1) en yaygın üropatojen iken sırasıyla *Klebsiella spp.* (%16.5) ve *Proteus mirabilis* (14.6%) gelmektedir (135). Çalışmamızda ise en sık görülen üropatojenler sırasıyla *E.coli* (%59.6), tüm *Klebsiella spp.* (%11.5), *Enterococcus spp.* (%9.5), tüm *Proteus spp.* (%4), koagulaz negatif *stafilokok* (%3.8)'tur. Genel olarak bakıldığında yaptığımız çalışmada da *E.coli* (%59.9)'nin en sık etken olması önceden değinilen çalışmalarla benzer olup sadece görülme sıklıklarında farklılıklar mevcuttur. Diğer sık görülen etkenlerin sıralaması ise değişmektedir.

Üropatojenlerin sıklıklarının cinsiyete göre karşılaştırıldığı çalışmalarda da farklılıklar görülmektedir. Lo ve ark.'nın çalışmasında en sık etkenler *E.coli* ve *P.mirabilis* olup kız hastalarda *E.coli*'nin (%83), erkeklerde ise *P.mirabilis* (%24)'in daha sık olmasını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (149). Naseri ve ark. ise hem kızlarda hem de erkeklerde en sık *E.coli* sonra *Klebsiella spp.*, üçüncü sırada ise kızlarda *Enterobacter spp.*, erkeklerde *Proteus spp.* etkenlerinin en sık olduğu saptamış olmakla beraber sadece *E.coli*'nin kızlarda daha sık olmasını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (150). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Ünsal ve ark. kızlarda *E.coli* (%87)'nin erkeklerde *Klebsiella spp.* (%53.3)'nin daha fazla olmasını istatistiksel olarak anlamlı saptamışlardır (148). Demir ve ark. ise en sık İYE etkenlerini sırasıyla *E.coli* (%58.9), *Klebsiella spp.* (%17.9) ve *Proteus spp.* (%15.8) saptamış olup kızlarda sadece *E.coli*'nin, erkeklerde ise diğer üropatojenlerin daha sık olduğunu göstermişlerdir (151). Çalışmamızda ise hem kızlarda hem erkeklerde idrar kültürlerinde en sık *E.coli* saptanırken sonra sırasıyla tüm *Klebsiella spp.* ve *Enterococcus spp.* gelmektedir. Sadece *E.coli* sıklığı kızlarda daha fazla iken çoğu üropatojenin sıklığının erkeklerde daha yüksek bulunması Demir ve ark.'nın çalışmasıyla uyumlu bulundu.

Üropatojenlerin yaş gruplarına göre sıklıkları ile ilgili çalışmalarda Shrestha ve ark.'ları *E.coli*'nin tüm yaş gruplarında en sık etken olduğu gösterirken 2. sık görülen etkenin infant ve okul öncesi dönemde *E.faecalis*, çocukluk döneminde ise *K.pneumoniae* olduğunu saptamışlardır (144). Demir ve ark. ise 0-1 yaş ve 5-18 yaş arasında en sık görülen üropatojenleri (en sıktan en aza doğru) *E.coli*, *Klebsiella spp.* ve *Proteus spp.* bulurken bu sıralamanın 1-5 yaş arasında *Klebsiella spp.*, *E.coli* ve

Proteus spp. olarak değiştiğini saptamışlardır (151). Çalışmamızda ise tüm yaş gruplarında en sık *E.coli* saptanırken 1-12 ay ve 13-59 aylık hastalarda en sık görülen diğer üropatojenler sırasıyla tüm *Klebsiella spp.* ve *Enterococcus spp.*'dir. 60 ay ve stndekilerde *Enterococcus spp.* ikinci sırada sonra *Klebsiella spp.* gelmektedir. Çalışmamızda *E.coli*'nin tüm yaş gruplarında en sık bulunması literatürle uyumlu iken bazı yaş gruplarında en sık görülen etkenlerde farklılıklar görülebilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonlarında; tüm yaş gruplarında, kızlarda ve erkeklerde en sık etkenin *E.coli* olmasının nedeni fekal florada en sık bulunan mikroorganizmalardan biri olması ile kızlarda üretranın kısa oluşu, erkeklerde prepisyumun varlığı vb. nedenlerle *E.coli*'nin periüretral alanda kolonizasyonunun kolaylaşması sonucu asendan yolla üriner sisteme ulaşması olabilir.

Fonksiyonel ya da anatomik üriner anomalisi olan ve olmayan hastalarda üropatojenlerin sıklıklarının karşılaştırıldığı Ilic ve ark.'nın çalışmasında; her iki grup hastada en sık etken *E.coli* olup sıklığının sırasıyla %66.4 ve %61.9 olduğu gösterilmiştir. alışmalarında ayrıca üriner anomalisi olanlarda *Pseudomonas* suşlarının 3 kat daha fazla, *Enterococcus* suşlarının ise 2 kat daha az olduğu gösterilmiştir. *Proteus* suşlarının ise üriner anomalisi olanlarda (%7) olmayanlara (%4.7) göre daha sık olduğu saptanmıştır (152). Nateghian ve ark.'nın çalışmasında da üriner anomalisi olan ve olmayan hastalarda en sık etkenin *E.coli* olduğu saptanmıştır. Ayrıca, riner anomalisi olanlarda *Enterobacter spp.* ve *P. aeruginosa* sıklığının olmayanlara kıyasla daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (153). Ilic ve ark. ile Nateghian ve ark.'nın çalışmasıyla benzer şekilde çalışmamızda üriner anomali olan ve olmayan hastalarda en sık etken *E.coli* idi. Ayrıca, riner anomalisi olanlarda olmayanlara göre *P.aeruginosa*'nın yaklaşık 2.5 kat daha sık görüldüğü tespit edildi. Diğer çalışmalara kıyasla yaptığımız çalışmada üriner anomalisi olanlarda *Enterococcus spp.* ve *Proteus spp.* sıklığı için farklılık saptanmazken *K.pneumoniae* 1.6 kat daha sık bulundu.

Ashkenazi ve ark.'larının 1991 yılında yaptığı çalışmada antibiyotik profilaksi alan hastalarda *E.coli* 'ye bağlı gelişen İYE atak sayısında azalma olduğu buna karşılık daha nadir İYE nedeni olan *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Acinetobacter spp.* suşları ile gelişen İYE sayısında artış olduğu ve enfeksiyonların

%10'unun bu suşlara bağlı geliştiği bulunmuştur (154). Çalışmamızda da benzer şekilde antibiyotik profilaksi alan hastalarda almayanlara göre *P.aeruginosa* suşunun 2.5 kat daha sık görüldüğü bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.05$). Ayrıca *K.pneumoniae*'nin de antibiyotik profilaksi kullananlarda daha sık olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Çalışmamızda üriner anomalisi olanlarda tekrarlayan İYE'nin daha sık olduğu ve bu hastalarda *P.aeruginosa* üreme sıklığının artmış olduğu saptandı ($p<0.05$). Tekrarlayan İYE ve üriner anomalisi olan çocukların antibiyotik profilaksisini daha yaygın kullanmaları ve sık enfeksiyon atağı geçirmeleri nedeniyle yoğun antibiyotik tedavisine maruz kalmaları bu hastalarda daha nadir görülen *P.aeruginosa* gibi suşların daha sık İYE etkeni olarak karşımıza çıkmalarına neden olabilmektedir.

İlk ve tekrarlayan İYE özelliklerinin karşılaştırıldığı Sakran ve ark.'nın çalışmasında her iki grupta *E.coli* en sık etkindir. Ayrıca, Sakran ve ark. ilk İYE'de *E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus* suşlarının tekrarlayan İYE'ye göre daha sık olduğunu bulmakla beraber bu üropatojenlerin ilk ve tekrarlayan İYE'de sıklıkları arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Sadece *P.aeruginosa*'nın ilk İYE'de sıklığı %1.5 iken tekrarlayan İYE'de %7.5'e yükselmesini anlamlı bulmuşlardır (155). Ülkemizde ise Doğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada hem ilk hem de tekrarlayan İYE'de en sık etkenin *E.coli* sonra *K.pneumoniae* olduğu saptanmıştır. Ayrıca tekrarlayan İYE'de *E.coli*, *E.faecalis*, *P.mirabilis*, *P.aeruginosa* suşları ilk İYE'ye kıyasla daha sık olduğunu anlamlı bulmuşlardır (136). Yaptığımız çalışmada ise literatürle benzer şekilde en sık etken *E.coli* olmakla beraber ilk ve tekrarlayan İYE arasında sıklık açısından fark saptanmadı. Ayrıca *P.aeruginosa*'nın tekrarlayan İYE'de daha sık olması benzer çalışmalarla uyumlu iken yaptığımız çalışmada ek olarak *K.pneumoniae*'nin de tekrarlayan İYE'de daha sık olması anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.001$). Literatürden farklı olarak *P.mirabilis* ve koagulaz negatif *stafilokok* suşlarının ilk İYE'de daha sık olması anlamlı olarak görüldü ($p<0.001$).

Çalışmamızda yıl gruplarına göre *Enterococcus spp.*, koagulaz negatif *stafilokok*, *Morganella morganii* ve *P.vulgaris* suşlarının azaldığı, *Acinetobacter spp.*, *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının sayısının arttığı gözlemlendi. Gökçe ve ark.'nın

çalışmasında ise yıl gruplarına göre (2001-2003 ile 2011-2014 yılları) *E.coli* (%59'dan %73'e) ve *Enterobacter spp.* (%2.2'den %4.2'ye) şuşlarının arttığını *Proteus spp.*'nin (%13.3'ten %4.5'e) azaldığı saptanmıştır. Her iki çalışmada da *E.coli*'nin en sık etken olmakla beraber yıllara göre artış göstermesi dikkat çekicidir. Ayrıca, çalışmamızda saptadığımız bir diğer önemli husus *Acinetobacter spp.* sayısının artışı olup bu üropatojenler çeşitli direnç mekanizmalarıyla (β -laktamaz enzimleri, dışa atım pompaları, AME'ler, DNA giraz ve topoizomeraz enzimlerinde mutasyon vb.) çoklu ilaç direnci geliştirir. Bunun sonucu olarak tedavi seçeneklerinin kısıtlanması önemli bir sağlık sorunu oluşturur (156, 157).

Genel olarak idrar yolu enfeksiyonlarında *E.coli* hala en sık etken olmakla birlikte en sık görülen üropatojenlerin yıllara ve bölgelere göre değişiklik göstermesinin nedenleri arasında; hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları ve ürolojik anomalileri, antibiyotik dirençlerinde artış gibi durumların etkili olduğu düşünülebilir.

İdrar yolu enfeksiyonlarında hem ülkemizde hem de dünyada ESBL pozitif üropatojenlerin artışı ve bu patojenlerin çoklu antibiyotik dirençleri önemli bir sorun haline gelmiştir. Kayastha ve ark.'nın çalışmasında ESBL pozitif üropatojen sıklığı %28.2 bulunurken bunların %62.1'inde çoklu ilaç direnci saptanmıştır (158). Yapılan çeşitli çalışmalarda ESBL pozitif üropatojen sıklıklarının %11 ile %60.5 arasında değiştiği, ayrıca çoğu çalışmada ESBL pozitif en sık üropatojenin *E.coli* sonra *K.pneumoniae* olduğu gösterilmiştir (159-163). Çalışmamızda ise ESBL pozitif üropatojen sıklığı %16.2 iken bunlar arasında en sık *E.coli* sonra *K.pneumoniae* olması literatürle benzerdir. Ülkemizde yapılan diğer iki çalışmada ESBL pozitifliği %28.9 ve %29.5 bulunmuş olup bizim çalışmamıza göre sıklığı daha yüksek saptanmıştır (135, 151). Horie ve ark.'nın 2011-2018 yılları arasında yaptığı çalışmada ESBL pozitifliğinin dramatik şekilde %60.5'e yükseldiği tespit edilmiştir (160). Patwardhan ve ark.'nın çalışmasında ise 5 yıllık süreçte ESBL pozitifliğinin %21.7'den %33.2'ye arttığı saptanmıştır (162). Çalışmamızda 10 yıllık süreçte ESBL pozitifliğine en az 2011 yılında (%10.2) en yüksek ise 2019 yılında rastlanılmıştır. Ayrıca son iki yılda bu sıklığın %20'nin üstüne çıktığı görülmüştür. Bu da üriner anomalisi olsun olmasın İYE geçiren her beş hastanın birinin idrar kültüründe ESBL

pozitif üropatojen saptanması anlamına gelmektedir. Bu durum antibiyotik seçimleri ve ileriki yıllarda karşılaşılabileceğimiz antibiyotik direnci açısından korku vericidir.

Çocuklarda ESBL pozitif üropatojenler için risk faktörleri arasında; altta yatan sistemik hastalıklar, tekrarlayan İYE, üriner sistem anomalisi, VUR, son 3 ayda antibiyotik kullanımı veya hastaneye yatma öyküsü, bir yaş altındaki hastalar, antibiyotik profilaksi kullanımı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (123, 164-166). Kurt-Şükür ve ark.'nın çalışmasında ESBL pozitifliği %23 olup bu gruptaki hastaların %52.5'inde tekrarlayan İYE öyküsü ve %26.8'inde profilaktik antibiyotik kullanımı ESBL negatif olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, İYE geçirenlerin %15'inin antibiyotik profilaksi aldığı, bu hastalarda en sık profilakside kullanılan antibiyotik trimethoprim sülfametaksazol (%70) olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ise hastaların %7.6'sının profilaktik antibiyotik kullandığı, bu amaçla en sık tercih edilen antibiyotik trimethoprim sülfametaksazol olduğu (%67.4) saptandı. Ek olarak çalışmamızda da profilaktik antibiyotik kullananlarda kullanmayanlara göre ESBL pozitifliğinin (sırasıyla %29.6 ve %13.8) daha yüksek olduğu görüldü. Ancak profilaksi alanlarda yıl grupları arasında ESBL pozitifliği açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Ayrıca, üriner sistem anomalisi olanlar ile tekrarlayan İYE geçiren hastalarda ESBL pozitifliğinin daha yüksek olması diğer çalışmalarla benzer saptandı (136, 155, 164).

İdrar yolu enfeksiyonu tedavi seçiminde, hastanın klinik özellikleri (yaş, tekrarlayan İYE öyküsü, oral alım kısıtlılığı, altta yatan sistemik hastalık veya ürolojik anomali varlığı vb.) ile üropatojenlerin antibiyotik direnç paternleri önemlidir. Antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde; çalışmamızda aminoglikozid grubunda yer alan antibiyotiklerden amikasin direnç %2.2, gentamisine ise %16'dır. Bu iki antibiyotiğe direnç en yüksek <12 ay altındakilerde iken yaş arttıkça direncin azaldığı, ayrıca tekrarlayan İYE'si olan hastalarda direncin anlamlı derecede arttığı görüldü. Üropatojenlerden *E.coli*, *Klebsiella spp.* ve *Proteus spp.*'nin amikasin direncinde yıl gruplarına göre farklılık saptanmadı. Gentamisin direncinin ise *E.coli*'de %10.9'a azaldığı, *Klebsiella spp.*'de %22.6 ve *Proteus spp.*'de %48.6'ya yükseldiği anlamlı bulundu. Literatürde ise aminoglikozid dirençleri karşılaştırıldığında, ülkemizde çeşitli yıllarda yapılan çalışmalarda amikasin

direncinin *E.coli*'de %0-7.5 arasında, *Klebsiella spp.*'de %2.4-20 arasında ve *Proteus spp.* için %0-100 arasında değiştiği görüldü (16, 151, 167-169). Gökçe ve ark.'nın çalışmasında bu üç suştan sadece *Proteus spp.*'nin yıllara göre amikasin direncinde artış olmuştur (168). Çatal ve ark. ise 2001 ve 2003 yıllarına göre *E.coli*'nin amikasin direncinin %4'e yükseldiğini saptamıştır (16). Patwardhan ve ark. ise Hindistan'da 2009 ve 2014 yıllarını karşılaştırdığı çalışmasında amikasin direncini sırasıyla %12 ve %12.3 saptamıştır (162). Gentamisin direncinin *E.coli*'de %4.2 ile %23.8, *Klebsiella spp.*'de %11.9 ile %30.6 ve *Proteus spp.* için %3 ile %24.3 arasında değiştiği ülkemizdeki bazı çalışmalarda gösterilmiştir (151, 167, 169, 170). Erol ve ark. ise 2009 ve 2014 yıllarını karşılaştırdığı çalışmasında *E.coli*'nin gentamisine direnç artışını anlamlı bulmuştur (167). Gündüz ve ark.'nın çalışmasında 60 aydan küçüklerde amikasin direnci saptanmamış ve gentamisin direnci >60 ay ve üstü hastalarda en düşük (%5.7) bulunmuştur (170). McGregor ve ark.'nın çalışmasında yaş gruplarına göre *E.coli*'nin gentamisin duyarlılığı; tüm yaş gruplarında %98-99 arasında, 11 yaşından büyüklerde %99 ve diğer yaş gruplarda %98 olduğu saptanmış. *E.coli* dışındaki üropatojenlerin ise yaşa göre gentamisin direncinde farklılık bulunmamış (171). Sakran ve ark.'nın çalışmasında ilk ve tekrarlayan İYE'de amikasin ve gentamisine karşı direnç artışı saptanmamış (155). Yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde; amikasin direnci gentamisine göre daha düşüktür. Yıllara göre amikasin direncinde belirgin artış yokken gentamisine karşı bazı şuşlarda direnç artışı dikkat çekicidir. Çalışmamızda aminoglikozid direncinin daha düşük olmasının nedeni hastanemizde yatan hastalarda İYE tedavisinde aminoglikozidlere kıyasla daha çok sefalosporin grubu antibiyotiklerin tercih edilmesi olabilir. Her ne kadar <1 yaş altı, tekrarlayan İYE gibi durumlarda amikasin direnci daha yüksek olsa da genel direncin düşük olması nedeniyle parenteral tedavide amikasin tercih edilebilir. Ancak, aminoglikozidlerin; nefrotoksisite, ototoksisite, nadiren de olsa nöromusküler blokaj ve hipersensivite reaksiyonları gibi yan etkileri nedeniyle klinik ve laboratuvar olarak tedavi süresince izlenmelidir (172).

Ampisilin, amoksisilin gibi antibiyotiklere direncin yüksek olması nedeniyle idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde ilk tercih olması çoğu çalışmada artık önerilmemektedir (4, 170, 173). Benzer şekilde çalışmamızda da bu antibiyotiklere

direnç yüksek olup tedavide alternatif seçenekler düşünülmelidir. Sefalosporin grubu antibiyotikler ise, hastane yatışı gerektiren komplike İYE'lerde tercih edilmektedir (174). Yapılan çalışmalarda hem yatan hastalarda en sık kullanılan antibiyotik grubu olduğu hem de bu gruptan 3. kuşak sefalosporin kullanımının iki katına çıktığı gösterilmiştir (175, 176). Bu da beraberinde sefalosporin direnç sorununu ortaya çıkarmıştır. Hanna-Wakim ve ark. çalışmalarında 10 yıllık süreçte sefalosporin direncinde yıllık %1.21 artış olduğunu göstermiştir (121). Kurt-Şükür ve ark.'nın çalışmasında ise seftriakson direnci on yılda %10.2'den %22'ye artmıştır (177). Erol ve ark. ise 5 yılda seftriakson direncinin *E.coli*'de %21.1'den %5.9'a, *Klebsiella spp.*'de %21.1'den %7'ye azaldığını göstermiştir (167). Gökçe ve ark.'nın çalışmasında ise yıllara göre seftriakson direncinde anlamlı değişiklik yokken sefiksim direncinde belirgin artış vardır (168). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise seftriakson direncinin %60.2'ye, sefiksim direncinin %71'e ve sefuroksim direncinin %71.6'ya kadar yükseldiği saptanmıştır (151). Bizim çalışmamızda ise sefalosporin grubundaki antibiyotiklerin (sefiksim, sefuroksim aksetil, seftriakson, sefotaksim, sefepim, sefoperazon) direnci %16.2 ile %39.5 arasında değişmekte olup en yüksek direnç sefiksimde sonra sefuroksim aksetile karşıdır. Parenteral tedavide kullanılan sefalosporinlerden en yüksek direnç ise %31.8 ile seftriaksona aittir. Yıl gruplarına göre bakıldığında *E.coli*, *Klebsiella spp.* ve *Proteus spp.* için seftriakson direncinde belirgin değişiklik saptanmadı. Literatürle karşılaştığımızda 3. kuşak sefalosporin direncinde farklılıkların olması bölgesel olarak en sık tercih edilen antibiyotiklerin farklı olmasından kaynaklanabilir. Hastanemizde ise İYE tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerden oral tedavide sefiksim, parenteral tedavide seftriakson olması ile bu antibiyotiklere direncin en fazla gelişmesi arasında ilişki olabilir. Ek olarak çalışmamızda da 12 ay altındaki infantlarda seftriakson direncinin daha yüksek olması Yüksel ve ark.'nın çalışmasıyla benzer bulundu (178). Çalışmamızda hem 12 ay altındakilerde hem de tekrarlayan İYE geçirenlerde ESBL pozitifliğinin daha yüksek olması bu hastalarda sefalosporin direncinde fazla olmasına neden olmaktadır.

Florokinolon grubu antibiyotikler, çocuklarda özellikle *P.aeruginosa* ya da çoklu ilaç direnci olan patojenlerin etken olduğu komplike İYE/pyelonefrit gibi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, çeşitli yan etkileri

(gastrointestinal etkiler, hepatatoksosite, artropati, nefropati, QT uzaması vb.) nedeniyle ön planda tercih edilmemektedir (179, 180). Diğer bir sorun ise *E.coli*, *K.pneumoniae* gibi sık görülen üropatojenlerin bu antibiyotiklere karşı direnç artışı olup bazı çalışmalarda siprofloksasin direncinin %47'e kadar yükseldiği gösterilmiştir (181, 182). Hanna-Wakim ve ark.'nın çalışmasında ise florokinolon direncinde yıllık %1.62 artış olduğu tespit edilmiştir (121). Ghadiri ve ark. çalışmasında siprofloksasin direnci *E.coli*'de %15.1 iken ESBL pozitif *E.coli*'de bu oranın %33.3'e yükseldiği, *K.pneumoniae*'de ise siprofloksasin direnci %8.3 iken ESBL pozitiflerin tamamının duyarlı olduğu gösterilmiştir (183). Albaramki ve ark. ise ESBL pozitif üropatojenlerde siprofloksasin direncini (%54.5) ESBL negatiflere göre daha yüksek bulmuştur (159). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise siprofloksasin direnci; *E.coli* için %7.9 ile %28.4 arasında, *Klebsiella spp.* için %4.4 ile %34.6 ve *Proteus spp.* için %2.3 ile %7.7 arasında değiştiği, ayrıca siprofloksasin direncinde yıllara göre artış olduğu gösterilmiştir (16, 135, 151, 167-170). Gündüz ve ark. çalışmalarında yaş gruplarına göre siprofloksasin direncinde farklılık saptamaması çalışmamızla benzer olup bunun nedeni pediatrik popülasyonda bu ilacın nadiren kullanılması olabilir (170). Literatürle karşılaştırdığımızda, siprofloksasin direnci (%15.4) diğer çalışmalarla uyumlu idi. *E.coli* ve *Proteus spp.*'nin yıllara göre siprofloksasin direncinde anlamlı artış olmamakla birlikte *Klebsiella spp.*'nin özellikle de ESBL pozitif suşlarının direncinde belirgin artış görüldü. Ek olarak çalışmamızda, yaklaşık her üç ESBL pozitif *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşunun birinde siprofloksasin direnci saptandı. Pediatrik popülasyonda nadiren florokinolon grubu kullanılmakla beraber direncin artmasının nedeni diğer enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı patojenlerin çeşitli mekanizmalarla direnç geliştirerek birbirlerine plazmid vb. yollarla direnç genlerini aktarmaları olabilir (184, 185).

Enterobacteriaceae ailesi üyesi olan *K.pneumoniae*, *E.coli* gibi patojenlerin karbapenemlere olan direnci ile ilgili literatürde farklı sonuçlar vardır. Erol ve ark. 2009 ve 2014 yıllarını karşılaştırdığı çalışmasında *Klebsiella spp.* ve *Proteus spp.* için imipenem direncinde artış olduğunu bulurken *E.coli*'de anlamlı direnç artışı saptamamıştır (167). Demir ve ark. ise 2015-2017 yıllarında yürüttüğü çalışmasında meropenem direncini %8.8 ve imipenem direncini %8.6 bulmuştur. Ayrıca, bu

antibiyotiklere direncin üropatojenler arasında sırasıyla; *E.coli*'de %2.5 ve %1.4 iken *Klebsiella spp.*'de %23.2 ve %9, ayrıca *Proteus spp.*'de %11.5 ve %35.6 olduğunu saptamışlardır (151). Koçak ve ark. çalışmalarında; 2009-2014 yılları arasında ESBL pozitif üropatojenlerde meropenem direncinin %5.7 (ESBL pozitif *E.coli*'de direnç %7.1 ve *K.pneumoniae*'nin tümü duyarlı) olduğunu ve imipenem direncinin olmadığını tespit etmiştir (122). Horie ve ark. 2014-2018 yılları arasında ESBL pozitif *E.coli*'nin meropeneme ve imipeneme karşı direnç geliştirmedeğini saptamıştır (160). Almomani ve ark. ise 2015-2016 yılları arasında ESBL pozitif üropatojenlerin imipenem direncini %0.4 ve ertapenem direncini %3.7 bulmuştur (186). Han ve ark. 2010-2014 yılları arasında ESBL pozitif üropatojenlerin tümünün karbapenem duyarlı olduğu saptamıştır (187). Literatürle bazı farklılıklar olmakla birlikte, çalışmamızda karbapenem grubundaki antibiyotiklere (meropenem, imipenem ve ertapenem) direnç %1.9 ile %5 arasında değişmekteydi. *E.coli*, *Klebsiella spp.* ve *Proteus spp.* için yıl gruplarına göre karbapenem direncinde anlamlı artış görülmedi. Karbapenemlere direnç, ESBL pozitif *E.coli*'de %0.4 ile %4.6 arasında iken ESBL pozitif *Klebsiella spp.*'de %8.2 ile %24.6 arasındaydı. ESBL pozitif *Klebsiella spp.*'de yıllara göre meropenem ve imipenem direncinde belirgin artış varken *E.coli*'de bu duruma rastlanılmadı. Ayrıca, ertapenem direnci diğer karbapenemlere göre daha yüksekti. Çalışmamızdaki önemli bir veri ise ESBL pozitif üropatojenlerin çoğunun *E.coli* olmasına rağmen ESBL pozitif *Klebsiella spp.*'nin karbapenem direncinin yıl gruplarına göre artışının daha yüksek olmasıdır. Bu durumun üropatojenlerin direnç mekanizmalarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmekle beraber bu konuda detaylı araştırmaların yapılması gerekmektedir. Ayrıca, çalışmamızda bir yaş altındaki hastalarda karbapenem direncinin daha yüksek saptanması önemli olup bu yaş grubunda ESBL pozitif üropatojenlerin tedavisinde alternatif seçeneklerin kullanılması direnç gelişimini azaltabilir. Örneğin, Han ve ark. yaptığı çalışmada ESBL pozitif üropatojenlerin tedavisinde aminoglikozid kullanımının klinik ve mikrobiyolojik açıdan karbapenemlerden farklı olmadığını göstermişlerdir (187).

Nitrofurantoin ve TMP-SMX profilaksi amacıyla en sık kullanılan iki ilaçtır. Çalışmamızda ise TMP-SMX en sık kullanılan profilaktik antibiyotik olup penisilin ve ampisilinden sonra direncin en yüksek olduğu ilaçtır. Ülkemizde yapılan bir

çalışmada TMP-SMX'e direncin *E.coli*'de %58.4'e, *Klebsiella spp.*'de %64.9'a ve *Proteus spp.*'de %65.1'e kadar yükseldiği gösterilmiştir (151). Gökçe ve ark. çalışmalarında TMP-SMX'e karşı dirençte yıllara göre anlamlı artış olmadığı, nitrofurantoin direncinde ise düşüş olduğunu saptamıştır (168). Çatal ve ark. yıllara göre *Klebsiella spp.*'nin TMP-SMX ve nitrofurantoin direncinde azalma olduğunu tespit etmekle birlikte *E.coli* ve *P.mirabilis* şuşlarının direncinde anlamlı değişiklik saptamamıştır (16). Patwardhan ve ark. ise 5 yılda *E.coli*'nin TMP-SMX ve nitrofurantoin direncinin neredeyse 1.5-2 katına çıktığını saptamıştır (162). Literatürle karşılaştırıldığında ise çalışmamızda bazı farklılıklar görüldü. Yıllara göre TMP-SMX direnci *E.coli*'de azalırken, *Klebsiella spp.* ve *Proteus spp.*'de anlamlı değişiklik saptanmadı. Nitrofurantoin direncinde *E.coli* ve *Klebsiella spp.* şuşlarında yıllara göre anlamlı değişiklik yokken *Proteus spp.*'nin neredeyse tamamı dirençliydi.

Kara ve ark.'nin çalışmasında ESBL pozitif *E.coli*'nin etken olduğu akut sistitin oral tedavisinde nitrofurantoinin etkili olduğu klinik olarak gösterilmiştir (188). Çalışmamızda ise ESBL pozitif *E.coli*'nin nitrofurantoin direnci (%1.9), genel nitrofurantoin direncinden (%8.9) düşüktür. Bu açıdan, Kara ve ark.'nın çalışması dikkate alındığında nitrofurantoin direncinin düşük olduğu yerlerde ESBL pozitif *E.coli*'nin oral tedavisinde nitrofurantoin alternatif olabilir. Ancak, ESBL pozitif *Klebsiella spp.*'de nitrofurantoin direncinin (%20) çalışmamızdaki gibi yüksek olduğu yerlerde diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Literatüre ek olarak, çalışmamızda tekrarlayan İYE'de TMP-SMX'e direnç belirgin şekilde artarken nitrofurantoin de bu artış gözlenmedi. Bunun nedeni hastanemizde tekrarlayan İYE geçirenlerde profilaksi amaçlı TMP-SMX' in daha sık kullanılmasıdır.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır. Bu nedenle hastaların kayıtlarından profilaktik antibiyotik kullanım süresi, İYE tedavisinde başlanılan antibiyotikler ve bunlara alınan klinik yanıt gibi unsurlar değerlendirilemedi. Diğer bir kısıtlılık ise tek merkezde ve üçüncü basamak bir hastanede uygulanmasıdır. Hastanemizde daha komplike vakaların tedavi edildiği de düşünüldüğünde üropatojenlerin antibiyotik dirençleri genelden daha yüksek olabilir. Bu nedenle, çok merkezli ve prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İdrar yolu enfeksiyonları, çocukluk çağında sık görülen ve hastanın kliniği ve üropatojenlerin direnç özelliklerine göre antibiyotik seçimi gerektiren bir durumdur. Çalışmamızda hastaların klinik özellikleri ile üropatojenler değerlendirildiğinde, on yıllık süreçte idrar kültüründe anlamlı üremesi olanların çoğu kız (%70.6) olup hastaların yaşları ortalamaları 73 ± 61 (1–215 ay) aydı. İdrar yolu enfeksiyonu geçirme ortalaması 2.5 ± 3.8 olup tekrarlayan İYE geçirenlerin oranı %36.7 bulundu. Ayrıca, hastaların %15.7'sinde herhangi bir üriner anomali olup bu anomaliler arasında en sık hidronefroz ardından VUR olduğu gözlemlendi. Üriner anomali varlığı ve ESBL pozitif üropatojenlerin sıklığı tekrarlayan İYE geçirenlerde anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak, cinsiyetle tekrarlayan İYE geçirme arasında ilişki yoktu. İYE geçirenlerin %7.6'sı herhangi bir profilaktik antibiyotik kullandığı, bunlar arasında da TMP-SMX en sık kullanıldığı görüldü. Üropatojenlerin %16.2'si ESBL pozitif iken bunların %78.3'ü *E.coli*, %17.5'i ise *Klebsiella pneumoniae* idi. On yıllık süreçte (2010-2019 yılları arasında) ESBL pozitifliği %10.2 ile %20.9 arasında değiştiği son iki yılda %20'nin üstüne çıktığı saptandı. Profilaktik antibiyotik kullananlarda, 1-12 aylık hastalarda ve üriner sistem anomalisi olanlarda ESBL pozitifliği anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak, antibiyotik profilaksi alan hastalarda 2010-2015 ve 2016-2019 yıllarında ESBL pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu. Üropatojenlerden *E.coli* ve tüm *Klebsiella spp.* için ESBL pozitifliği açısından 2010-2015 ve 2016-2019 yılları karşılaştırıldığında anlamlı artış yoktu. İdrar kültürlerinde en sık üreyen üropatojenler sırasıyla *E.coli*, tüm *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, tüm *Proteus spp.*, koagulaz negatif *stafilokok* iken en az üreyenler ise *Serratia marcescens* ve *Acinetobacter spp.* idi. Tüm yaş gruplarında, üriner anomalisi olanlarda ve cinsiyete göre en sık etken *E.coli* olup diğer üropatojenlerin sıklıklarında minör değişiklikler görüldü. Üriner sistem anomalisi olan, profilaktik antibiyotik kullanan veya tekrarlayan İYE geçiren hastalarda *Klebsiella pneumoniae* ve *P.aeruginosa* suşlarının daha sık ürediği saptandı. Yıllara göre bakıldığında *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter spp.* suşlarının idrar kültürlerinde üremesinde anlamlı artış görüldü.

Üropatojenlerin en dirençli olduğu antibiyotikler; penisilin (%60.8), ampisilin (%55.7), trimetoprim-sülfametaksazol (%40.8), amoksisilin klavulanat (%38.9), sefiksim (%39.5), sefuroksim aksetil (%37.9), seftriakson (%31.8) ve seftazidim (%30.2)'dir. Aminoglikozidlerden amikasin ile karbapenem grubu antibiyotiklere direnç en azdır. Yaş gruplarında ise 1-12 aylıklarda diğer yaşlara göre kolistin, levofloksasin, nitrofurantoin ve trimetoprim sülfametaksazol hariç diğer antibiyotiklere karşı direncin daha fazla olduğu saptandı. Profilaksi kullananlarda amikasin, amoksisilin klavulanat, ampisilin ve piperasilin tazobaktam direncinde yıl gruplarında artış olduğu görüldü. Tekrarlayan İYE geçiren hastalarda ise üropatojenlerin; amikasin, amoksisilin klavulanat, ampisilin, gentamisin, piperasilin tazobaktam, sefepim, sefiksim, sefeperazon, seftazidim, seftriakson, sefuroksim aksetil, siprofloksasin, TMP-SMX antibiyotiklerine direncinde anlamlı artış saptandı. Üriner anomalisi olan hastalarda 2010-2015 ve 2016-2019 yılları arasında idrar kültüründe *E.coli* üremesi olanlarda amoksisilin klavulanat ve ampisilin ile *Klebsiella spp.* üremesi olanlarda ise ampisilin ve siprofloksasin direncinde anlamlı artış görüldü. *E.coli*'nin antibiyotik direncinin en yüksek olduğu antibiyotikler; ampisilin (%56), TMP-SMX (%43.6), sefuroksim aksetil (%36), sefiksim (%35.9), amoksisilin klavulanat (%34.4) ve seftriakson (%30.2)'dur. En az dirençli olduğu antibiyotikler ise karbapenem grubu, kolistin, amikasin ve fosfomisinidir. Yıl gruplarına göre *E.coli*'nin amoksisilin klavulanat ve ampisilin direncinin arttığı, ayrıca gentamisin ve trimetoprim sülfametaksazol direncinin azaldığı görüldü. Tüm *Klebsiella spp.* için en fazla direnç gelişen antibiyotik ampisilin (%80.4) olup diğer antibiyotikler sırasıyla amoksisilin klavulanat (%50.6), sefiksim (%47.9), sefuroksim aksetil (%46.6), seftriakson (%44), seftazidim (%44) ve sefepim (%37.2)'dir. En az direncin olduğu antibiyotikler ise amikasin, imipenem, kolistin ve meropenemdir. Tüm *Klebsiella spp.*'ler için yıl gruplarına göre amoksisilin klavulanat, ampisilin, gentamisin, levofloksasin, piperasilin tazobaktam, siprofloksasin antibiyotiklerine karşı direnç artışı anlamlı görüldü. ESBL pozitif *E.coli*'nin siprofloksasin hariç karbapenem, kolistin ve nitrofurantoin direnci düşük olup yıllara göre de bu antibiyotiklere direnç gelişiminde anlamlı artış görülmedi. ESBL pozitif tüm *Klebsiella spp.*'lerde direnç *E.coli*'ye kıyasla daha yüksekti. Ayrıca, bu

üropatojenlerin imipenem, meropenem ve siprofloksasin dirençlerinde yıllara göre artış görülmesi anlamlı bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda, idrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik tercih ederken hastanın yaşı (özellikle 12 aydan küçükler), üriner anomali varlığı, tekrarlayan İYE ve profilaktik antibiyotik kullanım öyküsünün dikkatli sorgulanmasının gerektiği, bu hastaların idrar kültürlerinde ESBL pozitif üropatojenin daha sık olduğu tespit edildi. Özellikle ampisilin, amoksisilin klavulanat, TMP-SMX gibi direncin yüksek olduğu antibiyotikler tedavide ilk tercih edilmemelidir. Çalışmamızda sıklıkla oral tedavide tercih edilen sefalosporinlerden sefiksim ve sefuroksim aksetile de direncin yüksek olduğu saptanmış olup bu durum göz önüne alındığında İYE geçiren hastalarda bu antibiyotikler başlansa bile idrar kültürü sonucuna göre tedavinin yeniden düzenlenmesi gerektiği sonucuna varıldı. Bu antibiyotiklerin başlanmadığı durumlarda ise hastanın yaşı ve kliniğine uygun, direncin düşük olduğu alternatif oral antibiyotik tedaviler (nitrofurantoin, fosfomisin vb.) tercih edilebilir. Özellikle de ESBL pozitif *E.coli*'nin etken olduğu akut sistitin oral tedavisinde nitrofurantoin direncin düşük olması nedeniyle tercih edilebilir. Komplike İYE'nin parenteral tedavisinde ise öncelikle daha dar spektrumlu ve direncinde düşük olduğu antibiyotikler kullanılmalıdır. Özellikle de ESBL pozitifliğinin sık olduğu 12 aylıktan küçük infantlar, tekrarlayan İYE, üriner anomali olan ve profilaktik antibiyotik kullananlarda direncin yüksek olduğu sefalosporinler yerine aminoglikozid grubundan amikasin ilk tercih olabilir. Sefoperazon direnci diğer sefalosporinlere göre düşük olup alternatif olarak tedavide tercih edilebilir. Karbapenem grubuna direnç düşük olmakla birlikte ESBL pozitif *Klebsiella* suşlarının karbapenem direncinin arttığı çalışmamızın sonucunda bu grup antibiyotiklerin daha ciddi vakalarda tercih edilmesi önerilir.

Literatüre bakıldığında çalışmamızla antibiyotik dirençleri arasında bölgesel farklılıklar vardır. Bu nedenle üropatojenlerin antibiyotik direnç profilinin ve hastalara ait risk faktörlerinin belirlendiği çalışmaların yapılmasına ve sonuçlarına göre yerel tedavi şemalarının oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ronald AR, Nicolle LE, Stamm E, Krieger J, Warren J, Schaeffer A, et al. Urinary tract infection in adults: research priorities and strategies. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):343-8.
2. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis*. 2001;183 Suppl 1:S1-4.
3. Ghorashi Z, Ghorashi S, Soltani-Ahari H, Nezami N. Demographic features and antibiotic resistance among children hospitalized for urinary tract infection in northwest Iran. *Infect Drug Resist*. 2011;4:171-6.
4. Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(4):267-71.
5. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(3):551-81.
6. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*. 1993;329(18):1328-34.
7. Wald ER. Cystitis and Pyelonephritis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, editors. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 395-407.
8. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53(3):379-400, vi.
9. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*. 2013;190(1):222-7.
10. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Agrawal D, Mao J, et al. Outpatient management of young febrile infants with urinary tract infections. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(9):591-7.
11. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Ivanova A, Gotman N, Chesney RW, et al. Predictors of Antimicrobial Resistance among Pathogens Causing Urinary Tract Infection in Children. *J Pediatr*. 2016;171:116-21.

12. Yakubov R, van den Akker M, Machamad K, Hochberg A, Nadir E, Klein A. Antimicrobial Resistance Among Uropathogens That Cause Childhood Community-acquired Urinary Tract Infections in Central Israel. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(1):113-5.
13. D'Agata EM, Dupont-Rouzeyrol M, Magal P, Olivier D, Ruan S. The impact of different antibiotic regimens on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria. *PLoS One*. 2008;3(12):e4036.
14. Cavagnaro Santa Maria F. Antibiotic resistance in urinary infection: the never-ending story. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71(6):329-31.
15. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child*. 2003;88(5):444-5.
16. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, Karabel M, Karabel D, Odemis E, et al. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empirical therapy in Turkish children for the years 2000-2006. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(4):953-7.
17. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(3):546-58.
18. Hodson EM, Craig JC. Urinary Tract Infections in Children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2016. p. 1696-8.
19. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(1):81-90.
20. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018 Oct: (NICE Clinical Guidelines, No. 54.).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553083/>.(erişim tarihi: 10.02.2021)

21. Elder JS. Urinary tract infections. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Shor NF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2556-62.
22. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302-8.
23. Shaikh N, Osio VA, Wessel CB, Jeong JH. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria in Children: A Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2020;217:110-7 e4.
24. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(11):1967-76.
25. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(2):417-22.
26. Arthur RR, Shah KV, Charache P, Saral R. BK and JC virus infections in recipients of bone marrow transplants. *J Infect Dis*. 1988;158(3):563-9.
27. D'Orazio SEF, Collins CM. Molecular Pathogenesis of Urinary Tract Infections. In: Vogt PK, Mahan MJ, editors. *Bacterial Infection: Close Encounters at the Host Pathogen Interface*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1998. p. 137-64.
28. Langley JM, Hanakowski M, Leblanc JC. Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. *Am J Infect Control*. 2001;29(2):94-8.
29. Phillips JR, Karlowicz MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(2):190-4.
30. Brindha SM, Jayashree M, Singhi S, Taneja N. Study of nosocomial urinary tract infections in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr*. 2011;57(5):357-62.
31. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol*. 1999;17(6):410-4.

32. Jimenez-Alcaide E, Medina-Polo J, Garcia-Gonzalez L, Arrebola-Pajares A, Guerrero-Ramos F, Perez-Cadavid S, et al. Healthcare-associated urinary tract infections in patients with a urinary catheter: Risk factors, microbiological characteristics and patterns of antibiotic resistance. *Arch Esp Urol*. 2015;68(6):541-50.
33. Fukuoka K, Furuichi M, Ito K, Morikawa Y, Watanabe I, Shimizu N, et al. Longer Duration of Urinary Catheterization Increases Catheter-Associated Urinary Tract Infection in PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(10):e547-e50.
34. Svanborg C. Urinary tract infections in children: microbial virulence versus host susceptibility. *Adv Exp Med Biol*. 2013;764:205-10.
35. Clark CJ, Kennedy WA, 2nd, Shortliffe LD. Urinary tract infection in children: when to worry. *Urol Clin North Am*. 2010;37(2):229-41.
36. Wang ME, Biondi EA, McCulloh RJ, Garber MD, Natt BC, Lucas BP, et al. Testing for Meningitis in Febrile Well-Appearing Young Infants With a Positive Urinalysis. *Pediatrics*. 2019;144(3).
37. Nugent J, Childers M, Singh-Miller N, Howard R, Allard R, Eberly M. Risk of Meningitis in Infants Aged 29 to 90 Days with Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2019;212:102-10 e5.
38. Thomson J, Cruz AT, Nigrovic LE, Freedman SB, Garro AC, Ishimine PT, et al. Concomitant Bacterial Meningitis in Infants With Urinary Tract Infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(9):908-10.
39. Tarin T, Shinghal R, Dairiki Shortliffe LM. Pediatric Urinary Tract Infections. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE, editors. *Pediatric Urology (Second Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2010. p. 180-95.
40. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2015. p. 886-913.e3.

41. Simoes ESAC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1:65-79.
42. Horwitz MA, Silverstein SC. Influence of the *Escherichia coli* capsule on complement fixation and on phagocytosis and killing by human phagocytes. *J Clin Invest*. 1980;65(1):82-94.
43. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(3):531-49.
44. Brading AF, Turner WH. The unstable bladder: towards a common mechanism. *Br J Urol*. 1994;73(1):3-8.
45. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(7):1139-49.
46. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(7):1139-49.
47. Samuelsson P, Hang L, Wullt B, Irjala H, Svanborg C. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun*. 2004;72(6):3179-86.
48. Karoly E, Fekete A, Banki NF, Szebeni B, Vannay A, Szabo AJ, et al. Heat shock protein 72 (HSPA1B) gene polymorphism and Toll-like receptor (TLR) 4 mutation are associated with increased risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Res*. 2007;61(3):371-4.
49. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(10):655-63.
50. Song J, Abraham SN. Innate and adaptive immune responses in the urinary tract. *Eur J Clin Invest*. 2008;38 Suppl 2:21-8.
51. Saemann MD, Weichhart T, Zeyda M, Staffler G, Schunn M, Stuhlmeier KM, et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation

- with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2005;115(2):468-75.
52. Bates JM, Raffi HM, Prasad K, Mascarenhas R, Laszik Z, Maeda N, et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int.* 2004;65(3):791-7.
53. Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(6):440-52.
54. Chan CY, St John AL, Abraham SN. Mast cell interleukin-10 drives localized tolerance in chronic bladder infection. *Immunity.* 2013;38(2):349-59.
55. Duell BL, Carey AJ, Dando SJ, Schembri MA, Ulett GC. Human bladder uroepithelial cells synergize with monocytes to promote IL-10 synthesis and other cytokine responses to uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS One.* 2013;8(10):e78013.
56. Sivick KE, Mobley HL. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: winning back the urinary tract. *Infect Immun.* 2010;78(2):568-85.
57. Theodoros K. Urinary Tract Immunology. In: Nikibakhsh A, editor. *Clinical Management of Complicated Urinary Tract Infection*: IntechOpen; 2011.
58. Trinchieri A, Braceschi L, Tiranti D, Dell'Acqua S, Mandressi A, Pisani E. Secretory immunoglobulin A and inhibitory activity of bacterial adherence to epithelial cells in urine from patients with urinary tract infections. *Urol Res.* 1990;18(5):305-8.
59. Leung AK, Robson WL. Labial fusion and urinary tract infection. *Child Nephrol Urol.* 1992;12(1):62-4.
60. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):2-18.
61. Schlager TA. Urinary Tract Infections in Infants and Children. *Microbiol Spectr.* 2016;4(5).

62. Murugapoopathy V, Gupta IR. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):723-31.
63. Davis EM, Peck JD, Thompson D, Wild RA, Langlois P. Maternal diabetes and renal agenesis/dysgenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(9):722-7.
64. Schreuder MF, Bueters RR, Huigen MC, Russel FG, Masereeuw R, van den Heuvel LP. Effect of drugs on renal development. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):212-7.
65. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, Group ES. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet.* 2005;48(2):131-44.
66. Rees L, Bockenbauer D, Webb NJA. Congenital abnormalities of the kidneys and urinary tract. *Paediatric Nephrology.* 3rd ed. United States of America: Oxford University Press; 2019. p. 65-75.
67. Laurichesse Delmas H, Kohler M, Doray B, Lemery D, Francannet C, Quistrebert J, et al. Congenital unilateral renal agenesis: Prevalence, prenatal diagnosis, associated anomalies. Data from two birth-defect registries. *Birth Defects Res.* 2017;109(15):1204-11.
68. Harris J, Robert E, Kallen B. Epidemiologic characteristics of kidney malformations. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(11):985-92.
69. Cain JE, Di Giovanni V, Smeeton J, Rosenblum ND. Genetics of Renal Hypoplasia: Insights Into the Mechanisms Controlling Nephron Endowment. *Pediatric Research.* 2010;68(2):91-8.
70. Rosenblum ND. Overview of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). In: Kim MS, editor, *UpToDate* [Internet]. Waltham MA: UpToDate; 2019. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-congenital-anomalies-of-the-kidney-and-urinary-tract-cakut>. (erişim tarihi: 12.02.2021)

71. Feldenberg LR, Siegel NJ. Clinical course and outcome for children with multicystic dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(12):1098-101.
72. Psooy K, Collaboration with the Pediatric Urologists of C. Multicystic dysplastic kidney (MCDK) in the neonate: The role of the urologist. *Can Urol Assoc J*. 2016;10(1-2):18-24.
73. Chiappinelli A, Savanelli A, Farina A, Settini A. Multicystic dysplastic kidney: our experience in non-surgical management. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(7):775-9.
74. Stonebrook E, Hoff M, Spencer JD. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Clinical Review. *Curr Treat Options Pediatr*. 2019;5(3):223-35.
75. Engen R, Hingoranı S. Developmental Abnormalities of the Kidneys. In: Gleason CA, Juul SE, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1250-9.
76. Abeshouse BS, Bhisitkul I. Crossed renal ectopia with and without fusion. *Urol Int*. 1959;9:63-91.
77. Gleason PE, Kelalis PP, Husmann DA, Kramer SA. Hydronephrosis in renal ectopia: incidence, etiology and significance. *J Urol*. 1994;151(6):1660-1.
78. Triantafyllou S, Aggelis S, Tzavelas D, Kontoteza IV, Skandalakis P, Filippou D. Treatment options of complicated urinary tract infections in ectopic kidneys: A case report. *Clin Case Rep*. 2018;6(10):1997-9.
79. Merguerian PA, Rowe CK. Developmental Abnormalities of the Genitourinary System. In: Gleason CA, Juul SE, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1260-72.
80. Al Aaraj MS, Badreldin AM. Ureteropelvic Junction Obstruction. [Updated 2020 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560740/>. (erişim tarihi: 15.02.2021)

81. Lee YS, Han SW. Pediatric vesicoureteral reflux: Slow but steady steps. *Investig Clin Urol.* 2017;58(Suppl 1):S1-S3.
82. Mattoo TK. Vesicoureteral reflux. In: Kher KK, Schnaper HW, Larry AG, editors. *Clinical Pediatric Nephrology.* 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 953-61.
83. Banker H, Aeddula NR. Vesicoureteral Reflux. [Updated 2020 Dec 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563262/>. (erişim tarihi: 16.02.2021)
84. de Bessa J, Jr., de Carvalho Mrad FC, Mendes EF, Bessa MC, Paschoalin VP, Tiraboschi RB, et al. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2015;193(5 Suppl):1772-7.
85. Bingham G, Rentea RM. Posterior Urethral Valve. [Updated 2020 Nov 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560881/>. (erişim tarihi: 16.02.2021)
86. Deshpande AV. Current strategies to predict and manage sequelae of posterior urethral valves in children. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(10):1651-61.
87. Yosypiv IV. Hydronephrosis and obstructive uropathies. In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, editors. *Clinical Pediatric Nephrology.* 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 931-47.
88. Thotakura R, Anjum F. Hydronephrosis And Hydroureter. [Updated 2020 Dec 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563217/>. (erişim tarihi: 16.02.2021)
89. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2006;118(2):586-93.

90. Connolly JO, Neild GH. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology (Fourth Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2010. p. 609-26.
91. Stein R, Bogaert G, Dogan HS, Hoen L, Kocvara R, Nijman RJM, et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(1):45-57.
92. Huppert JS, Biro F, Lan D, Mortensen JE, Reed J, Slap GB. Urinary symptoms in adolescent females: STI or UTI? *J Adolesc Health*. 2007;40(5):418-24.
93. Yared A, Barakat AY. History and Physical Examination of the Child with Renal Disease. In: Barakat AY, editor. *Renal Disease in Children: Clinical Evaluation and Diagnosis*. New York, NY: Springer New York; 1990. p. 9-29.
94. May OW. Urine Collection Methods in Children: Which is the Best? *Nurs Clin North Am*. 2018;53(2):137-43.
95. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R, Canadian Paediatric Society ID, Immunization Committee CPC. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 2014;19(6):315-25.
96. Chua ME, Kim JK, Mendoza JS, Fernandez N, Ming JM, Marson A, et al. The evaluation of vesicoureteral reflux among children using contrast-enhanced ultrasound: a literature review. *Journal of Pediatric Urology*. 2019;15(1):12-7.
97. Okarska-Napierala M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging - Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol*. 2017;13(6):567-73.
98. Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQIM, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management

- of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610.
99. Prajapati H. Urinary tract infections in children. *Paediatrics and Child Health*. 2018;28(7):318-23.
 100. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet*. 2020;395(10237):1659-68.
 101. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):273-9.
 102. Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38 Suppl:42-50.
 103. Goldberg B, Jantusch B. Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Larry AG, editors. *Clinical Pediatric Nephrology* 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 967-84.
 104. Hom J. Are oral antibiotics equivalent to intravenous antibiotics for the initial management of pyelonephritis in children? *Paediatr Child Health*. 2010;15(3):150-2.
 105. Dahl KW, Als-Nielsen B. [Oral versus intravenous antibiotic therapy for pyelonephritis in the paediatric patient--a survey of a Cochrane review]. *Ugeskr Laeger*. 2010;172(36):2445-8.
 106. Walton JM. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Paediatr Child Health*. 2015;20(7):349-50.
 107. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):CD003772.
 108. Delbet JD, Lorrot M, Ulinski T. An update on new antibiotic prophylaxis and treatment for urinary tract infections in children. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017;18(15):1619-25.

109. Bensman A, Ulinski T. Pharmacotherapy of lower urinary tract infections and pyelonephritis in children. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2009;10(13):2075-80.
110. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R, Canadian Paediatric Society CPCID, Immunization C. Prophylactic antibiotics for children with recurrent urinary tract infections. *Paediatr Child Health*. 2015;20(1):45-51.
111. Alsubaie SS, Barry MA. Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;38(4):441-54.
112. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, Ronfani L, Montini G. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;139(5).
113. Zaman SB, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*. 2017;9(6):e1403.
114. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277-83.
115. de Sousa Oliveira K, de Lima LA, Cobacho NB, Dias SC, Franco OL. Chapter 2 - Mechanisms of Antibacterial Resistance: Shedding Some Light on These Obscure Processes? In: Kon K, Rai M, editors. *Antibiotic Resistance*: Academic Press; 2016. p. 19-35.
116. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74(3):417-33.
117. Abera B, Kibret M, Mulu W. Knowledge and beliefs on antimicrobial resistance among physicians and nurses in hospitals in Amhara Region, Ethiopia. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:26.
118. Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics*. 2010;125(4):664-72.

119. Fostira E, Bitsori M, Vergadi E, Maraki S, Galanakis E. Short-term antibiotic exposure affected the type and resistance of uropathogens similar to long-term antibiotic prophylaxis in children hospitalised for urinary tract infections. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1260-6.
120. Shiva F, Ghanaie R, Shirvani F, Armin S, Rafiei Tabatabaei S, Fahimzad SA, et al. Pattern of antibiotic usage in children hospitalized for common infectious diseases. *Archives of Pediatric Infectious Diseases.* 2018;6(1).
121. Hanna-Wakim RH, Ghanem ST, El Helou MW, Khafaja SA, Shaker RA, Hassan SA, et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2015;5:45.
122. Kocak M, Buyukkaragoz B, Celebi Tayfur A, Caltik A, Koksoy AY, Cizmeci Z, et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. *Pediatr Int.* 2016;58(6):467-71.
123. Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2016;73(6):547-57.
124. Bush K. The ABCD's of beta-lactamase nomenclature. *J Infect Chemother.* 2013;19(4):549-59.
125. Bal Ç. Beta-Laktamazlar: Güncel Durum. *Flora Dergisi.* 2003;8(2):111-23.
126. Taylor RS, Palazzi DL. Antibacterial Therapeutic Agents. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, editors. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 2370-1.
127. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology.* 2017;33:300.
128. Khoshnood S, Heidary M, Mirnejad R, Bahramian A, Sedighi M, Mirzaei H. Drug-resistant gram-negative uropathogens: A review. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:982-94.

129. Beceiro A, Tomas M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(2):185-230.
130. Rabin N, Zheng Y, Opoku-Temeng C, Du Y, Bonsu E, Sintim HO. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. *Future Med Chem.* 2015;7(4):493-512.
131. Blair JM, Richmond GE, Piddock LJ. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Future Microbiol.* 2014;9(10):1165-77.
132. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2).
133. Kutasy B, Coyle D, Fossum M. Urinary Tract Infection in Children: Management in the Era of Antibiotic Resistance-A Pediatric Urologist's View. *Eur Urol Focus.* 2017;3(2-3):207-11.
134. Ganesh R, Shrestha D, Bhattachan B, Rai G. Epidemiology of urinary tract infection and antimicrobial resistance in a pediatric hospital in Nepal. *BMC Infectious Diseases.* 2019;19(1):420.
135. Konca C, Tekin M, Uckardes F, Akgun S, Almis H, Bucak IH, et al. Antibacterial resistance patterns of pediatric community-acquired urinary infection: Overview. *Pediatr Int.* 2017;59(3):309-15.
136. Dogan G, Ipek H. Comparison of Primary and Recurrent Urinary Tract Infections in Children. *Cureus.* 2020;12(2):e7019.
137. Uthup S, Binitha R, Geetha S, Hema R, Kailas L. A follow-up study of children with posterior urethral valve. *Indian J Nephrol.* 2010;20(2):72-5.
138. Ezel Celakil M, Ekinci Z, Bozkaya Yucel B, Mutlu N, Gunlemez A, Bek K. Outcome of posterior urethral valve in 64 children: a single center's 22-year experience. *Minerva Urol Nefrol.* 2019;71(6):651-6.

139. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics*. 2015;136(1):e13-21.
140. Li NN, Ji LN, Chao S, Yuan K, Meng H, Huang ZY, et al. Ultrasound screening and follow-up study of congenital anomalies of the kidney and urinary tract in neonates. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(6):1062-6.
141. Soliman NA, Ali RI, Ghobrial EE, Habib EI, Ziada AM. Pattern of clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract among infants and children. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20(6):413-8.
142. Kumar BH, Krishnamurthy S, Chandrasekaran V, Jindal B, Ananthakrishnan R. Clinical Spectrum of Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract in Children. *Indian Pediatr*. 2019;56(7):566-70.
143. Wang J, He L, Sha J, Zhu H, Huang L, Zhu X, et al. Etiology and antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. *Pediatr Int*. 2018;60(5):418-22.
144. Shrestha LB, Baral R, Poudel P, Khanal B. Clinical, etiological and antimicrobial susceptibility profile of pediatric urinary tract infections in a tertiary care hospital of Nepal. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):36.
145. Rezaee MA, Abdinia B. Etiology and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Pathogenic Bacteria in Children Subjected to UTI: A Referral Hospital-Based Study in Northwest of Iran. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(39):e1606.
146. Herrera C, Navarro D, Tager M. Etiology and antimicrobial resistance profile of urinary tract infection in children, Valdivia 2012. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(6):757-8.
147. Chakupurakal R, Ahmed M, Sobithadevi DN, Chinnappan S, Reynolds T. Urinary tract pathogens and resistance pattern. *J Clin Pathol*. 2010;63(7):652-4.

148. Unsal H, Kaman A, Tanir G. Relationship between urinalysis findings and responsible pathogens in children with urinary tract infections. *J Pediatr Urol*. 2019;15(6):606 e1- e6.
149. Lo DS, Shieh HH, Ragazzi SLB, Koch VHK, Martinez MB, Gilio AE. Infecção urinária comunitária: etiologia segundo idade e sexo. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2013;35:93-8.
150. Naseri M, Taffazoli N. Etiologies of Urinary Tract Infections in Children Considering Differences in Gender and Type of Inf. 2018.
151. Demir M, Kazanasmaz H. Uropathogens and antibiotic resistance in the community and hospital-induced urinary tract infected children. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020;20:68-73.
152. Ilic T, Gracan S, Arapovic A, Capkun V, Subat-Dezulovic M, Saraga M. Changes in bacterial resistance patterns in children with urinary tract infections on antimicrobial prophylaxis at University Hospital in Split. *Med Sci Monit*. 2011;17(7):CR355-61.
153. Nateghian AR, Karaji S, Zamani K. A decade trends of the distribution and antimicrobial susceptibility of prevalent uropathogens among pediatric patients from Tehran, Iran during 2005–2016. *Asian Journal of Urology*. 2020.
154. Ashkenazi S, Even-Tov S, Samra Z, Dinari G. Uropathogens of various childhood populations and their antibiotic susceptibility. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10(10):742-6.
155. 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;54(5):479-83.
156. Jamal S, Al Atrouni A, Rafei R, Dabboussi F, Hamze M, Osman M. Molecular mechanisms of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*, with a special focus on its epidemiology in Lebanon. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2018;15:154-63.

157. Singh H, Thangaraj P, Chakrabarti A. *Acinetobacter baumannii*: A Brief Account of Mechanisms of Multidrug Resistance and Current and Future Therapeutic Management. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(11):2602-5.
158. Kayastha K, Dhungel B, Karki S, Adhikari B, Banjara MR, Rijal KR, et al. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species in Pediatric Patients Visiting International Friendship Children's Hospital, Kathmandu, Nepal. *Infectious Diseases: Research and Treatment.* 2020;13:1178633720909798.
159. Albaramki JH, Abdelghani T, Dalaeen A, Khedair Ahmad F, Alassaf A, Odeh R, et al. Urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria: Risk factors and antibiotic resistance. *Pediatr Int.* 2019;61(11):1127-32.
160. Horie A, Nariai A, Katou F, Abe Y, Saito Y, Koike D, et al. Increased community-acquired upper urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in children and the efficacy of flomoxef and cefmetazole. *Clinical and Experimental Nephrology.* 2019;23(11):1306-14.
161. Park SY, Kim JH. Clinical Significance of Extended-spectrum β -lactamase-producing Bacteria in First Pediatric Febrile Urinary Tract Infections and Differences between Age Groups. *Child Kidney Dis.* 2017;21(2):128-35.
162. Patwardhan V, Kumar D, Goel V, Singh S. Changing prevalence and antibiotic drug resistance pattern of pathogens seen in community-acquired pediatric urinary tract infections at a tertiary care hospital of North India. *J Lab Physicians.* 2017;9(4):264-8.
163. Vachvanichsanong P, McNeil EB, Dissaneewate P. Extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections. *Epidemiol Infect.* 2020;149:e12.
164. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-

- producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr*. 2013;163(5):1417-21.
165. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int*. 2012;54(6):858-62.
 166. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):919-25.
 167. Erol B, Culpan M, Caskurlu H, Sari U, Cag Y, Vahaboglu H, et al. Changes in antimicrobial resistance and demographics of UTIs in pediatric patients in a single institution over a 6-year period. *J Pediatr Urol*. 2018;14(2):176 e1-e5.
 168. Gokce I, Cicek N, Guven S, Altuntas U, Biyikli N, Yildiz 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.
 169. Yilmaz Y, Tekkanat Tazegun Z, Aydin E, Dulger M. Bacterial Uropathogens Causing Urinary Tract Infection and Their Resistance Patterns Among Children in Turkey. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(6):e26610.
 170. Gunduz S, Uludag Altun H. Antibiotic resistance patterns of urinary tract pathogens in Turkish children. *Glob Health Res Policy*. 2018;3:10.
 171. McGregor JC, Quach Y, Bearden DT, Smith DH, Sharp SE, Guzman-Cottrill JA. Variation in antibiotic susceptibility of uropathogens by age among ambulatory pediatric patients. *J Pediatr Nurs*. 2014;29(2):152-7.
 172. Gonzalez LS, 3rd, Spencer JP. Aminoglycosides: a practical review. *Am Fam Physician*. 1998;58(8):1811-20.
 173. Mehr SS, Powell CV, Curtis N. Cephalosporin resistant urinary tract infections in young children. *J Paediatr Child Health*. 2004;40(1-2):48-52.
 174. Hellerstein S. Antibiotic treatment for urinary tract infections in pediatric patients. *Minerva Pediatr*. 2003;55(5):395-406.

175. Copp HL, Shapiro DJ, Hersh AL. National ambulatory antibiotic prescribing patterns for pediatric urinary tract infection, 1998-2007. *Pediatrics*. 2011;127(6):1027-33.
176. Kalaitzidou I, Ladomenou F, Athanasopoulos E, Anatoliotaki M, Vlachaki G. Susceptibility patterns of uropathogens identified in hospitalized children. *Pediatr Int*. 2019;61(3):246-51.
177. Kurt-Sukur ED, Ozcakar ZB, Dogan O, Ozturk M, Karaman M, Cakar N, et al. The changing resistance patterns of bacterial uropathogens in children. *Pediatr Int*. 2020;62(9):1058-63.
178. Yuksel S, Ozturk B, Kavaz A, Ozcakar ZB, Acar B, Guriz H, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(5):413-6.
179. Koyle MA, Barqawi A, Wild J, Passamaneck M, Furness PD, 3rd. Pediatric urinary tract infections: the role of fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(12):1133-7.
180. Patel K, Goldman JL. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(9):1060-75.
181. Mohammad-Jafari H, Saffar MJ, Nemate I, Saffar H, Khalilian AR. Increasing antibiotic resistance among uropathogens isolated during years 2006-2009: impact on the empirical management. *Int Braz J Urol*. 2012;38(1):25-32.
182. Moore CE, Sona S, Poda S, Putchhat H, Kumar V, Sopheary S, et al. Antimicrobial susceptibility of uropathogens isolated from Cambodian children. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36(2):113-7.
183. Ghadiri K, Akya A, Elahi A, Jafari S, Chegenelorestani R. Evaluation of Resistance to Ciprofloxacin and Identification of Mutations in Topoisomerase Genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Pediatric Urinary Tract Infections. *The Journal of Pediatric Research*. 2019;6:322-8.

184. Mahony M, McMullan B, Brown J, Kennedy SE. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. *Pediatric Nephrology*. 2020;35(9):1563-73.
185. Wang M, Sahm DF, Jacoby GA, Hooper DC. Emerging plasmid-mediated quinolone resistance associated with the qnr gene in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(4):1295-9.
186. Almomani BA, Hayajneh WA, Ayoub AM, Ababneh MA, Al Momani MA. Clinical patterns, epidemiology and risk factors of community-acquired urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase producers: a prospective hospital case-control study. *Infection*. 2018;46(4):495-501.
187. Han SB, Lee SC, Lee SY, Jeong DC, Kang JH. Aminoglycoside therapy for childhood urinary tract infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(1):414.
188. Kara A, Gurgoze MK. The use of nitrofurantoin for children with acute cystitis caused by extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Journal of Pediatric Urology*. 2019;15(4):378.e1-.e5.

