



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ÜRİNER SİSTEM ANOMALİSİ BULUNAN ÇOCUKLARDA  
ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ TEDAVİSİNİN  
ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE SEMPTOMATİK  
BAKTERİÜRİ GELİŞİMİNE ETKİSİ**

**Dr. Elnur NURULLAYEV**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA 2021**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ÜRİNER SİSTEM ANOMALİSİ BULUNAN ÇOCUKLARDA  
ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ TEDAVİSİNİN  
ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE SEMPTOMATİK  
BAKTERİÜRİ GELİŞİMİNE ETKİSİ**

**Dr. Elnur NURULLAYEV**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Saniye EKİNCİ**

**ANKARA 2021**

## ÖZET

**Nurullayev E. Üriner Sistem Anomalisi Bulunan Çocuklarda Aseptomatik Bakteriüri Tedavisinin Antibiyotik Direnci ve Semptomatik Bakteriüri Gelişimine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020.** Aseptomatik bakteriüri (ABÜ) üriner sistem anomalisi bulunan çocuklarda sık rastlanan ve yanlış antibiyotik kullanımına neden olan bir bulgudur. Bu çalışmada, üriner sistem anomalisi bulunan ve ABÜ saptanan çocuklarda antibiyotik tedavisinin etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Merkezimizde 2016 yılında ABÜ saptanan ve üriner sistem anomalisi bulunan çocukların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Yaş ortancası 71 ay (28 ay-114 ay) olan, 32 erkek (%82,1) ve 7 kız (%17,9) olguda 92 ABÜ saptanmıştır. Üriner sistem anomalileri; nörojenik mesane (n=14), hipospadias (n=12), vezikoüreteral reflü (n=11), üreteropelvik darlık (n=5), mesane ekstrofisi (n=3), ürogenital sinüs anomalisi (n=2) ve posterior üretral valvdir (n=1). Kültürler, kateterle mesaneden alınan idrar (n= 69) ve temiz orta akım idrardan (n=23) elde edilmiştir. En sık izole edilen mikroorganizmalar *Escherichia coli*, *Enterococcus fecalis* ve *Klebsiella pneumoniae*dir. ABÜ saptanan 92 üremenin 61'ine antibiyotik tedavisi verildiği ve kontrol kültürlerde saptanan 39 üremenin 21'inde daha önceki kültürlerde saptanmamış yeni bir bakteri izole edildiği, 16'sında ise daha önceki ABÜde üreyen bakteriye yeni antibiyotik direnci geliştiği gözlenmiştir. ABÜ nedeniyle antibiyotik alan iki olguda tedavi sırasında semptomatik idrar yolu enfeksiyonu gelişmiştir. Antibiyotik tedavisi verilmeyen 31 üremenin kontrolünde saptanan 23 ABÜde ise daha önceki kültürlerde saptanmamış yeni bir bakteri türü izole edilmediği ve daha önceki ABÜde üreyen bakteriye yeni antibiyotik direnci gelişmediği görülmüştür. Üriner sistem anomalisi bulunan çocuklarda ABÜ'nün antibiyotikle tedavisi, antibiyotik direnci gelişimine ve yeni bakteri türlerinin dahil olduğu ABÜye neden olmaktadır. Bu karmaşaların önlenmesi için akılcı antibiyotik kullanımı konusunda farkındalık kazandırılması gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** üriner sistem anomalisi, aseptomatik bakteriüri, antibiotik direnci

## ABSTRACT

**Nurullayev E. The Effect of Asymptomatic Bacteriuria Treatment on Antibiotic Resistance and Development of Symptomatic Bacteriuria in Children with Urinary System Anomalies. Hacettepe University Faculty of Medicine Pediatric Surgery Specialization Thesis, Ankara, 2020.** Asymptomatic bacteriuria (ABU) is a common finding leading inappropriate antibiotic treatment in children with urinary system anomalies. In this study, we aimed to investigate the effects of antibiotic treatment in children with ABU who had urinary system anomalies. The medical records of children who were diagnosed with ABU and had urinary system anomalies in our center in 2016 were analyzed retrospectively. There were 92 ABUs in 32 males (82.1%) and 7 females (17.9%) with a median age of 71 months (28 months-114 months). Urinary system anomalies were; neurogenic bladder (n = 14), hypospadias (n = 12), vesicoureteral reflux (n = 11), ureteropelvic obstruction (n = 5), bladder exstrophy (n = 3), anorectal malformation (n = 3), urogenital sinus anomaly (n = 2) and posterior urethral valve (n = 1). Cultures were obtained from urinary catheter (n=69) and midstream urine (n=23). The most common isolated microorganisms were *Escherichia coli*, *Enterococcus fecalis* and *Klebsiella pneumonia*. Antibiotic treatment was given for 61 ABUs and 39 new bacteriuria two of which were symptomatic were detected in control cultures. New bacterial species were detected in 21 of these cultures and new antibiotic resistance was detected in 16. Antibiotic treatment was not given for 31 ABUs and 23 ABU were detected in control cultures. There was no new bacterial species or new antibiotic resistance detected in these cultures. ABU treatment with antibiotics in children with urinary system anomalies causes the development of antibiotic resistance and ABU in which new bacterial species are included. It is important to raise awareness about the rational use of antibiotics in order to prevent these complications.

**Keywords:** urinary system anomaly, asymptomatic bacteriuria, antibiotic resistance

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa No:</b>
ÖZET .....	i
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar .....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Üriner Sistem Anomalileri .....	3
2.1.1. İnsidans .....	3
2.1.2. Patogenez ve Genetik.....	3
2.1.3. Renal Agenezi.....	4
2.1.4. Renal Hipoplazi .....	4
2.1.5. Renal Displazi.....	4
2.1.6. Böbreğin Pozisyon ve Şekil Anomalileri.....	5
2.1.7. Üreteral Anomaliler .....	5
2.1.8. Mesane Anomalileri.....	7
2.1.9. Üretral Anomaliler .....	9
2.2. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu .....	11
2.2.5. Görüntüleme Yöntemleri .....	14
2.2.6. Tedavi .....	16
2.2.7. İzlem, Prognoz ve Korunma .....	18
2.3. Asemptomatik Bakteriüri .....	19
2.4. Antibiyotik Direnci .....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
3.1. İstatiksel Analiz.....	28
3.2. Etik Kurul Onayı.....	28

4. BULGULAR .....	29
5. TARTIŞMA .....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
6. SONUÇLAR .....	42
7. KAYNAKLAR .....	43
8. EKLER.....	60

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABÜ</b>	: Asemptomatik Bakteriüri
<b>AP</b>	: Anteroposterior
<b>CFU</b>	: Koloni Oluşturma Birimi
<b>CAA</b>	: Çeyrekler Arası Aralık
<b>DMSA</b>	: Dimerkaptosüksinik Asit
<b>DTPA</b>	: Dietilen Triamin Pentaasetik Asit
<b>HN</b>	: Hidronefroz
<b>İDSA</b>	: Infectious Diseases Society of America
<b>İK</b>	: İdrar Kültürü
<b>İL</b>	: İnterlökin
<b>İYE</b>	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
<b>KAH</b>	: Doğumsal Adrenal Hiperplazi
<b>MAG3</b>	: Merkaptoasetil Triglisin
<b>MKDB</b>	: Multikistik Displastik Böbrek
<b>ml</b>	: millilitre
<b>MRU</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Ürografi
<b>OAI</b>	: Orta Akım İdrar
<b>PUV</b>	: Posterior Üretral Valv
<b>RA</b>	: Renal Agenezi
<b>RD</b>	: Renal Displazi
<b>RH</b>	: Renal Hipoplazi
<b>RIVUR</b>	: Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux
<b>TLR</b>	: Toll Like Receptor
<b>UK NICE</b>	: United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence
<b>UPB</b>	: Üreteropelvik bileşke
<b>USG</b>	: USG
<b>UVB</b>	: Üreterovezikal bileşke
<b>UA</b>	: Üreteral Atrezi
<b>UD</b>	: Üreteral Duplikasyon
<b>ÜSA</b>	: Üriner Sistem Anomalisi
<b>ÜT</b>	: Üreterik Tomurcuk
<b>VUR</b>	: Vezikoüreteral Reflü

## ŞEKİLLER

### Sayfa No:

- Şekil 4.1.** Daha önce bakteriüri nedeniyle antibiyotik almış olma ile daha önce bakteriüriye neden olmuş bir bakteride yeni antibiyotik direnci gelişmesi arasındaki ilişki ..... 31
- Şekil 4.2.** Daha önce bakteriüri nedeniyle antibiyotik almış olma ile daha önceki bakteriürilerde gözlenmeyen yeni bir bakteri türü ile ABÜ gelişmesi arasındaki ilişki ..... 32
- Şekil 4.3.** ABÜ nedeniyle antibiyotik tedavisi verilmesi ile kontrol kültürde üreme olması arasındaki ilişki ..... 33
- Şekil 4.4.** ABÜ nedeniyle antibiyotik tedavisi verilmesi ile kontrol kültürde daha önceki kültürlerde saptanmamış yeni bir bakteri türü ile üreme olması arasındaki ilişki ..... 34
- Şekil 4.5.** ABÜ nedeniyle antibiyotik tedavisi verilmesi ile kontrol kültürde daha daha önceki ABÜde üreyen bakteriye yeni antibiyotik direnci gelişmesi arasında ilişki ..... 35



**TABLÖLAR**

	<b>Sayfa No:</b>
<b>Tablo 3.1.</b> Farklı yaş gruplarına göre semptomlar .....	27
<b>Tablo 4.1.</b> 2016-2017 yılları arasında ABÜ tanısı ile izlenen olguların tanıları .....	29
<b>Tablo 4.2.</b> ABÜ saptanan kültürlerde izole edilen mikroorganizmaların dağılımı .....	30
<b>Tablo 4.3.</b> ABÜ tanısı ile izlenen olguların kontrol idrar kültürlerindeki mikroorganizma dağılımı .....	30
<b>Tablo 4.4.</b> ABÜ'nün antibiyotikle tedavisi ile yeni antibiyotik direnci kazanan bakteriler .....	36

## 1. GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) pediatri başvurularının %2,4-2,8'ini oluşturur ve en sık bakteriyel enfeksiyon nedenlerindedir. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocukların %17'sinde böbreklerde skar gelişerek parankim hasarı oluşur ve bu hastaların %10-20'sinde böbrek ilişkili hipertansiyon gelişir. Nadiren, İYE nedeniyle gelişen böbrek yetmezliği yüzünden böbrek nakli gereksinimi oluşur. İdrar yolu enfeksiyonuna ikincil böbrek parankim hasarını engelleyebilmek için bu enfeksiyonların önlenmesi, erken tanınıp doğru tedavi edilmesi önemlidir (1).

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocukların %40-56'sında doğumsal üriner sistem anomalileri (ÜSA) saptanır. Bunların en sık görülenleri veziköüretal reflü (VUR, %34) ve hidronefrozdur (HN, %30). Nörojenik mesane disfonksiyonu, işeme sonrası mesanede rezidüel idrar kalması ve disfonksiyonel işeme de sık İYE ile ilişkilidir (2-7). İşlevsel veya anatomik ÜSAsı bulunan çocuklarda böbrek parankim hasarı gelişimi riskini azaltmak için İYEnin önlenmesi çabaları aşırı antibiyotik kullanılmasına ve antibiyotik direnci gelişimine neden olmaktadır.

Pediyatrik üroloji pratiğinde antibiyotik direnci gelişimine neden olan bir başka uygulama da ABÜ'nün İYE gibi tedavi edilmesidir. Asemptomatik bakteriüri İYE bulgu ve belirtileri olmaksızın idrarda bakteri saptanması durumudur. Asemptomatik bakteriürisi olan çocukların %50'sinde genitoüriner sistem anomalisi saptanır ve %20'sinde geçirilmiş İYE öyküsü bulunur. Bu bulgular nedeniyle, ABÜsü olan çocukların böbrek parankim hasarını önleme amacıyla antibiyotikle tedavi edilmesi sıkça rastlanan bir uygulama haline gelmiştir. Oysa, İYEde izole edilen mikroorganizmalardan farklı olarak, ABÜlü olgulardaki mikroorganizmaların daha az virülans faktörü ifade eden suşlar olduğu, hızla çoğalan bu bakterilerin diğer üropatojen bakterilerle yarışarak semptomatik İYE oluşturmalarını engelleyebildiği gösterilmiştir (8-14).

Günümüzde üriner sistem enfeksiyonlarının patogenezini ve konakçı ve bakteriyel faktörlerin rollerinin daha iyi anlaşılması ile risk altındaki hastaları tanımlama ve sekelleri önleme veya en aza indirebilmek mümkün olmaktadır.

Bu alışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı ocuk Hastanesi ocuk Cerrahisi Kliniğinde, 2016 yılında AB saptanan SAlı hastalara verilen tedaviler incelenerek sonuçları değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Üriner Sistem Anomalileri

Üriner Sistem Anomalileri, bu sistemin anatomik ve işlevsel anomalilerini kapsayan geniş bir hastalık grubudur.

#### 2.1.1. İnsidans

Tüm gebeliklerin %1'inde fetüste anomali saptandığı ve bunların %20-30'unun genitoüriner sisteme ait olduğu bilinmektedir (15). Yaşayan yenidoğanların, %0,5'inde ÜSA görülür (16).

Üriner sistem anomalilerinin %62'sini üriner sistem dilatasyonu, %15'ini renal kistik dilatasyon, %23'ünü ise diğer alt gruplar oluşturur (17). Bu anomalilerin çoğu sporadik ancak, %30'u sendromiktir. Üriner sistem anomalilerindeki genotip ve fenotip çeşitliliği patogeneze çok çeşitli faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (18). Genellikle 18-20. haftada yapılan antenatal ultrasonografi (USG) ile tanı alan olgularda, postnatal dönemde abdominal kitle, tek umbilikal arter, abdominal duvar kas deformiteleri ve idrar çıkarımında azalma gibi bulgular saptanır (19, 20).

#### 2.1.2. Patogenez ve Genetik

Üriner sistem anomalisi oluşumunu açıklayan teoriler:

1. Üreter veya böbrek üzerine bası olması ve idrar akımının engellenmesi,
2. Mesanenin işlev bozukluğu nedeni ile idrar akımının engellenmesi ve üst üriner sistemde basınç artışı olması,
3. Üreterik tomurcuğun (ÜT) dallanmasında sorun olması,
4. Üreterik tomurcuk ve metanefrik blastem arasındaki etkileşimde sorun olması (21-23).

Mackie ve Stephens'in ÜSAnın patogenezini açıklayan hipotezine göre ÜTnin başlangıç noktası, oluşacak olan patolojiyi belirlemektedir (24-25). Normalde Wolfian kanalın son kısmı mesane trigonunu oluşturmak için kloaka içinde kaybolur. Bu sırada ÜT varış noktasına (trigondaki üreter orifisi) gelir. Eğer ÜTnin başlangıç noktası

ektopik bir yerde oluşursa varış noktası da ektopik olur; bu da üreter anomalilerine neden olur (26). Ayrıca ektopik ÜT metanefrik blastem ile olması gerektiği bölge yerine metanefrik blastemin az farklılaşmış kısımları ile etkileşeceğinden renal parankimde de hipoplazi ve displazi oluşur.

### **2.1.3. Renal Agenezi**

Renal agenezi (RA) her iki veya tek böbreğin olmamasıdır. İki taraflı RA 4500 canlı doğumda 1, tek taraflı olanı ise 1000 veya 2000 canlı doğumda 1 görülür. İki taraflı RAda amnion sıvısı yeterli olmadığı için akciğerler yeterince gelişemez (pulmoner hipoplazi) ve tipik bir yüz görüntüsü oluşur (basık ve geniş bir burun, düşük yerleşimli kulaklar, ayrıık gözler; Potter Yüzü) ve bu durum yaşamla bağdaşmaz. Tek taraflı RA radyolojik incelemeler sırasında tesadüfen saptanır (27). Sağlıklı böbrek hipertrofiye uğrar. Bu hastalar olası İYE, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği açısından izlenmelidir (28).

### **2.1.4. Renal Hipoplazi**

Renal hipoplazi (RH) böbreğin normalden daha küçük olmasıdır ve 400 canlı doğumda 1 görülür. Renal hipoplazi; basit hipoplazi veya oligomeganefroni şeklinde ikiye ayrılır (29-31). Basit RH genellikle tek taraflı olarak görülür. İki taraflı olduğunda hipoplazinin derecesine bağlı olarak böbrek yetmezliği görülebilir. Oligomeganefroni daha sık görülen RH formudur. Böbrekte nefron sayısı azalmıştır, ancak glomerüller 12-17 kat daha büyüktür. Oligomeganefronik RHli çocuklar idrarı konsantre edemezler. Polidipsi, poliüri ve tuz kaybı görülür. Böbrek parankiminde skarlaşma oluştukça böbrek yetmezliği gelişir (32,33). Sağlıklı olan böbrekte hipertrofi olur. Renal hipoplazisi olan hastalar olası İYE, ürolitiazis ve yineleyen İYE açısından izlenmelidir.

### **2.1.5. Renal Displazi**

Displastik böbrekler; dallanması, farklılaşması tam olmayan nefron ve toplayıcı tübüllerden oluşan, stroması artmış, kistik yapılar bulunduran, metaplastik doku içerebilen yapılardır (34). Renal displazi böbrek dokusu içinde çeşitli boyutlarda kistler ve bu kistler arasında displastik parankim ile karakterizedir. Pediatrik

otopsilerin %2'sinde görülür. Olguların %14'ü sendromlara eşlik eder. Renal displazili fetüslerin %22'si ölü doğar, %47'si ise doğduktan bir süre sonra ölür (35).

Renal displazi multikistik, hipoplastik, segmental, difüz ya da aplastik olabilir (36). Birçok RDye üreteral darlık, üreteral atrezi ve diğer toplayıcı sistem anomalileri eşlik eder (37). Multikistik displastik böbrek (MKDB), böbreğin en sık görülen kistik hastalığıdır. Displastik böbrek doğumdan önce veya sonra involüsyona uğrayıp kaybolabilir (38-43). Her 4300 canlı doğumda 1 görülür. Genellikle karında ele gelen kitle, yineleyen İYE, kusma ve iştahsızlık gibi nedenlerle yapılan incelemelerde veya antenatal taramalar sırasında saptanır. Diğer böbrek VUR ve üreteropelvik bileşke (UPB) tıkanıklığı açısından değerlendirilmelidir (44). Böbrekte şüpheli büyüme (malign dönüşüm açısından), kitle etkisi, hipertansiyon veya sık İYE varlığında nefrektomi tercih edilebilir (44-46).

#### **2.1.6. Böbreğin Pozisyon ve Şekil Anomalileri**

Ektopik böbrek, böbreğin normal bulunması gereken yer olan renal fossa dışında olmasıdır. Sıklık sırasıyla pelvik (en sık), iliak, abdominal, sefalik veya karşı tarafta olabilir. Her 900 canlı doğumda 1 görülür. Üreter daha kısa olduğu için renal pelvise veya mesaneye giriş açısı daha diktir ve tıkanıklık oluşturabilir. Yineleyen İYE, VUR ve ürolitiazis oluşumuna neden olabilir (27, 47).

Böbreğin en sık görülen şekil anomalisi at nalı böbrektir. Böbrekler genellikle alt polden birleşirler ve ayrı arter, pelvis ve üreterleri vardır. Her 2000 canlı doğumda 1 görülür (27). Olguların %30'una diğer sistem anomalileri eşlik eder. Hastalar sık İYE ve VUR açısından izlenmelidir (48).

#### **2.1.7. Üreteral Anomaliler**

Üreteral anomaliler; VUR, UPB tıkanıklığı, üreterovezikal bileşke (UVB) tıkanıklığı, üreter atrezisi, üreterin sayısal anomalileri, ektopik üreter, üreterosel ve megaüreterdir.

Vezikoüreteral reflü çocukta en sık görülen böbrek ve toplayıcı sistem anomalisidir ve her 100 canlı doğumda bir görülür (49). Hafif dereceli VUR zaman içinde kendiliğinden kaybolurken; ileri derecede olanları yineleyen İYE ve böbrekte fonksiyon kaybına yol açmaktadır. Sık İYE, böbrekte parankim kaybı ve düzelmeyen

reflü endoskopik veya açık cerrahi girişim endikasyonlarıdır. Hastalar yineleyen İYE ve olası böbrek fonksiyon bozukluğu açısından izlenmelidir.

Üreteral atrezi (UA) üreterin tamamen olmaması veya kör sonlanmasıdır. Wolfian kanaldaki üreterik tomurcuğu hiç oluşmaz, gelişimini tamamlayamaz veya metanefrik blastemle temas edemez. Genellikle MKDB ile birlikte görülür (27).

Üreterin sayısal anomalileri üreter triplikasyonu veya duplikasyonudur. Üreter duplikasyonu (UD) daha sık görülür ve toplayıcı sistemin en sık rastlanan anomalisidir. Üreterik tomurcuğunun uzayıp kanal oluşturması sırasında sorun oluşur ve tomucuk ikiye bölünür. Kısmi UDde pelvis çıkımındaki iki üreter birleşir ve mesaneye tek üreter olarak girer. Tam duplikasyonda bir böbrekte iki üreter vardır. Böbreğin üst kısmından çıkan üreter mesaneye daha aşağıdan, alt kısmından çıkan üreter ise mesaneye daha yukarıdan boşalır. Genellikle böbreğin alt kısmından çıkan üreterde VUR, üreteral ektopi, böbreğin üst kısmını boşaltan üreterde ise üreterosele veya üreterik stenoz gözlenir. Bu çocuklar genellikle VURa bağlı yineleyen İYE ile gelirler. Tanıda USG, işeme sistoüretrografisi (İSÜG), manyetik rezonans görüntüleme ile ürografi (MRU) ve böbrek fonksiyon testleri kullanılır (27, 50, 51).

Üreteral ektopi Üreterik tomurcuğunun Wolfian kanal üzerinde daha sefalik bir pozisyonda yerleşmesi nedeni ile oluşur. Üreter, erkek çocuklarda posteriyor üretraya, kız çocuklarda ise vestibül veya üretraya boşalır. On bin canlı doğumda 25 oranında görülür. Kız çocuklarda daha sık rastlanır ve %10 oranında çift taraflıdır. (52) Ektopik üreter genellikle üreter duplikasyonuna eşlik eder. Klinik olarak HN, VUR, yineleyen İYE ve idrar inkontinansına neden olur. Tanıda USG, İSÜG, MRU ve sintigrafik yöntemler kullanılabilir. Eğer üreter çok geniş ve ağır VUR varsa erken cerrahi düşünülmelidir (27).

Üreterosele, üreterin intravezikal submukozal kısmının kistik genişlemesidir (53). Her 100 canlı doğumda 1-2 oranında görülür (54). Olguların %80'i kız çocuklarında görülür ve çoğunlukla ektopik üreter, üreter duplikasyonu gibi anomalilere eşlik eder (55,56). Üreterosele ait böbrek kısmında RD görülür (57,58) Üreterosele ait yakınmalar üreterik tıkanıklık, yineleyen İYE ve ürolitiazise bağlıdır (59). Üreterosele, kız çocuklarda idrar yaparken üretradan prolabe olabilir (60). Üreterosele tanısında

İSÜG, USG ve MRU kullanılır. Tedavide İYE den koruma ve üreterdeki tıkanıklığın ortadan kaldırılması temel amaçtır.

Üreteropelvik bileşke tıkanıklığı yenidoğanda en sık HN nedenidir ve 1500 canlı doğumda 1 görülür (61). Üreteropelvik bileşke tıkanıklığı düşük dereceli VUR (%40) ve diğer tarafta UPB tıkanıklığına (%10-40) eşlik edebilir. Tanıda USG, İSÜG, sintigrafi, MRU ve böbrek fonksiyon testleri kullanılır. Böbrek parankim hasarı ve yineleyen İYE gözlenenlerde erken cerrahi tedavi uygulanır (62).

Megaüreter; üreterin anormal şekilde genişlemesidir. Obstrüktif megaüreter, reflünün eşlik ettiği megaüreter ve reflünün eşlik etmediği obstrüktif olmayan megaüreter olarak sınıflanır. Tanıda USG, MRU, İSÜG ve sintigrafik görüntüleme yöntemleri kullanılır. Obstrüktif megaüreterde (üreterovezikal bileşke tıkanıklığı) üreterin distal kısmının peristaltik aktivitesi yoktur. Üreterovezikal bileşke tıkanıklığı 6500 canlı doğumda 1 görülen sporadik bir anomalidir. Üreterin mesaneye girdiği bölgede darlık, üreterin üst kısmında genişleme ile karakterizedir. Darlığın olduğu bölgede kas dokusu bağ doku ile yer değiştirmiştir veya üreterin mesaneye giriş açısı uygun değildir. Çoğu UVB tıkanıklığı kendiliğinden düzelir. Hastalar genellikle yineleyen İYE nedeniyle başvurur. Semptomatik olgularda ve böbrek parankim hasarı görülenlerde cerrahi tedavi gereklidir (62). Reflünün eşlik ettiği megaüreterde ise üreterosel, üreter duplikasyonu ve UVBdeki patolojilerden dolayı üreter genişler. Reflünün eşlik etmediği obstrüktif olmayan megaüreter genellikle asemptomatiktir. Parankim hasarı gelişen, yineleyen İYE gözlenen veya soliter böbrekte megaüreter saptanan olgularda cerrahi tedavi planlanabilir (62).

### **2.1.8. Mesane Anomalileri**

*Megasistis* mesanenin çok geniş, mesane duvarının çok ince, trigonun ise az gelişmiş olması ile karakterizedir. Mesane çıkışında herhangi bir darlık söz konusu değildir. Üreterler daha lateralden mesaneye girerler, üreter ağızları geniştir ve işeme sırasında VUR gözlenir. Bu hastaları, doğum sonrasında İYE den korumak önemlidir. Megasistis-Mikrokolon-İntestinal Hipoperistalsis Sendromu ile beraber görülebilir (63, 64).



Mesane agenezisi; mesanenin hiç oluşmamasıdır. Hastalar ancak idrar urakus yoluyla boşalır veya üreterler kloakaya ya da Mülleriyan yapılara boşalır hayatta kalabilirler. Genellikle diğer malformasyonlarla birlikte (64). Yaşayan hastalarda yineleyen İYE görülür.

Hipoplastik mesane renal agenezi, üreteral atrezi, ektopik üreter gibi anomalilere eşlik eder. Hastalar kliniğe İYE, inkontinans, HN ile gelebilirler. Tedavide mesane augmentasyonu yapılır (65).

Mesane ekstrofisi, embriyonik dönemde kloakal membranın normalden çok geniş olması, infraumblikal abdomen duvarını işgal etmesi ve zamanla gerilemesi gereken kloakal membranın gerilemeyip mezodermal yapılar için bir engel oluşturması ve mezodermal yapıların orta hatta birleşmemesi nedeniyle oluşur. Mezoderm oluşumunu tamamlayamayınca ürogenital sinüsün üst tarafı devamlılığını koruyamaz ve mesane arka duvarı karın alt-ön duvarına yerleşir (66). Her 10.000 ile 50.000 canlı doğumda 1 görülür ve erkeklerde 2-3 kat daha fazla görülür. Mesane ekstrofisine VUR eşlik eder. Mesane onarımı ve VURa yönelik cerrahi girişimler uygulanır. Olgular İYE ve olası böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle izlenir (67).

Nörojenik mesane çocuklarda genellikle spinal disrafizmle bağlantılıdır ve en sık nedeni miyelodisplazidir. Kaudal regresyon sendromunun bir parçası olabilen total veya parsiyel sakral agenezi, travmatik veya neoplastik spinal lezyonlar, anorektal veya kloakal malformasyonlar nörojenik mesanenin diğer nedenleridir. Bu hastalar, idrar ve/veya dışkı inkontinansı, İYE, VUR ve böbrek yetmezliğine neden olabilen çeşitli detrüsör-sfinkter dissinerjileri ile başvurabilirler. Miyelodisplazili yenidoğanların yaklaşık %12'sinde başlangıçta bir sorun görülmesi de ilerleyen dönemlerde, özellikle ilk yıl içinde *tethered cord* gibi sorunlar nedeniyle inervasyon değişikliklerine bağlı mesane disfonksiyonu gelişir. Detrusor hiperaktivitesi veya mesane boynu yetersizliği, idrarın depolanamamasına neden olabilir. Hipotonisiteye bağlı yeterli basınç oluşmaması veya sfinkter dissinerjisine sekonder artan çıkış direnci mesanenin boşaltılamamasına neden olur. İlk bir yıl içinde olguların en az %60'ında bakteriüri görülür. Genellikle yılda bir veya iki semptomatik İYE gelişir. İntravezikal basıncı normal olan ve VURu olmayan hastalarda bakteriüri çok az klinik öneme sahiptir. Yüksek intravezikal basınç ve VURu olan hastalarda ise İYE olasılığı

önemli ölçüde artar (68-73). Cerrahi tedavi endikasyonları medikal tedaviye yanıtızlık, dirençli inkontinans ve VURdur (74-78).

### 2.1.9. Üretral Anomaliler

Posterior üretral valv (PUV) yenidoğanda HNun ikinci en sık nedenidir (79). Tüm kronik böbrek yetmezliklerinin %20'sinden PUV sorumludur. Her 4000 canlı erkek doğumda 1 görülür. Posterior üretral valv intrauterin ilk 20 haftada VURa ikincil renal displaziye neden olur. Mesane hipertrofiye uğrar, belirgin trabekülasyon gelişir, üreterin mesaneye girdiği yerde oluşan bası nedeni ile UVB tıkanıklığı gelişir. Posterior üretral valv mezonefrik tüp ve ürogenital sinüsteki anormal etkileşim sonucunda üretrada tıkanıklığa neden olur. Bu durum ne kadar erken gelişirse prognoz o kadar kötü olur. Tedavide PUV ablasyonu uygulanır. Hastalar yineleyen İYE, mesane disfonksiyonu ve böbrek parankim hasarı açısından izlenmelidir (80-82).

Anterior üretral valv çok nadir görülen bir obstrüktif üropati nedenidir. Ciddi tıkanıklık gözlenen olgularda valv rezeksiyonu yapılır. Hastalar yineleyen İYE, mesane disfonksiyonu ve böbrek parankim hasarı açısından izlenmelidir (83).

Üretral atrezi; mesane çıkışında tıkanıklığa neden olur (84). Antenatal dönemde geniş ve ince duvarlı bir mesane, çift taraflı hidroüreteronefroz, oligohidramnioz ve pulmoner hipoplazi görülür. Çoğu fetüs intrauterin dönemde ya da doğduktan kısa süre sonra kaybedilir (65, 66).

Ürogenital sinüs anomalisi üretra ve vajenin ortak bir kanal oluşturarak tek bir kanalla dışa açılmasıdır. Ortak bir ürogenital sinüs varlığı, normal embriyonik gelişimin geçici bir dönemidir. Ürogenital sinüs anomalisinin en sık nedeni doğumsal adrenal hiperplazidir (KAH) (85). Yenidoğan KAHlı kız çocuklarda üretral oluk ya tamamen ya da kısmen kapanmıştır. Bu hastalarda virilizasyonun şiddeti, klitoral hipertrofi, ortak kanal uzunluğu ile doğru orantılıdır. Yineleyen İYE varlığında erken cerrahi tedavi planlanabilir (85-91).

Hipospadias her 1000 erkekte 0,8-8,2 sıklığında görülen bir anomalidir. Fallusun üretral kıvrımlarının tam olarak kapanmaması sonucu üretral açıklık penisin

ventral yüzünde daha proksimale açılır. Cerrahi tedavi sonrası striktür gelişen olgularda idrar retansiyonu ve İYE görülebilir (92-95).

### 2.1.10. Antenatal Hidronefroz

Tüm gebeliklerin %1-5'inde görülen HN fetal dönemde en sık saptanan anomalidir ve antenatal dönemde tanı koyulan tüm anomalilerin %50'sini oluşturur. Erkeklerde iki kat daha siktir, bilateral olma olasılığı %20-40 arasında değişmektedir. Antenatal HNde renal anteroposterior (AP) çap ölçümü ve HNnin saptandığı gestasyonel hafta önemlidir. Gebeliğin 33. haftasından önce tanı koyulan fetüste USGde renal AP çap 4 mm ve üzerinde; 33 hafta üzerindeki ölçümlerde ise 7 mm ve üzerinde ise HN tanısı konulur. Herhangi bir dönemde 10 mm üzeri renal AP çap ise ciddi HN kabul edilir. Antenatal HNlerin %60-80'i geçici ve fizyolojiktir. Zamanında doğan bir bebeğin normalde olması gereken renal AP çapı hakkında birçok farklı görüş vardır; ancak genellikle kabul gören görüş; 5 mm'nin üzerinin HN olarak kabul edilmesidir (96-103). Hidronefrozun AP çapa göre dercelendirilmesi:

- Hafif: AP çap 5-8mm
- Orta: AP çap 9-12mm
- Ağır: AP çap >12mm

Patolojik HN nedenleri obstrüktif ve non-obstrüktif olarak ikiye ayrılabilir. Ostrüktif nedenler arasında; UPB tıkanıklığı, UV darlık, ektopik ureter, ureterosel, PUV; non obstrüktif nedenler arasında ise VUR ve nörojen mesane sayılabilir. HNnin en sık patolojik nedeni UPB tıkanıklığıdır.

Antenatal bilateral HN veya ürogenital anomalisi olan olgular ilk 48 saatte, tek taraflı ve ürogenital anomali eşlik etmeyen olgular ise postnatal 7-10. günde renal USG ile değerlendirilmelidir. Ciddi HNsi olmayan olgulara altıncı haftada İSÜG yapılabilir. Eğer antenatal USGde şiddetli bilateral HN, dilate ureter, mesane çıkışında darlık şüphesi gibi bulgular varsa İSÜG erken (48 saat içinde) yapılmalıdır. Antenatal HNsi olan bebeklerde postnatal USGde de HN saptanırsa İSÜG yapılana kadar koruyucu antibiyotik verilmelidir.

Hidronefroz hikayesi olan tüm çocuklarda artmış İYE riski vardır. Bu risk koruyucu antibiyotik alan hastalarda %1,5-7 arasındayken; antibiyotik almayanlarda %4-10 arasındadır. Bu risk HNNin derecesine göre artmaktadır. Diüretikli renogram HNSi olan olgularda renal fonksiyonu gösteren en iyi yöntemdir. Bunun dışında radyoaktif madde verilmeden yapılan özellikle böbrek fonksiyonları bozuk yenidoğanlarda güvenle kullanılabilen bir tetkik olan MRU kullanımı da gittikçe yaygınlaşmaktadır (104-107).

## 2.2. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu

İdrar yolu enfeksiyonları çocuklarda görülen enfeksiyonların en sık nedenlerindedir. İdrar yolu ÜSAnın ilk habercisi olabilir. Üriner sistem anomalisi olan çocuklarda yineleyen İYE (altı ayda üç veya daha fazla veya bir yılda dört atak), renal skar oluşumu, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine neden olabilir.

İdrar yolu enfeksiyonu sıklığı prepubertal dönemdeki kızlarda %3-5, erkeklerde ise %1-2'dir. İdrar yolu enfeksiyonu yenidoğan bebeklerde tipik olarak yaşamın 2. veya 3. haftasında ortaya çıkar. Ateşli yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde İYE sıklığı %7-15 arasında değişmektedir. Kızlarda İYE sıklığı sünnetli erkek çocuklara göre 2-4 kat daha fazla olup, 39°C'nin üstünde ateşi olan kız çocuklarında %16 olarak gösterilmiştir (2,8 107-112).

### 2.2.1. Etiyoloji

*Escherichia coli* tüm yaş gruplarında İYEnin %80'inden sorumlu olan, en yaygın İYE etkenidir. *Escherichia coli* dışı mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda renal skar gelişimi riski daha yüksektir. Sık rastlanan diğer gram negatif bakteriyel patojenler *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* ve *Citrobacter*dir. *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* ve nadiren de *Staphylococcus aureus* İYE sebebi olan gram pozitif bakteriyel patojenlerdir. Komplike olmayan enfeksiyonlarda *Pseudomonas* türleri, B grunbu Streptokoklar, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* nadir enfeksiyon nedenleridir. Ancak, bu bakteriler ÜSAsı olan, üriner sistem cerrahisi geçiren ya da standart antibiyotik tedavisi sonrası

enfeksiyonu yineleyen hastalarda sık görülür. Hastanede yatan prematür bebeklerde koagülaz negatif *Staphylococcus* ve *Klebsiella* türleri daha olası bakteriyel patojenlerdir. Prematür bebeklerde, özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde *Candida* türleri sık görülür. Mantarlar immünsüpresyon, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve üriner kateterizasyon gibi durumlarda üriner enfeksiyona neden olur (107-111).

### 2.2.2. Patofizyoloji

Çocuklarda İYE, çoğunlukla asendan yolla bakteri bulaşı sonucu ortaya çıkar. Üropatojen mikroorganizma periüretal bölgeye kolonize olur ve üriner epitel hücresi yüzeyinde bulunan glikosfingolipid reseptörlerine yapışarak, Toll-like reseptör ailesini aktive edip sitokin cevabını tetikler ve inflamasyon başlatır. Bakteriler, en önemli virülans faktörleri olan yüzey pilileriyle ürotelyuma yapışır ve böbreğe doğru ilerler. Bakteri böbreğe ulaştığında yoğun bir inflamasyon oluşturur. İyileşen İYEnin ardından parankimin fibröz doku ile yer değiştirmesi sonucu renal skar gelişir. Renal skar gelişimi hipertansiyon, renal fonksiyonlarda azalma, proteinüri ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir. Yineleyen ateşli İYE, küçük yaş, *Escherichia coli* dışı mikroorganizma ile enfeksiyon, VUR, akut enfeksiyon tedavisinde gecikme, bağırsak ve mesane disfonksiyonu ve obstrüktif ÜSA renal skar gelişimi için risk oluşturur (1-14, 112-114).

### 2.2.3. Klinik Bulgular

Küçük çocuk ve bebeklerde İYE bulgu ve belirtileri özgün değildir. İki yaşından küçük çocuklarda en önemli İYE bulguları geçirilmiş İYE öyküsü, 39°C'nin üzerinde ateş ve suprapubik hassasiyettir. Yüksek ateş, bebekler ve küçük çocuklarda İYEnin tek bulgusu olabilir. Acil servise yüksek ateş yakınması ile başvuran küçük çocuklarda İYE prevalansı; ateş kaynağı belli olanlarda %2-3, olmayanlarda ise %6-8 olarak saptanmıştır. Ateş odağı saptanamayan bebek ve küçük çocuklarda idrar kültürü (İK) alınmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonunda kötü kokulu idrar, kusma, ishal ya da iştahsızlık gibi gastrointestinal belirtiler de olabilir. Prematüre yenidoğanlarda beslenme intoleransı, apne, bradikardi ve hipoksi gibi bulgular görülebilir. İdrar yolu enfeksiyonunun büyük çocuklardaki belirtileri ateş, işeme semptomları (dizüri, ani

ıdrar yapma ihtiyaçı, sık idrara çıkma, inkontinans, makroskopik hematüri) ve karın ağrısıdır. Yüksek ateş, titreme ve yan ağrısı birlikteliği piyelonefrit düşündürmelidir (107-110).

#### 2.2.4. Laboratuvar İncelemeleri

Laboratuvar değerlendirmesinde idrar tetkiki, mikroskopik değerlendirme ve İK kullanılır. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı için piyüri ve İKde anlamlı bakteriüri olmalıdır. Bebeklerde ve tuvalet eğitimini tamamlamamış küçük çocuklarda idrar örneği alımında genellikle ilk tercih edilen yöntem duyarlılık ve özgülüğü sırasıyla %95 ve %99 olan mesane kateterizasyonudur. Bakteriüriyi tanımlamak için en güvenilir yöntem ise mesaneden suprapubik aspirasyonla idrar örneği alınmasıdır. Tuvalet eğitimini tamamlamış çocuklarda tercih edilen yöntem orta akım idrardan (OAİ) örnek alınmasıdır (107-110).

İdrar tetkiki uygulaması basit ve ucuz bir testtir, ancak, İYE tanısında duyarlılığı %88'dir. İdrar yolu enfeksiyonundan şüphe edilen ancak idrar tetkikinde enfeksiyon bulgusu saptanmayan çocuklarda İK alınması önerilir. İdrar tetkikinde iki parametreye bakılır:

- Nitrit testi: İYE tanısında yanlış pozitiflik oranı düşük ve yanlış negatiflik oranı yüksek olan bir testtir. İdrarda tespit edilebilir miktarda nitrit birikebilmesi için idrar en az dört saat mesanede beklemelidir. Bu nedenle nitrit testinin negatif olması İYE olmadığı anlamına gelmez.
- Lökosit esteraz testi: İdrarda enfeksiyon dışı nedenlerde de lökosit görülebilir. Bu nedenle, lökosit esteraz test pozitifliği İYEyi işaret etse de her zaman İYE anlamına gelmez.

Mikroskopik değerlendirmede santrifüj edilmiş idrar örneği beyaz küre sayısı ve bakteri açısından değerlendirilir. Piyüri idrar mikroskopisinde bir görme alanında beş ve daha fazla lökosit bulunması durumudur. Bakteriüri ise bir alanda herhangi bir sayıda bakteri bulunmasıdır. Mikroskopinin duyarlılığı %81 olduğu için, mikroskopi sonucu negatif ancak klinik bulgularla İYE şüphesi saptanan çocuklarda İK alınması önerilir. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı için İK altın standarttır ve İYE olduğu düşünülen her hastadan İK alınması gerekir. İdrar yolu enfeksiyonu olan matür yenidoğanlarda

ve küçük bebeklerde %4-7 oranında sepsis riski vardır ve İYE den şüphelenilen tüm bebeklerden kan kültürü de alınmalıdır (107-112).

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı koyabilmek için piyuri yeterli değildir ve beraberinde anlamlı bakteriüri olması gereklidir. Bu nedenle İYE tanısı için İK altın standarttır. Anlamlı bakteriüri uygun koşullarda OAİ örneğinden yapılan kültürde  $10^5$  CFU/ml, kateter ile alınmış idrar örneğinde ise  $5 \times 10^4$  CFU/ml ve üzerinde bakteri üremesi olarak tanımlanır. Suprapubik aspirasyonla alınmış idrar örneğinde herhangi bir sayıda bakteri üremesi anlamlı kabul edilir. Yenidoğanlarda kateterle alınan idrar örneğine dayanılarak İYE tanımlanması tam olarak standardize edilmemiştir. Tek bir üropatojenik ajanın  $5 \times 10^4$  CFU/ml den fazla üremesi veya idrar tetkikinde piyüri ile birlikte  $1-5 \times 10^4$  CFU/ml üropatojenik ajan üremesi İYE olarak tanımlanır (107-112).

### 2.2.5. Görüntüleme Yöntemleri

İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda görüntülemenin amacı tedavi gerektiren ÜSA varlığının belirlenmesidir. Görüntüleme yöntemleri ile ÜSA saptanırsa, olası böbrek parankim hasarı riskini azaltmak için ÜSAnın tedavisi planlanabilir. Ancak, renal skar, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi sekellerin önlenmesinde rutin görüntülemenin faydalarını destekleyen kanıtlar kısıtlıdır ve en uygun görüntüleme stratejisi konusunda fikir birliği yoktur (112,113).

Ultrasonografi: Üriner sistem USGsi böbreğin büyüklüğü ve şekli, ureterlerde dilatasyon ve duplikasyon varlığı, anatomik anomaliler, mesane yapısı ve duvar kalınlığı hakkında bilgi veren invaziv olmayan bir testtir. Ultrasonografi, antimikrobiyal tedaviye iyi cevap vermeyen akut İYEli çocuklarda renal veya perirenal apse ya da piyonefrozun belirlenmesinde de yardımcı olabilir. İdrar yolu enfeksiyonunda üriner sistem USG endikasyonları şunlardır:

- İlk kez İYE geçiren 2 yaşından küçük çocuklar,
- Yineleyen, ateşli İYE geçiren her yaştaki çocuk,
- Ailesinde böbrek veya ürolojik hastalık hikayesi, büyüme geriliği ve hipertansiyonu olan her yaştaki çocuk,
- Uygun antimikrobiyal tedaviye beklenen cevabı vermeyen çocuklar.

Amerikan Pediatri Akademisi 2 ay-24 ay yaş aralığındaki tüm çocuklara ilk İYE sonrası üriner sistem USG yapılmasını tavsiye etmektedir. İngiltere NICE (National Institute for Healthcare Excellence) rehberi yaşı altı ayın altında İYE geçiren tüm çocuklara, altı ayın üstünde atipik veya yineleyen İYE geçiren çocuklara üriner sistem USGsi önermektedir. Sepsis, idrar çıkarımında azalma, karında veya mesanede kitle, uygun antibiyotikle tedaviye 48 saat içinde yanıt alınamaması, *Escherichia coli* dışında bir mikroorganizma ile enfeksiyon, serum kreatinin düzeyinde yükselme gibi bulgulardan birinin varlığında İYE atipik olarak tanımlanır (114, 115).

İşeme sistoüretrografisi: Vezikoüreteral reflü varlığını ve derecesini belirlemek için kullanılan tanı yöntemidir. İlk İYE atağını geçiren 0-18 yaş arası çocukların yaklaşık %25-30'u VURa sahiptir. İşeme sistoüretrografisi kateterizasyon gerektirir, pahalı ve invaziv bir yöntemdir. Çocuklarda İYEde İSÜG endikasyonları:

- Her yaşta iki veya daha fazla ateşli İYE,
- Bir kez ateşli İYE geçiren her yaştaki çocukta aşağıdaki durumlardan birinin eşlik etmesi:
  - Renal USGde herhangi bir anomali saptanması,
  - 39°C'nin üzerinde ateşle birlikte *Escherichia coli* dışında bir mikroorganizma ile enfeksiyon,
  - Büyüme geriliği veya hipertansiyon.

Amerikan Pediatri Akademisinin rehberi yaşı 2-24 ay arasında olan çocuklarda, atipik İYE yoksa ve üriner sistem USGsi HN, renal parankim hasarı, yüksek dereceli (IV veya V) VUR ya da obstrüktif üropati işaret eden bulgular içermiyorsa İSÜGyi ikinci ateşli İYE geçirene kadar ertelemeyi önermektedir (115). Bu öneri RIVUR (Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux, VURLu çocuklarda trimetoprim sülfametoksazol profilaksisi) çalışmasının sonuçları yayınlanmasıyla da desteklenmiştir (116). İngiltere NICE rehberi, atipik veya yineleyen İYE olgulu altı aylıktan küçük bebeklerde ve atipik İYE, yineleyen İYE, USGde HN saptanan veya ailesinde VUR hikayesi olan 6 ay-üç yaş arası çocuklar için de İSÜG önermektedir. İşeme sistoüretrografisi çoğunlukla İYE geçirdikten birkaç hafta sonra planlanmakla birlikte, hasta asemptomatik olur olmaz yapılabilir. Erken görüntüleme yapılması VUR tespitinde yanlış pozitiflik artışına yol açmaz. Vezikoüreteral reflüsü olmayan çocuklarda profilaktik antibiyotik kullanımından



kaçınmak için İSÜGnin İYEnin antimikrobiyal tedavisinden birkaç gün sonra veya antimikrobiyal tedavinin tamamlanmasından hemen sonra yapılması önerilmektedir. Antenatal USGde anomali saptanmış yenidoğan bebeklerde daha erken İSÜG yapılabilir (109-111).

Renal Sintigrafi: Dimerkaptosüksinik asit ile (DMSA) renal sintigrafi, erken dönemde akut piyelonefrit ve geç dönemde ise renal skarın saptanmasında kullanılabilir. Dimerkaptosüksinik asit intravenöz olarak verilir ve 2-4 saat sonra böbrekteki tutulum ölçülür. Azalmış tutulum alanları piyelonefrit veya renal skarı yansıtır. Sintigrafi pahalı, invaziv ve radyasyon içeren bir tetkiktir. Akut İYELi çocukların izleminde renal sintigrafinin rolü tartışmalıdır. Akut İYE sırasında yapıldığında, renal parankimal tutulumun yaygınlığı konusunda bilgi verir ancak hem Amerikan Pediatri Akademisi hem de İngiltere NICE rehberi ilk kez İYE geçiren çocukların rutin değerlendirmesinde DMSA kullanımını önermemektedir (109, 110, 112, 113).

### 2.2.6. Tedavi

İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinde amaç, enfeksiyon ajanının temizlenmesi, ürosepsisin önlenmesi, semptomların giderilmesi, yineleme, komplikasyonlar ve böbrek hasarının engellenmesidir. İki aylıktan büyük İYELi bebeklerin çoğu, yakın izlenerek ayaktan tedavi edilebilir. Parenteral tedavi endikasyonları:

- Yaşın 2 ayın altında olması,
- Ürosepsis bulgularının olması,
- İmmün yetmezlik olması,
- Kusma veya ağızdan tedaviyi tolere edememe,
- Ayaktan tedaviye yetersiz cevap,
- Ayaktan takipte yetersizliktir.

Uygun antibiyotiklerle ilk 72 saat içinde tedavi, renal apse ve sepsis gibi fatal komplikasyonları ve böbrek parankim hasarını önler. İdrar kültürü sonuçları hemen elde edilemeyeceği için, İYE olduğu düşünülen hastalara ampirik antibiyotik tedavisi başlanması gerekir. Ampirik tedavinin *Escherichia coli*yi kapsayacak şekilde

seçilmesi ve seçilecek antibiyotiğe, yerel antibiyotik direncine göre karar verilmesi önerilir. Ayrıca, hastanın yakın zamanlardaki antibiyotik kullanımını da değerlendirilerek, en son üremede tespit edilen patojenin antimikrobiyal duyarlılığının gözetilmesi gerekir (114-115).

Çocuklardaki İYEnin ampirik tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidler tercih edilmelidir. Yenidoğan bebeklerde ampirik antibiyotik seçimi ve dozu neonatal sepsis tedavisi ile aynıdır. Üriner sistem anomalisi olmayan çocuklarda İYE tedavisinde birinci basamak ajan olarak ağızdan üçüncü kuşak sefalosporinler önerilmektedir. Çok merkezli randomize bir çalışmada ağızdan amoksisilin-klavulonat (50 mg/kg/gün, üçe bölünmüş şekilde) da etkili bulunmuştur (114). Ancak amoksisilin-klavulonata direnç giderek artmaktadır. Penisilin ve sefalosporin allerjisi olan çocuklarda tedaviye trimetoprim sülfometoksazol veya siprofloksasin ile başlanması ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının yakın takip edilerek tedaviye karar verilmesi de önerilir (108-112).

Florokinolonlar (örneğin siprofloksasin) *Escherichia coli* için etkindir. Bununla birlikte çocuklarda kinolonların güvenilirliği hala tartışılmaktadır. Ayrıca, florokinolonların sık kullanımı diğer bakterilerde de direnç artışına yol açmaktadır. Florokinolonlar, çocuklarda görülen İYEde birinci basamak ajan olarak kullanılmamalıdır. Amerikan Pediatri Akademisinin Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi, İYE geçiren çocuklarda siprofloksasin kullanımının *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer çoklu antibiyotik direnci gösteren gram negatif ajanların oluşturduğu İYE olguları ile sınırlandırılmasını önermiştir (116-117).

Nalidiksik asit, nitrofurantoin gibi idrarla atılan, ancak yüksek terapötik serum konsantrasyonuna ulaşamayan oral antibiyotikler çocuklarda görülen ateşli İYElerde kullanılmamalıdır. Bu ilaçların parankimal ve serum konsantrasyonları piyelonefrit veya ürosepsisin tedavisinde yetersizdir (116).

Parenteral tedavi İK sonucuna göre düzenlenir. Genellikle tavsiye edilen tedavi rejimleri ampisilin ve gentamisin kombinasyonu, tek başına gentamisin veya üçüncü ya da dördüncü kuşak bir sefalosporindir. Üç aylıktan büyük, ağızdan tedaviyi tolere edemeyen ama toksik görünümü olmayan hastalar, günde tek doz seftriakson veya amikasin parenteral yolla verilerek hastaneye yatış gereksinimi olmadan tedavi

edilebilir. Alt üriner sistem İYEsi olan çocuklarda kısa süreli tedavi (2-4 gün) standart sürede (7-14 gün) uygulanan tedavi kadar etkilidir. Ancak piyelonefrit düşünülen ateşli çocuklarda en az 10 gün süren tedavi önerilir. Yenidoğanlarda tedavi süresi 10-14 gün olmalı ve antibiyotik, tedavi süresince parenteral yolla verilmelidir (109-116).

Hastaların çoğunda uygun antimikrobiyal tedavi ile 24-48 saat içinde klinik bulgularda düzelme gözlenir. Klinik durumu gittikçe kötüleşen veya ilk 48 saat içinde beklenen düzelme görülmeyen hastalarda, kültür ve antibiyogram sonuçları elde edilmemişse, daha geniş spektrumlu antibiyotiklere geçilmeli, USG ile renal apse varlığı ve ÜSA araştırılmalıdır. Üropatojenin duyarlı olduğu antibiyotik başlanmış olan ve beklenen klinik düzelme gözlenen hastalarda idrarın steril olduğunu göstermek için rutin İK kontrolü gerekli değildir. Ancak, klinik olarak yeterli düzelme gözlenmeyen veya kullanılan antibiyotik tedavisine duyarlı olmayan üropatojen saptanan hastalarda tedaviden 48 saat sonra yeniden İK alınmalıdır (114-118).

### **2.2.7. İzlem, Prognoz ve Korunma**

Yineleyen İYE renal skar gelişimi için bir risk faktörüdür. Bu nedenle ateşli İYE nedeniyle tedavi edilen çocukların ebeveynleri, sonraki atakların erken tanı ve tedavisi konusunda bilgilendirilmelidir. Yineleme riski 3-5 yaş arasındaki çocuklarda ve ileri evre olan hastalarda daha yüksektir.

İdrar yolu enfeksiyonlu çocukların izleminde önemli bir risk faktörü olan bağırsak ve mesane disfonksiyonunun tanımlanması önemlidir. Bağırsak ve mesane disfonksiyonunun tedavisi İYEnin yineleme ihtimalini azaltır ve VURun daha hızlı düzelmesini sağlar.

Çocuklarda yineleyen İYEnin önlenmesinde profilaktik antibiyotiğin faydaları birkaç randomize çalışmada değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunda sadece VURLu çocuklar incelenmiştir. İşeme sistoüretrografisi yapılan ve VUR ve/veya diğer ÜSA saptanmayan çocuklarda ilk ateşli İYE sonrasında antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir. Amerikan Pediatri Akademisi 2-24 ay arası çocuklarda ilk ateşli İYE sonrasında antibiyotik profilaksi önermemektedir. İngiltere NICE rehberi de bebek ve çocuklarda ilk İYE sonrasında rutin olarak antibiyotik profilaksisi tavsiye etmemekte ama yineleyen İYE sonrasında profilaksi önermektedir. Biri meta

analiz olan iki büyük iyi tasarlanmış çalışma VURLu çocuklarda antimikrobiyal profilaksinin İYE rekürrensini önlediğini göstermiştir. Evre IV VURLu çocukların dahil edildiği RIVUR çalışmasında profilaksinin ateşli veya semptomatik İYE riskini azalttığı, ancak renal skar gelişimi sıklığını azaltmadığı, antibiyotik profilaksisinin en çok bağırsak ve mesane disfonksiyonlu çocuklarda etkin olduğu bulunmuştur. Yineleyen İYEli çocuklarda VUR olmasa da antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Antibiyotik profilaksisi planlandığında, genellikle trimetoprim-sülfametoksazol 2mg/kg günlük tek doz veya nitrofurantoin 1-2 mg/kg günlük tek doz altı ay boyunca verilir. Profilaksi döneminde enfeksiyon gelişmezse, antimikrobiyal profilaksi kesilir. Daha sonra İYE görülürse profilaksiye yeniden başlanabilir. Yenidoğan bebeklerde ÜSA varlığını araştırmak için radyolojik değerlendirme tamamlanana kadar düşük doz (15-20 mg/kg/gün) oral amoksisilin profilaksisi verilir. Profilaksiye görüntüleme çalışmalarının sonuçlarına göre devam edilebilir (109-116, 119-121).

### 2.3. Asemptomatik Bakteriüri

Asemptomatik bakteriüri İYE bulgu ve belirtileri olmayan bireyin uygun şekilde alınmış idrar örneğinde bakteri bulunmasıdır. Orta akım idrar örneğinde 1 millilitrede  $10^5$  CFU bakteri varlığı ABÜ olarak tanımlanmıştır. Mesane kateterizasyonu ile alınan idrar örneğinde ise  $10^2$  CFU/ml bakteri bulunması ABÜ tanısı için yeterlidir. Ancak, kalıcı kateteri olan hastalarda kateter biyofilmi toplanan idrar örneklerini kontamine eder. Bu nedenle ABÜ tanısı koyabilmek için gerekli bakteri sayısı  $10^5$  CFU/ml olarak belirlenmiştir (122, 123).

Bebek ve okul öncesi çocuklarda yaklaşık %1-3, daha büyük çocuklarda %1 oranında ABÜ gözlenir. İnsidans yaşla birlikte artarak premenopozal kadınlarda %5, 65-80 yaşlarındaki kadın ve erkeklerde %15 ve 80 yaşından sonra %40-%50'ye kadar yükselir. Kadınlarda her yaşta daha sık ABÜ görülür. Obstrüktif üropati (taşlar, prostat hipertrofisi, sistosel, vb.), perinenin dışkı ile kirlenmesi, kalıcı idrar sondaları ve idrar yollarının sık enstrümantasyonu ABÜ olasılığını arttıran etmenler olarak bilinir (124-126).

Asemptomatik bakteriüri semptomatik İYEye benzer şekilde, çoğunlukla *Escherichia coli* gibi gram negatif bakterileri barındırır. Bununla birlikte, ABÜ ile

ilişkili bakteri suşlarının virulansı İYEde yer alan bakteri suşlarınıninkine göre çok daha düşüktür. Asemptomatik bakteriüride saptanan *Escherichia coli* suşlarının idrar yolunda çoğalma yeteneği için önemli olan fimbriaların üretimini kodlayan genlerinin farklı olduğu saptanmıştır. Ayrıca, in vitro çalışmalarda ABÜlü bir hastadan izole edilen 83972 *Escherichia coli* suşunun, insan idrarında üropatojenik *Escherichia coli* ile yarıştığı gösterilmiştir. *Escherichia coli* suşundaki bu değişiklikler, bakterinin konakçı organizmadaki varlığını sürdürebilmek için evrimleşerek diğer üropatojenlerle yarıştığı yönünde yorumlanmıştır (127-131).

Asemptomatik bakteriüriye konakçı yanıtı, semptomatik İYE olgularındakinden farklıdır. İnterlökinler (IL-6; IL-8) İYEde önemli proteinlerdir. Ateşli İYE geçiren 6 yaşından küçük çocukların %63'ünde idrar IL-6 ve %76'sında idrar IL-8 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, ABÜlü hiçbir çocukta idrar IL-6 düzeyinin yükselmediği ve idrar IL-8 düzeylerinin ise olguların %30'unda yükseldiği görülmüştür (132).

Son yıllarda, sellüler sinyalizasyonda ve bağışıklık sisteminin aktivasyonunda önemli bir transmembran proteini olan *toll-like reseptörün* (TLR) İYEdeki rolü sıkça araştırılmıştır. TLR sinyalinin aktivasyonu ve sitokin/kemokin üretimi ile bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve bakterilerin uzaklaştırılabilmesinde önemlidir. TLR sinyal yolağında yer alan TLR-4 gram negatif bakteri duvarındaki lipopolisakkaridleri tanıyarak immün sistemi aktive eden bir proteindir. TLR-4 yokluğunda antimikrobiyal peptid üretimi gerçekleşmez, nötrofil göçündeki azalma nedeniyle bakteri fagositozu azalır ve ölen hücrelerden oluşan debrinin temizlenmesi güçleşir. Buna rağmen, TLR sinyal yolağındaki sorunların semptomatik İYEeye karşı koruyucu olduğu ve bu sorunların ABÜ ile birlikte görüldüğü gösterilmiştir. Elde edilen veriler ışığında, patolojiye neden olan inflamasyon önlendiğinde, bakteriyel temizleme mekanizmalarının etkinliğinde azalmanın, hastalık oluşturmadığı düşünülmektedir. TLR-4 geni bulunmayan farelerde ABÜ geliştiği ancak herhangi bir semptom veya doku hasarı gelişmediği gösterilmiştir. Bu genin yokluğu nedeniyle inflamasyon gelişmemesinin zararlı değil koruyucu olduğu görülmüştür. Asemptomatik bakteriürisi olan çocukların benzer yaşlardaki piyelonefrit geçiren çocuklardan daha düşük seviyelerde TLR-4 ifade ettiği gösterilmiştir. Bu çocuklarda TLR-4 ifadesindeki düşüklüğün nedeni bu genin düzenleyici bölgesindeki bir mutasyondur. TLR-4

promotör sekansının daha sonraki analizinde, ABÜ hastalarında semptomatik İYE olan hastalara kıyasla daha az genotip varyantı ve ekspresyonun olduğu ve ABÜlü hastalarda genomik seviyede TLR-4 değişiklikleri olduğu gösterilmiştir (133-136).

Asemptomatik bakteriüri hastalar genellikle aynı bakteri suşunu aylarca veya yıllarca bir semptom olmaksızın taşırlar. Bazı çalışmalarda, ABÜnün konağı semptomatik İYEden koruduğu gösterilmiştir. Lindberg, ABÜlü çocukları üç yıl izlediği bir çalışmada, tedavi edilmeyen ABÜnün tedavi edilenlere kıyasla daha avantajlı bir durum yarattığını göstermiştir (11). Tedavi edilmeyen ve tedavi edilen ABÜlerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada tedavi edilen hastaların %15'inde semptomatik İYE geliştiği gözlenmiştir. Tedavi edilmeyen ABÜlü çocukların hiçbirinde semptomatik İYE gelişmediği ve böbrek parankim hasarını işaret eden bulguya raslanmadığı bildirilmiştir (126). Asemptomatik bakteriüri çoğunlukla renal skar gelişimi, filtrasyon hızında azalma veya renal büyümede yavaşlama gibi sorunlara neden olmaz (137-144).

Asemptomatik bakteriüri için rutin tarama veya tedavi genellikle önerilmez. *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) 2019'da ABÜ yönetimi kılavuzunu güncellemiştir. Bu kılavuza göre ABÜde tarama ve antibiyotik tedavisi sadece gebelerde ve mukoza bütünlüğünü bozacak cerrahi işlem planlanan hastalarda uygulanmalıdır. *European Association of Urology* de benzer hasta gruplarında ABÜ taraması ve tedavisi önermektedir. Pediatrik hastalar, sağlıklı hamile olmayan kadınlar, toplumda veya uzun süreli bakım tesislerinde yaşayan yaşlı hastalar, diyabeti olan hastalar, kısa süreli veya uzun süreli kalıcı üretral kateterleri olan hastalar, omurilik yaralanmaları sonrası işeme bozukluğu olan hastalar, yineleyen İYesi olan hastalar, elektif ve ürolojik olmayan ameliyat geçiren hastalar, implantasyon uygulanan veya ürolojik cihazlarla yaşayan hastalar ve böbrek dışı solid organ nakli yapılan hastalarda da ABÜ taramasından ve tedavisinden kaçınılmalıdır. Böbrek naklinden bir ay sonrasında itibaren böbrek nakilli hastalarda da ABÜ için tarama ve tedavi önerilmemektedir (137).

Tüm antibiyotik yönetim programları artan antibiyotik direnci gelişimini sınırlayabilmek için gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmasını önermektedir. Buna rağmen, ABÜde antibiyotik tedavisi kimi zaman bilgi ve deneyim eksikliği kimi

zaman da olası medikolegal sorunlardan kaçınmak için süregelen bir uygulama olmuştur. Asemptomatik bakteriüri nedeniyle tarama yapılması ve antibiyotik tedavisi uygulanması, sağlık hizmeti sunumunda maliyet artışı, antibiyotik direnci gelişimi ve gereksiz tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle antibiyotik yönetim çalışmalarıyla düzeltilmesi gereken önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (137-145).

## 2.4. Antibiyotik Direnci

Antibiyotiklerin keşfi tıp tarihindeki en önemli başarılarından biridir. Antibiyotiklerle tedavi enfeksiyon hastalıklarının prognozunda belirgin iyileşme sağlamış, bu sayede cerrahi, onkolojik, transplant ve yoğun bakım hastalarının morbidite ve mortalitesi de azalmıştır. Ancak geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanımı ile birlikte gelişen antibiyotik direnci dünya çapında önemli bir sorun haline gelmiştir.

Antimikrobiyal direnç mikroorganizmaların bir antimikrobiyal ajana karşı dirençli olması olarak tanımlanır. Mikroorganizmalar, ilaç hedeflerinde değişiklik yaratarak, alternatif metabolik yollar kullanarak, hücre zarı geçirgenliğini azaltarak, ilacı enzimlerle inaktive ederek veya aktif pompalama sayesinde ilaç atılımını arttırarak antimikrobiyal direnç geliştirirler. Bakterilerin antibiyotik direnci geliştirme yöntemleri:

1. Doğal Direnç: Bakterilerin yapısal özellikleri nedeniyle sahip olduğu dirençtir. Duvarı olmayan bakteriler, bakteri duvar sentezini inhibe ederek etki gösteren bir antibiyotik olan penisiline dirençlidir. Gram negatif bakteriler ise dış zarlarının geçirgen olmayışı nedeniyle glikopeptid antibiyotiklere karşı dirençlidir.
2. Kazanılmış Direnç: Bakteriler daha önce duyarlı oldukları bir antibiyotik aktivitesine karşı direnç geliştirebilirler. Mikroorganizmalar, mutasyon yoluyla veya zaten dirençli bir bakteriden yatay gen transferi ile DNA alarak direnç kazanabilirler. Yatay gen transferi üç mekanizma ile gerçekleşir:
  - a. Transformasyon: Ölü bakterilerin serbest DNA parçaları alıcı bakteriye geçerek alıcı bakterinin kromozomuna katılır.

- b. Transdüksiyon: Vericinin genetik materyali bakteriyofaj aracılığıyla alıcı mikroorganizmaya iletilir.
  - c. Konjügasyon: Bakteri hücreleri arasında plasmid aracılığıyla genetik madde geçişi sağlanır. Bir plasmid birden çok ilaç direnç geni taşıyabilir.
3. Çevre ve Koşullara Bağlı Direnç: pH ve beslenme koşulları gibi birçok çevresel uyaran bir veya daha fazla antibiyotiğe karşı direnç gelişimine neden olabilir. Doğal ve kazanılmış dirençten farklı olarak geçicidir ve olası epigenetik değişikliklerin sonucudur. Koşullara bağlı direnç hızlı gelişir ve genellikle bu dirence neden olan durum ortadan kalktığında yok olur. Ancak, çevresel uyaranlara yanıt olarak gelişen kademeli direnç artışı, uyarının kaldırılmasıyla tamamen geri dönmeyerek daha etkili ve kalıcı direnç mekanizmalarının gelişmesine neden olabilir (146-150).

Antibiyotik direnci gelişimini önlemek için doğru ilaç seçimi ile birlikte, doz, verilme yolu ve süresi de düzenlenmelidir. Çocuklar ve erişkinlerde uzun dönem antibiyotik kullanımını kısa süreli tedaviyle karşılaştıran geniş randomize kontrollü çalışmalarda bu iki tedavi arasında anlamlı fark olmadığı kanıtlanmıştır (151-156). Cerrahi alan enfeksiyonunu önlemede profilaktik tek doz, cerrahi alandaki patojenleri kapsayan ve kısa sürede yüksek serum konsantrasyonuna ulaşabilen antibiyotikler önerilir (157-159). Enfeksiyon tanısı koyulduğunda ampirik olarak başlanan geniş spektrumlu antibiyotikler, kültür sonucu elde edilir edilmez nedene yönelik daha dar spektrumlu antibiyotiklerle değiştirilmeli, sayıları azaltılmalı ve antibiyotik dozu ve uygulama yolu yeniden düzenlenmelidir (151-159).

Günümüzde, çoklu antibiyotiğe dirençli bakterilerin neden olduğu hastane enfeksiyonlarında yineleme, morbidite ve mortalite daha yüksektir (160). Dünya çapında yılda yaklaşık 700.000 ölümün antibiyotik direnci ile ilişkilendirildiği bilinmekte ve 2050 yılına kadar bu rakamın  $10^6$ 'ya ulaşması beklenmektedir. Antibiyotik direnci nedeniyle enfeksiyon tedavisi uzun sürdüğü için diğer tedaviler gecikebilir, etkin olabilecek ajan sayısı sınırlı olduğu için toksik dozda ilaç kullanımı, hastanede uzun yatış ve enfeksiyona bağlı cerrahi müdahale gerekebilir (146,147).

Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi 2010 yılında 325 hastaneden taburcu edilen hastaların %55,7'sinin hastanede yattığı süre boyunca antibiyotik aldığını,



bunların %37,2'sinin antibiyotik tedavisinde iyileştirme yapılabileceğini, %30'unda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azaltılabileceğini saptamış, bu sayede *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının %26 azaltılabileceği öngörülmüştür (161). Benzeri birçok çalışma ile de antibiyotik kullanımı kısıtlanarak antibiyotik direnci gelişiminin yavaşlatabileceği ve *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının azaltılabileceği anlaşılmıştır. Amerika Sağlık hizmetleri Epidemiyolojisi Derneği ve Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği 1997'de antibiyotik direncini önlemek üzere düzenlenmiş ve ilk kez 'antimikrobiyal yönetim' terimini kullanan kılavuzlar yayınlamıştır (162). Tüm dünyada kapsamlı enfeksiyon kontrol programları, antibiyotik direnci izlem çalışmaları ve antimikrobiyal yönetim kılavuzlarının kullanılması ile antibiyotik direnci gelişimi önleme çabaları sürmektedir. Uluslararası kuruluşlar tüm dünyada uygulanabilecek programlar oluştururken, farklı ülkeler yerel özellikleri gözetererek kendi antimikrobiyal yönetim programlarını oluşturmaktadır (163-169).

Antibiyotik direnci bakterilerin evrimsel sürecinin doğal bir sonucu ve bir halk sağlığı sorunudur. Antibiyotiklerin insan sağlığında yanlış kullanımı gibi, tarım, hayvancılık ve endüstrideki yanlış kullanımı da bakterilerin antibiyotik direnci oluşturan evrimsel mekanizmalarını hızlandırmaktadır (146). İnsan sağlığı, veterinerlik ve tarım alanlarında kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç, halk sağlığı üzerindeki etkileri ve ekonomik maliyeti nedeniyle küresel gündemin önemli sorunlarından biri haline gelmiştir.

Tüm dünyada antibiyotik tüketimi 2000-2010 yılları arasında %30 oranında artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 2014 yılında antimikrobiyal direnç ile ilgili bir sürveyans raporu yayınlamıştır. Bu rapora göre Türkiye, antibiyotik tüketimi ve antibiyotik direnç seviyesi en yüksek bulunan ülkelerden biridir. Verisi bulunan ülkeler değerlendirildiğinde ülkemiz, dünyada antibiyotik tüketim seviyesi en yüksek ve antibiyotik direnç oranı yüksekliği ikinci sırada bulunan ülkedir (170).

Antimikrobiyal direnç ülkemiz sağlık ve ekonomisi için önemli bir tehdit unsurudur. Türkiye'nin mevcut yüksek antibiyotik direnci artış hızı nedeniyle, direnç gelişimini engelleyecek başarılı tedbirler alınmaması halinde, 2050'ye kadar olan süreçte 220 milyar ile 1,4 trilyon dolar arasında bir ekonomik kayıp yaşayacağı öngörülmüştür. Ülkemizde 2007-2011 yılları arasında gözlenen antibiyotik direnç

artış hızı akılcı antibiyotik kullanımı çabaları ile 2012'den itibaren azalmaya başlamış, 2013 yılında hafif bir artışla birlikte 2014'ten itibaren durağan bir seyir göstermeye başlamıştır (171). Son yıllarda yaygın olarak uygulanan akılcı antibiyotik kullanım politikaları ve sağlık alanında yaygınlaşan antibiyotik yönetim programları sayesinde antibiyotik direnci gelişiminde azalma olması beklenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün Antimikrobiyal Direnç Sürveyans raporunda antibiyotik direncinin acilen çözüm üretilmesi gereken tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğu vurgulanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi ve tedavi edilebilmesi için, etkili ilaçların sorumlu bir biçimde kullanımını ve ihtiyacı olan herkesin bu ilaçlara erişimini hedefleyen Antimikrobiyal Direnç Küresel Eylem Planı oluşturmuştur. Bu planın stratejik hedefleri:

- Antimikrobiyal direnç ile ilgili bilinç ve farkındalığın artırılması,
- Sürveyans çalışmaları ve araştırmalarla antibiyotik direnci ile ilgili bilginin artırılması,
- Enfeksiyon sıklığının azaltılması,
- Antibiyotik kullanımının en uygun hale getirilmesi,
- Tüm ülkelerin ihtiyacı gözetilerek yeni ilaçlar, tanı araçları ve aşı geliştirme çalışmalarına yatırım yapılmasını sağlamak olarak belirlenmiştir.

Antibiyotik direncinin önlenmesi için bireylerin, sağlık çalışanlarının, eczacıların, endüstrinin ve sağlık politikaları karar vericilerinin sunması gereken katkılar aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

- Bireyler:
  - Antibiyotikleri sadece doktor tarafından reçete edildiğinde kullanmak,
  - Reçete edilen ilacı belirtilen süre boyunca kullanmak, tedavi tamamlanmadan antibiyotik kullanımını kesmemek,
  - Antibiyotikleri başkalarıyla paylaşmamak, artık ilaçları kullanmamak.
- Sağlık çalışanları ve eczacılar:
  - Enfeksiyon önleme ve kontrolünü iyileştirmek,
  - Sadece gerekli durumlarda antibiyotik reçete etmek,
  - Doğru antibiyotiği reçete etmek,

- Hedefe yönelik doğru antibiyotik seçimi için gerektiğinde ilgili testleri yapmak,
- Reçetesiz antibiyotik satmamak.
- Düzenleyici kurumlar
  - Laboratuvar kapasitelerini ve direnç izlemine güçlendirmek,
  - Doğru ilaç kullanımını düzenlemek ve teşvik etmek,
- İlaç endüstrisi ve kamu kurumları
  - Yeniliğin ve yeni araçların araştırılmasını ve geliştirilmesini teşvik etmek,
  - Tüm paydaşlar arasında iş birliği ve bilgi paylaşımını teşvik etmek.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalında 01.01.2016-31.12.2016 tarihleri arasında ABÜ tanısı alan ÜSAlı hastaların dosyaları ABÜ tedavisinin antibiyotik direnci ve semptomatik bakteriüri gelişimine etkisini değerlendirmek üzere geriye dönük olarak incelendi.

Olgular yaş, cinsiyet, ÜSA, İK sonuçları, tedavi ve semptomlar açısından değerlendirildi. Çalışma süresinde ABÜ tanısı alan hastalardan 01.01.2015-31.12.2017 tarihleri arasında kliniğimizde izlenen ve başvurularında İK kontrolleri yapılanlar çalışmaya dahil edildi. Kalıcı üriner sistem sonda/kateteri olan ve/veya üriner diversiyonu bulunan olgular çalışma dışında bırakıldı. Üç ve daha fazla türde bakteri üremesi olan kültürler kirlenme nedeniyle anlamsız olarak kabul edildi.

Hastalar farklı yaş gruplarına özgü İYE semptomları sorgulanarak değerlendirildi (Tablo 3.1).

**Tablo 3.1.** Farklı yaş gruplarına göre semptomlar

Yaş	Semptomlar
<2	İştahsızlık, huzursuzluk, karın ağrısı, ateş, kusma, kötü kokulu idrar
2-6	Kusma, karın ağrısı, ateş, üriner semptomlar (disüri, ani işeme ihtiyacı, sık idrar yapma, enürezis).
>6	Kusma, karın ağrısı, yan ağrısı, ateş, kötü kokulu idrar, üriner semptomlar (disüri, ani işeme ihtiyacı, sık idrar yapma, enürezis)

İdrar kültürleri, tuvalet eğitimini tamamlamamış küçük çocuklarda ve inkontinansı bulunan hastalarda mesane kateterizasyonu, tuvalet eğitimini tamamlamış kontinan çocuklarda ise OAI örneği alınarak elde edildi. Orta akım idrar örneğinden elde edilen idrar kültüründe kirlenme saptandığında mesane kateterizasyonu ile elde edilen idrar örneği kullanıldı. Orta akım idrar örneğinde  $10^5$ CFU/ml bakteri varlığı, kateter ile mesaneden elde edilen idrar kültürlerinde ise  $10^2$ CFU/ml bakteri varlığı ABÜ olarak kabul edildi. Her İK sonucu çalışma

süresindeki eski İKlerle karşılaştırılarak, yeni bir bakteri üremesi varlığı ve eski kültürlerde üreyen bakterilerde yeni antibiyotik direnci gelişimi açısından değerlendirildi.

### **3.1. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 23 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum veya çeyrekler arası aralık, ÇAA) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisherin Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. İki grup arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında student T testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde  $p<0,05$  (\*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### **3.2. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulunun 16969557-318 sayı ve GO 18/160 nosu ile 13.02.2018 tarihli kararı ile onaylanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Cerrahisi kliniğinde 1 Ocak 2016 – 31 Aralık 2016 tarihleri arasında ÜSAsı olan 39 olgu 92 kez ABÜ tanısı ile izlendi (Tablo 4.1). Olguların 14'ünde (%35,8) nörojenik mesane, 12'sinde (%30,7) hipospadias, 11'inde VUR (%28,2), 5'inde UPB tıkanıklığı (%12,8), 2'sinde (%5,1) ürogenital sinüs anomalisi ve 1'inde (%2,5) PUV saptandı.

**Tablo 4.1.** 2016-2017 yılları arasında ABÜ tanısı ile izlenen olguların tanıları

Tanı	Sayı
<i>Hipospadias</i>	12
<i>Nörojenik mesane</i>	11
<i>UPB tıkanıklığı</i>	5
<i>Mesane ekstrofisi, VUR</i>	3
<i>Nörojenik mesane, VUR</i>	3
<i>Ürogenital sinüs anomalisi, VUR</i>	2
<i>VUR</i>	2
<i>PUV, VUR</i>	1

Yaş ortancası 71 ay (ÇAA, 28-114) olan 32'si erkek (%82,1), 7'si kız (%17,9) bir yıl içindeki ortalama ABÜ sayısı 3 (ÇAA, 2-6) bulundu.

Asemptomatik bakteriüri saptanan idrar kültürlerinin 23'ü (%25) OAI, 69'u (%75) ise kateterle mesaneden idrar örneği alınarak elde edildi. Kontrol kültürlerin 13'ü (%14,1) OAI, 79'u (%85,9) kateterle mesaneden idrar örneği alınarak elde edildi.

Asemptomatik bakteriüri saptanan 92 idrar kültürlerinde toplam 112 bakteri izole edildi (Tablo 4.2) En sık izole edilen bakteriler *Escherichia coli* (n=44, %39,2), *Enterococcus faecalis* (n=22, %19,6) ve *Klebsiella pneumoniae* (n=20, %17,8) idi.

**Tablo 4.2.** ABÜ saptanan kültürlerde izole edilen mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizma	Sayı
<i>Escherichia coli</i>	44
<i>Enterococcus faecalis</i>	22
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20
<i>Citrobacter koseri</i>	7
<i>Morganella morganii</i>	5
<i>Enterococcus faecium</i>	5
<i>Enterococcus avium</i>	4
<i>Proteus mirabilis</i>	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2

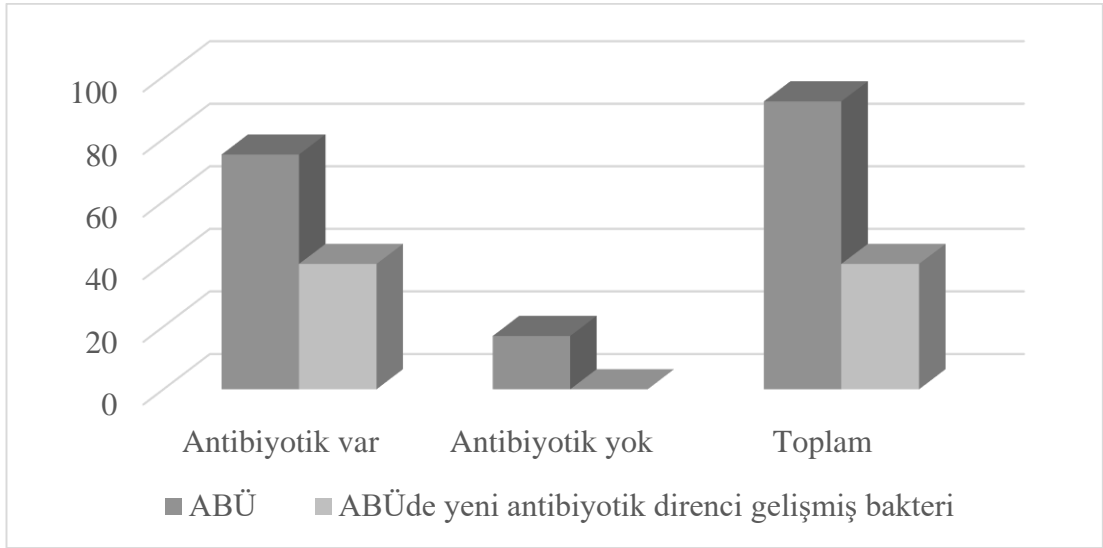
Aseptomatik bakteriüri saptanan olguların kontrol idrar kültürlerinde saptanan 62 üremede 77 bakteri izole edildi (Tablo 4.3) En sık izole edilen bakteriler *Escherichia coli* (n=28, %36,6), *Enterococcus faecalis* (n=15, %19,4) ve *Klebsiella pneumoniae* (n=13, %16,8) idi.

**Tablo 4.3.** ABÜ tanısı ile izlenen olguların kontrol idrar kültürlerindeki mikroorganizma dağılımı

Mikroorganizma	Sayı	
<i>Escherichia coli</i>	28	
<i>Enterococcus faecalis</i>	15	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	
<i>Citrobacter koseri</i>	5	
<i>Morganella morganii</i>	5	
<i>Enterococcus avium</i>	4	
<i>Proteus Mirabilis</i>	3	
<i>Enterococcus faecium</i>	3	
<i>Streptococcus pneumonia</i>	2	

Aseptomatik bakteriürilerden 75'inin (%81,5) daha önce İYE ya da İYE ve ABÜ sebebiyle antibiyotik tedavisi almış hastalara ait olduğu gözlemlendi.

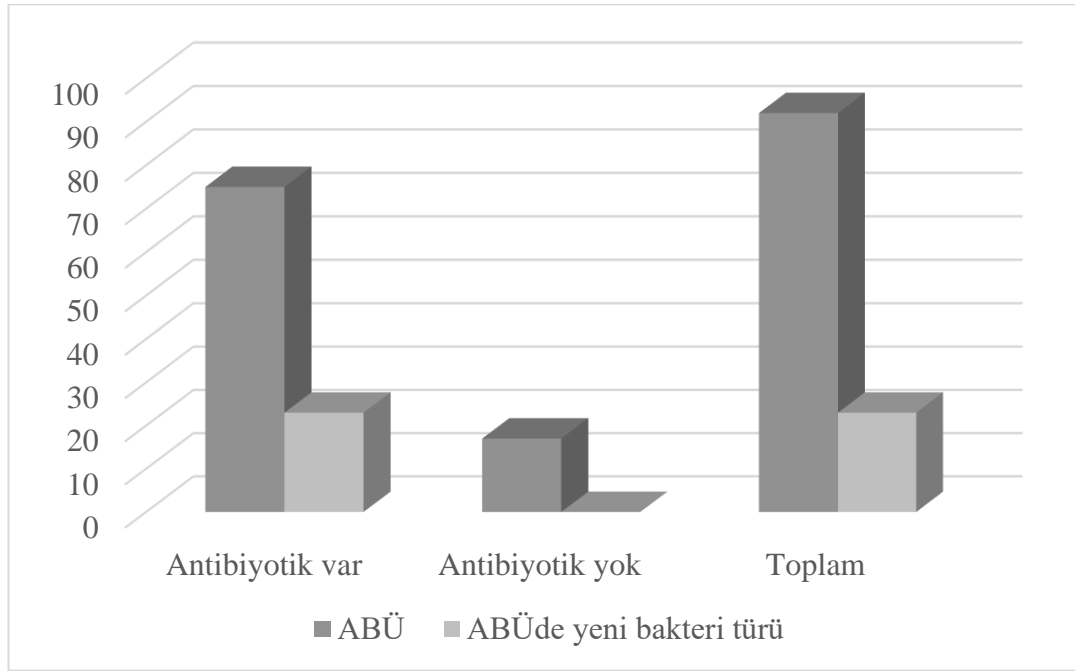
Aseptomatik bakteriüri saptanan üremelerin 40'ında daha önceki üremelerde saptanan bir bakterinin yeni antibiyotik direnci kazanarak ürediği ve bu üremelerin saptandığı tüm olguların bu bakterilere yönelik antibiyotik tedavisi almış olduğu gözlemlendi (Şekil 4.1). Daha önce bakteriüri nedeniyle antibiyotik almış olma ile daha önce bakteriüriye neden olmuş bir bakteride yeni antibiyotik direnci gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.1.** Daha önce bakteriüri nedeniyle antibiyotik almış olma ile daha önce bakteriüriye neden olmuş bir bakteride yeni antibiyotik direnci gelişmesi arasındaki ilişki

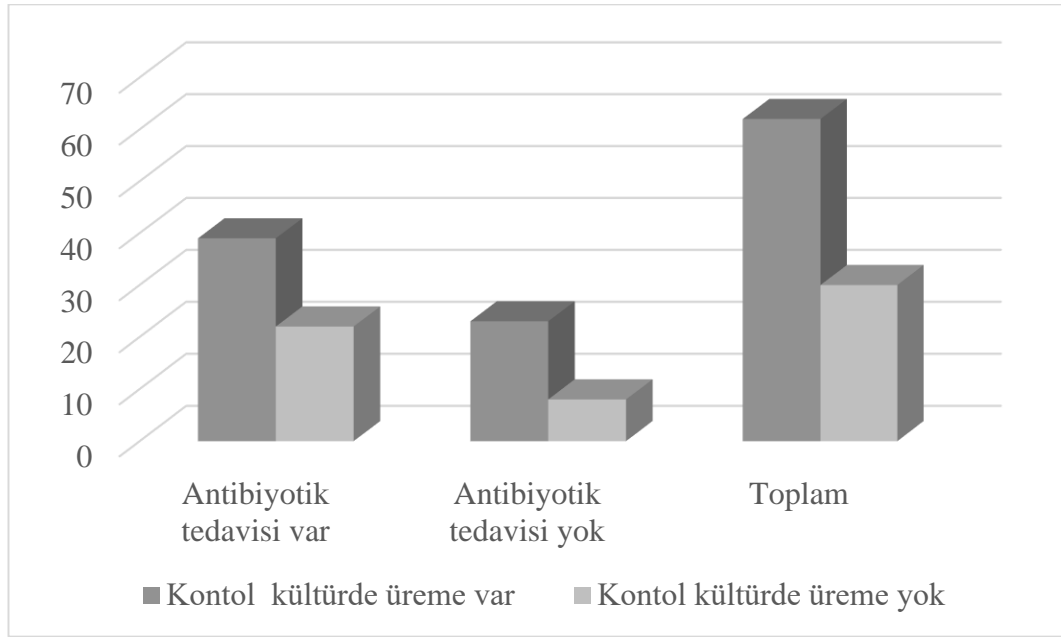


Asemptomatik bakteriüri saptanan üremelerin 23'ünde daha önceki üremelerde saptanmayan yeni bir bakteri ile ABÜ geliştiği ve bu üremelerin saptandığı tüm olguların daha önce bakteriüri nedeniyle antibiyotik tedavisi almış olduğu gözlemlendi (Şekil 4.2). Daha önce bakteriüri nedeniyle antibiyotik almış olma ile daha önceki bakteriürilerde gözlenmeyen yeni bir bakteri türü ile ABÜ gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).



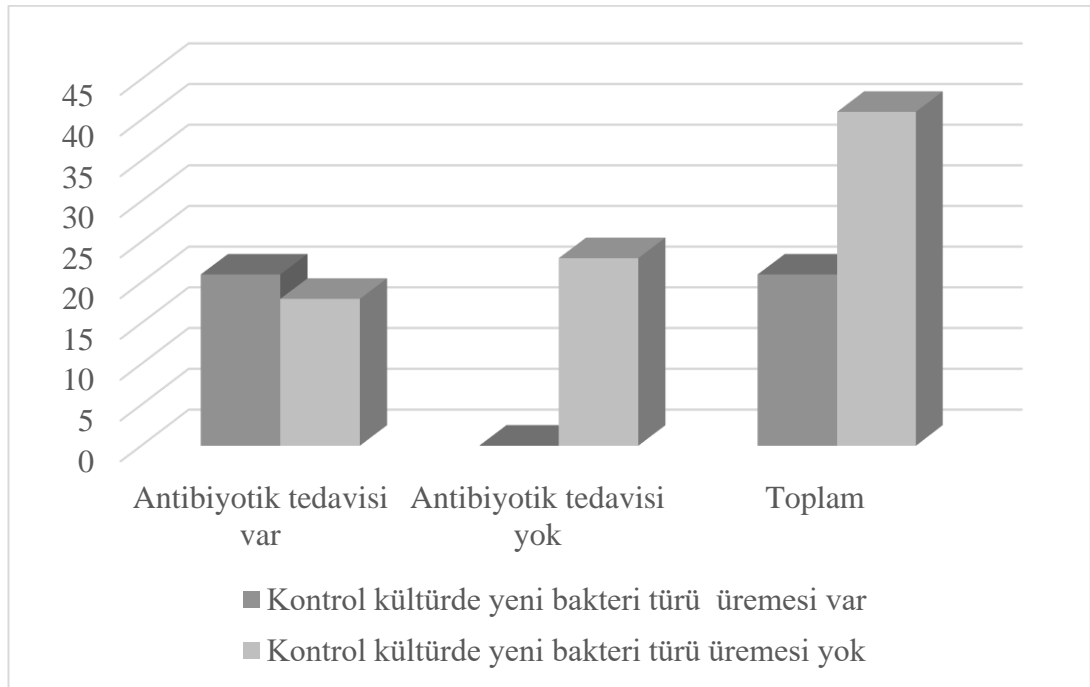
**Şekil 4.2.** Daha önce bakteriüri nedeniyle antibiyotik almış olma ile daha önceki bakteriürilerde gözlenmeyen yeni bir bakteri türü ile ABÜ gelişmesi arasındaki ilişki

Aseptomatik bakteriüri saptanan üremelerin 61'ine antibiyotik tedavisi verildiği ve kontrol kültürlerde 39 üreme saptandığı görüldü. Bunlardan ikisi semptomatik bakteriüri idi. Antibiyotik tedavisi verilmeyen 31 üremenin kontrolünde ise 23 üreme saptandı (Şekil 4.3). Aseptomatik bakteriüri nedeniyle antibiyotik tedavisi verilmesi ile kontrol kültürde üreme olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).



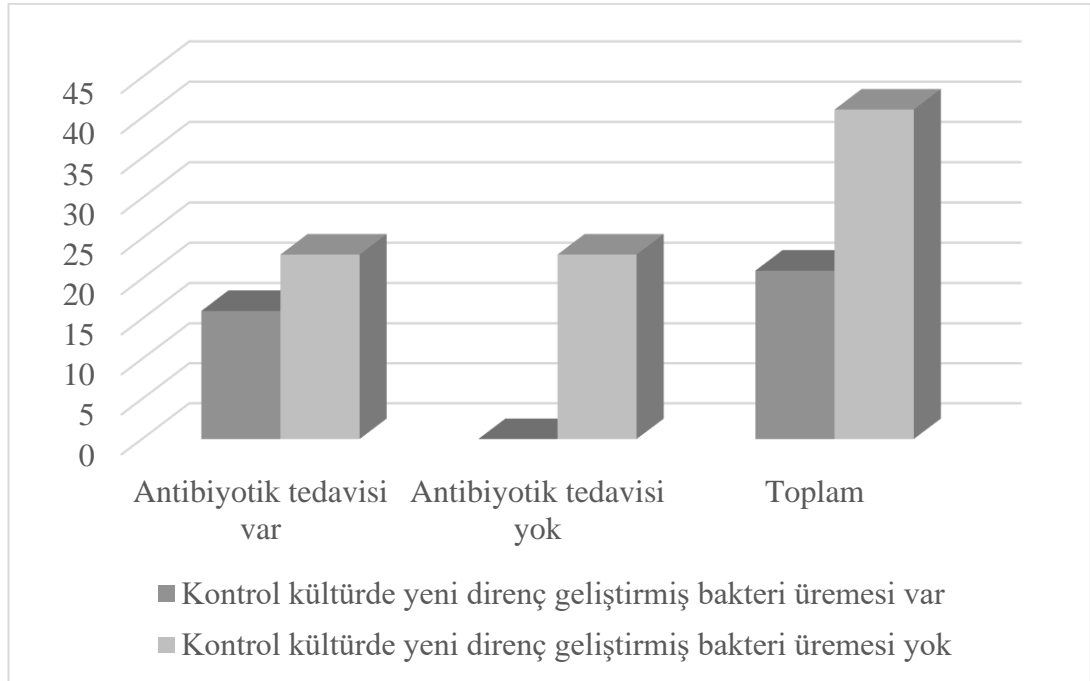
**Şekil 4.3.** ABÜ nedeniyle antibiyotik tedavisi verilmesi ile kontrol kültürde üreme olması arasındaki ilişki

Asemptomatik bakteriüri nedeniyle antibiyotik tedavisi verilen olguların kontrol kültürlerinde saptanan 39 (%64) üremenin 21'inde (%54) daha önceki kültürlerde saptanmamış yeni bir bakteri türü izole edildiği görüldü. Antibiyotik tedavisi verilmeyen olguların kontrol kültürlerinde saptanan 23 (%74) üremede ise daha önceki kültürlerde saptanmamış yeni bir bakteri türü izole edilmedi (Şekil 4.4). Asemptomatik bakteriüri nedeniyle antibiyotik tedavisi verilmesi ile kontrol kültürlerinde daha önceki bakteriüride saptanmamış yeni bir bakteri türü ile üreme olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.4.** ABÜ nedeniyle antibiyotik tedavisi verilmesi ile kontrol kültürde daha önceki kültürlerde saptanmamış yeni bir bakteri türü ile üreme olması arasındaki ilişki

Asemptomatik bakteriüri nedeniyle antibiyotik tedavisi verilen olguların kontrol kültürlerinde saptanan 39 yeni üremenin 16'sında daha önceki ABÜde üreyen bakteriye yeni antibiyotik direnci geliştiği gözlemlendi. Antibiyotik tedavisi verilmeyen olguların kontrol kültürlerinde saptanan 23 üremede ise daha önceki ABÜde üreyen bakteriye yeni antibiyotik direnci gelişimi gözlenmedi (Şekil 4.5). Asemptomatik bakteriüri nedeniyle antibiyotik tedavisi verilmesi ile kontrol kültürlerde daha önceki bakteriürde saptanmış bir bakteride yeni antibiyotik direnci gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.5.** ABÜ nedeniyle antibiyotik tedavisi verilmesi ile kontrol kültürde daha önceki ABÜde üreyen bakteriye yeni antibiyotik direnci gelişmesi arasında ilişki

Asemptomatik bakteriürinin antibiyotikle tedavisi ile yeni antibiyotik direnci kazanan bakteriler *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Morganella morganii* ve *Enterococcus faecium* idi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** ABÜnün antibiyotikle tedavisi ile yeni antibiyotik direnci kazanan bakteriler

<i>Mikroorganizma</i>	<i>Sayı</i>
<i>Escherichia coli</i>	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	3
<i>Morganella morganii</i>	2
<i>Enterococcus faecium</i>	1

## 5. TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonları çocuklarda görülen enfeksiyonların en sık nedenlerindedir. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocukların %40-56'sında VUR ve HN gibi anatomik ÜSA veya nörojenik mesane disfonksiyonu gibi işlevsel anomaliler saptanır (2-7). Bu olgularda yineleyen İYE böbrek parankim hasarı, renal hipertansiyon ve nadiren kronik böbrek yetmezliğine neden olur. İşlevsel veya anatomik ÜSAsı bulunan çocuklarda bu karmaşaları önlemek için İYEnin önlenmesi çabaları aşırı antibiyotik kullanılmasına ve antibiyotik direnci gelişimine neden olmaktadır.

Geçtiğimiz 30-50 yılda, antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması ve sağlık sunumundaki gelişmelerle birlikte çocuklarda İYEnin doğal seyri değişmiştir. Bu değişiklik çocuklarda İYEyi yönetmenin en uygun ve etkili yolu hakkında belirsizliklere neden olmuştur. Kuşkusuz, antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonların tedavisinin temelini oluşturur. Ancak, 1940'lı yıllarda penisilin kullanımıyla başlayan yaygın antibiyotik kullanımı, bakterilerde antibiyotik direnci gelişimi ile birlikte yeni sorunlar doğurmuştur. Bakterilerin geliştirdiği antibiyotik direnci, direnç gelişim mekanizmalarını araştırma, yeni antibiyotikler geliştirme, antibiyotik direnci gelişimini önleme gibi yeni çalışma ve araştırma alanları ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bakterilerin antibiyotik direnci fenomeni, İYE tedavisi ve profilaksisi nedeniyle sıkça antibiyotik kullanılan pediatrik üroloji pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır. Doğru antibiyotik kullanımı ile ilgili tüm çabalara rağmen pediatrik üroloji alanında yanlış/aşırı antibiyotik kullanımı yoğun olarak devam etmektedir. Asemptomatik bakteriüri konusunda farkındalık gelişmesi ile birlikte doğru antibiyotik kullanımı ile ilgili çalışmalar artmıştır.

Asemptomatik bakteriüri İYE bulgu ve belirtileri bulunmayan bir bireyin idrarında bakteri saptanması durumudur. Sağlıklı menopoz öncesi kadınların %1-5'inde, sağlıklı menopoz sonrası kadın ve erkeklerin %4-9'unda, diyabetli hastaların %0,7-27'sinde, hamile kadınların %2-10'unda, omurilik yaralanması olan hastaların %23-89'unda ABÜ saptandığı bilinmektedir (122-123). Bebek ve okul öncesi çocuklarda yaklaşık %1-3, daha büyük çocuklarda %1 oranında ABÜ saptanmıştır (124-126).

Asemptomatik bakteriürde en sık görülen mikroorganizmalar İYEde görülenler gibi gram negatif bakterilerdir (138). Çalışmamızın evrenini oluşturan ÜSAlı çocuklarda en sık ABÜ etkenleri *Escherichia coli* (%39,2), *Enterococcus faecalis* (%19,6) ve *Klebsiella pneumoniae* (%17,8) olarak saptanmıştır. Asemptomatik bakteriüri, üropatojenik bakterilerin konakçı tarafından zayıflatıldığını veya mesanenin semptomatik bir yanıtı aktive etmeyen virülansı düşük bakteriler tarafından kolonize edildiğini işaret eder (9,87,88). Özellikle ABÜlerde saptanan *Escherichia coli* suşlarının fimbriaların üretimini kodlayan farklı genlere sahip oldukları bulunmuştur. Bu suşlarda, bakterilerin konakçı hücrelere adezyonunu sağlayan fimbriaların, fonksiyonel versiyonlarını ifade edemedikleri anlaşılmıştır (128-131). Konakçı hücrelerine yapışamayan bakteriler konakçıda enfeksiyon bulguları yaratmaz ancak, artmış büyüme hızları sayesinde konakçı mesanesinde varlıklarını sürdürürler. Hızla çoğalan bu bakteriler, diğer üropatojen bakterilerle yarışarak semptomatik İYE oluşturmalarını engelleyebilir (139-143). ABÜde saptanan *Escherichia coli* dışındaki bakterilerin de benzer özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ABÜ nedeniyle antibiyotik verilen hastalardan ikisinde bu tedavinin ardından semptomatik İYE geliştiği gözlenmiştir. Bu bulgu örneklem sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel anlam taşımamakla birlikte, literatürde de belirtildiği gibi, ABÜde saptanan virülansı düşük bakterilerin semptomatik İYEeye neden olan üropatojenlerin üriner sistemde var olmasını engelleyebileceğini işaret etmektedir.

Çalışmamızda ABÜlerden %81,5'inin daha önce İYE ya da İYE ve ABÜ nedeniyle antibiyotik tedavisi almış olguların idrar kültürlerinde saptandığı gözlenmiştir. Antibiyotik tedavisi almış olmanın antibiyotik direnci geliştiren bakteri veya daha önceki kültürlerde saptanmamış yeni bir bakteri türünün dahil olduğu ABÜye neden olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, literatürde antibiyotik kullanımının bakterilerde yeni antibiyotik direnci gelişimine ve antibiyotiklere dirençli bakterilerle yeni enfeksiyonlara neden olduğunu bildiren çalışmaların sonuçları ile uyumludur (146-150).

Çalışmamızda, ABÜ'nün antibiyotikle tedavi edilmesinin temiz idrar kültürü elde etmeyi sağlamadığı, yeni antibiyotik direnci gelişen bakteriler ve/veya daha önceki kültürlerde izole edilmemiş olan yeni bakteri türleri içeren bakteriüriye neden

olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular literatürde ABÜde antibiyotik kullanımının bakteriüriyi ortadan kaldırmadığını ve bakterilerde antibiyotik direncine neden olduğunu işaret eden çalışmaların bulguları ile uyumludur (139, 146-150). Asemptomatik bakteriüriyi antibiyotikle tedavi ederek steril idrar elde etme çabaları, üriner sistemi kolonize ederek diğer üropatojenlerin çoğalmasını engelleyen virulansı düşük bakteriler yerine, virulansı yüksek, antibiyotik direnci geliştirmiş ve semptomatik enfeksiyon oluşturabilecek bakteri türlerinin üriner sistemde yer almasına neden olabilmektedir (137-145).

Çalışmamızda asemptomatik bakteriürinin antibiyotikle tedavisi ile en sık yeni antibiyotik direnci kazanan bakteriler *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*dir. *Escherichia Coli* ve *Klebsiella pneumoniae* toplum ve hastane kaynaklı İYElerde en sık saptanan üropatojenlerdir. *Escherichia Coli* enfeksiyonu tedavisinde oral yolla trimetoprim sülfametoksazol, florokinolonlar, amoksisilin klavulonat ve sefalosporinler kullanılmaktadır. Ancak, son yıllarda *Escherichia colinin* birçok ülkede, yaygın olarak kullanılan bu antibiyotiklere karşı değişen oranlarda direnç geliştirdiği gözlenmiştir. *Escherichia Coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreterek kazandığı bu direnç oral ajanlarla ayaktan tedavi şansını ortadan kaldırarak hastaneye yatış ve parenteral tedavi gerekliliğine neden olmaktadır (171). *Klebsiella pneumonia* ise tedavi seçeneklerindeki kısıtlılık nedeniyle yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir hastane enfeksiyonu kaynağıdır. Üst solunum yolları ve kolonda kommensal olarak bulunan *Klebsiella pneumonia*, üriner sistem, safra kesesi, solunum sistemi ve cerrahi alanlarda enfeksiyon etkeni olarak saptanır. Son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta laktamazlarla çoklu ilaç direnci geliştiren suşlar tüm dünyayı etkileyen kıtalararası salgınlara neden olmaktadır (172).

Gereksiz antibiyotik kullanımının engellenmeye çalışıldığı çağımızda antibiyotik tedavisinden fayda görmesi beklenmeyen ABÜlü hastalara antibiyotik verilmesinden kaçınılmalıdır. Çocuklarda ABÜ tedavisinde kabul edilmiş bir algoritma bulunmamaktadır. Erişkin hastalarda kabul edilmiş ABÜ tedavi endikasyonları gebelik ve mukoza bütünlüğünü bozacak cerrahi işlem planıdır (137-145). Üriner sistem anomalisi izlemi sırasında ABÜ saptanan çocuklarda mukoza bütünlüğünü bozacak bir cerrahi işlem planı yoksa, antibiyotik tedavisinden kaçınılmalıdır.



Antibiyotikler 60 yıldan uzun bir süredir bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yanlış kullanım nedeniyle ortaya çıkan antibiyotiğe dirençli bakteri suşları nedeniyle ilaç endüstrisi yeni antibiyotik keşfi ve üretimini sağlamaya çalışmaktadır. Bu sırada, bakteriler de antibiyotiklerin etkinliğini önleyen yeni mekanizmalar geliştirmektedir. Yıllar içinde, bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesinin normal bir evrimsel süreç olduğu ve bu sürecin çoğu zaman uygunsuz antibiyotik kullanımı ile hızlandığı gözlenmiştir. Antibiyotiklerin insan sağlığı yanında tarım, hayvancılık ve endüstrideki yanlış kullanımı da bakterilerin antibiyotik direnci oluşturan evrimsel mekanizmalarını hızlandırmaktadır (146).

Penisilini keşfeden Alexander Fleming 1945 yılında Nobel Tıp Ödülünü alırken yaptığı konuşma sırasında bakterilerin antibiyotiklere dirençli hale gelebileceğini belirtmişti. Bakteriler, ilaçların etki alanını değiştiren, eliminasyonunu ve organizma içindeki varlığını sınırlandırmasını sağlayan kromozomal mutasyonlarla direnç kazanmaktadır. Bu direnç, aynı veya farklı türler arasında transfer edilen transpozonlar ve plazmidler aracılığıyla elde edilen genetik bilgi ile hızlanmaktadır. Bakteriler, antibiyotiklerin bir veya birkaç etki mekanizmasını ortadan kaldırarak çoklu ilaç direnci geliştirmektedir.

Antibiyotikler sayesinde daha önce önemli morbidite ve mortalite nedeni olan enfeksiyonlar tedavi edilebilir hale gelmiş ve enfeksiyon hastalıklarındaki mortalite %80 azalmıştır. Ancak, hatalı antibiyotik kullanımı nedeniyle gelişen antibiyotik direnci yeni morbidite ve mortalite nedeni olarak ortaya çıkmış ve sağlık ekonomisi üzerindeki yükü arttırmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 yılında yayınladığı antimikrobiyal direnç sürveyans raporunda Türkiye'nin antibiyotik tüketimi ve antibiyotik direnç seviyesi en yüksek bulunan ülkelerden biri olduğu bildirilmiştir. Bu rapora göre ülkemiz, verisi elde edilebilen ülkeler içinde, dünyada antibiyotik tüketim seviyesinde birinci ve antibiyotik direnç oranı yüksekliğinde ikinci sıradadır (170).

İnsan sağlığı, veterinerlik ve tarım alanlarında kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç, halk sağlığı üzerindeki etkileri ve ekonomik maliyeti nedeniyle küresel gündemin önemli sorunlarından biri haline gelmiştir. Antimikrobiyal direnç ülkemiz sağlık ekonomisi için de önemli bir tehdit unsurudur. Türkiye'de antibiyotik direnci gelişiminin engellenememesi halinde, 2050'ye kadar olan süreçte 220 milyar ile 1,4 trilyon dolar arasında bir ekonomik kayıp yaşanacağı öngörülmektedir (171). Son yıllarda yaygın olarak

uygulanan akılcı antibiyotik kullanım politikaları ve sağlık alanında yaygınlaşan antibiyotik yönetim programları sayesinde antibiyotik direnci gelişiminde azalma olması beklenmektedir.

Sağlık sunumu üzerindeki bu tehdidi ortadan kaldırmak için küresel antibiyotik kullanımı politikalarında iyileştirme ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda, çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan olan İYEnin tedavisi ve özellikle ÜSAsı bulunan çocuklarda sıkça kullanılan koruyucu ve tedavi edici antibiyotik uygulamaları özel öneme sahiptir. Bu hastalarda semptomatik İYElerin doğru ve erken tedavisi, semptomları ve üropatojeni ortadan kaldırmayı ve olası böbrek hasarını önlemeyi amaçlar. Ancak, ÜSAsı olan çocuklarda görülen ABÜNün yönetimi konusunda yeterli veri ve kabul görmüş uygulama yoktur. Erişkinlerde gözlenen ABÜNün gebeler dışındaki hasta gruplarında olumsuz bir sonuç doğurmadığı, ABÜNün antibiyotikle tedavisinin semptomatik İYEye yol açabileceği bildirilmiştir (137-145). Antibiyotiğe dirençli üropatojenlerle gelişen enfeksiyonların, hastanede daha uzun yatışlar, daha yüksek morbidite ve mortalite yanında daha yüksek sağlık hizmeti maliyetine neden olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda ÜSAsı bulunan çocuklarda ABÜNün antibiyotikle tedavisinin bakterüriyi ortadan kaldırmadığı, bakterilerde antibiyotik direnci gelişimine ve yeni bakteri türleri içeren bakterüri gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Tüm bu olumsuz sonuçların engellenebilmesi için ÜSAsı bulunan ABÜlü çocuklarda mukoza bütünlüğünü bozacak bir cerrahi tedavi planı dışında antibiyotik tedavisi verilmemesi önerilmektedir.

## 6. SONUÇLAR

1. Üriner sistem anomalilerinde görülen ABÜde en sık izole edilen bakteriler *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* ve *Klebsiella pneumoniae*dir.
2. Üriner sistem anomalisi olan çocuklarda ABÜ nedeniyle antibiyotik tedavisi verilmesi temiz İK elde etmeyi sağlamaz.
3. Üriner sistem anomalisi olan çocuklarda ABÜ nedeniyle antibiyotik tedavisi verilmesi kontrol kültürlerde daha önceki bakteriüride saptanmamış yeni bir bakteri türü ile üreme olmasına neden olur.
4. Üriner sistem anomalisi olan çocuklarda ABÜ nedeniyle antibiyotik tedavisi verilmesi kontrol kültürlerde daha önceki bakteriüride saptanmamış bakterilerde yeni antibiyotik direnci gelişmesine neden olur.
5. Üriner sistem anomalisi nedeniyle izlenen olgularda rutin İK taramasından kaçınılmalıdır.
6. Üriner sistem anomalisi nedeniyle izlenen olgularda mukoza bütünlüğünü bozacak bir işlem yapılmayacaksa ABÜ antibiyotikle tedavi edilmemelidir.
7. Üriner sistem anomalisi olan çocukları izleyen çocuk cerrahları, pediatrik ürologlar, pediatrik nefrologlar ve pediatrik nefrologlara ABÜ konusunda bilgilendirilerek doğru antibiyotik kullanımı konusunda farkındalık kazandırılmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Freedman AL; Urologic Diseases in America Project. Urologic diseases in North America Project: trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *J Urol*. 2005 Mar;173(3):949-54.
2. Juliano TM, Stephany HA, Clayton DB, Thomas JC, Pope JC 4th, Adams MC, Brock JW 3rd, Tanaka ST. Incidence of abnormal imaging and recurrent pyelonephritis after first febrile urinary tract infection in children 2 to 24 months old. *J Urol*. 2013 Oct;190(4 Suppl):1505-10.
3. Nowell L, Moran C, Smith PB, Seed P, Alexander BD, Cotten CM, et al. Prevalence of renal anomalies after urinary tract infections in hospitalized infants less than 2 months of age. *Journal of Perinatology*. 2010;30(4):281-5.
4. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Mar;14(3):739-44.
5. Hannula A, Perhomaa M, Venhola M, Pokka T, Renko M, Uhari M. Long-term follow-up of patients after childhood urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Dec;166(12):1117-22.
6. García Leoni ME, Esclarín De Ruz A. Management of urinary tract infection in patients with spinal cord injuries. *Clin Microbiol Infect*. 2003 Aug;9(8):780-5.
7. Chang SJ, Tsai LP, Hsu CK, Yang SS. Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary tract infections in toilet-trained children. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jul;30(7):1131-7.
8. Kunin cm. Epidemiology and natural history of urinary tract infections in school children. *Bull N Y Acad Med*. 1964 Oct;40(10):767-75.
9. Gillenwater JY, Harrison RB, Kunin CM. Natural history of bacteriuria in schoolgirls. A long-term case-control study. *N Engl J Med*. 1979 Aug 23;301(8):396-9.

10. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am.* 1987 Dec;1(4):713-29. PMID: 3333655.
11. Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. VIII. Clinical course during a 3-year follow-up. *J Pediatr.* 1978 Feb;92(2):194-9.
12. Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M. Interventions for covert bacteriuria in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD006943.
13. Shortliffe LM. Asymptomatic bacteriuria: should it be treated? *Urology.* 1986 Feb;27(2 Suppl):19-25.
14. Wettergren B, Jodal U. Spontaneous clearance of asymptomatic bacteriuria in infants. *Acta Paediatr Scand.* 1990 Mar;79(3):300-4.
15. Daneman A, Alton D. Radiographic manifestations of renal anomalies. *Radiologic Clinics of North America.* 1991;29(2):351-63.
16. Scott J, Renwick M. Antenatal diagnosis of congenital abnormalities in the urinary tract Results from the Northern Region Fetal Abnormality Survey. *British journal of urology.* 1988;62(4):295-300.
17. Chen F. Genetic and developmental basis for urinary tract obstruction. *Pediatric nephrology.* 2009;24(9):1621-32.
18. Nakanishi K, Yoshikawa N. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Pediatrics International.* 2003;45(5):610-6.
19. Miyazaki Y, Oshima K, Fogo A, Hogan BL, Ichikawa I. Bone morphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter. *The Journal of clinical investigation.* 2000;105(7):863-73.
20. Grieshammer U, Ma L, Plump AS, Wang F, Tessier-Lavigne M, Martin GR. SLIT2-mediated ROBO2 signaling restricts kidney induction to a single site. *Developmental cell.* 2004;6(5):709-17.

21. Chen A, Francis M, Ni L, Cremers CW, Kimberling WJ, Sato Y, et al. Phenotypic manifestations of branchiootorenal syndrome. *American journal of medical genetics*. 1995;58(4):365-70.
22. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, et al. A human homologue of the *Drosophila* eyes absent gene underlies branchio-otorenal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nature genetics*. 1997;15(2):157-64.
23. Peters CA, Carr MC, Lais A, Retik AB, Mandell J. The response of the fetal kidney to obstruction. *The Journal of urology*. 1992;148(2 Part 2):503-9.
24. Hiraoka M, Taniguchi T, Nakai H, Kino M, Okada Y, Tanizawa A, et al. No evidence for AT2R gene derangement in human urinary tract anomalies. *Kidney international*. 2001;59(4):1244-9.
25. Oshima K, Miyazaki Y, Brock JW, 3rd, Adams MC, Ichikawa I, Pope JC. Angiotensin type II receptor expression and ureteral budding. *J Urol*. 2001;166(5):1848-52.
26. Miyazaki Y, Oshima K, Fogo A, Hogan BL, Ichikawa I. Bone morphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter. *J Clin Invest*. 2000;105(7):863-73.
27. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic surgical pathology*: Elsevier Health Sciences; 2008.
28. Yalavarthi R, Parikh CR. Congenital renal agenesis: a review. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2003;14(3):336-41.
29. 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.
30. Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Kasuga K, Ishihara Y, Mayumi M. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys. *Kidney international*. 2002;61(5):1840-4.

31. Petersen RO, Sesterhenn I, Davis CJ. Urologic pathology. 13 ed: Lippincott Philadelphia; 2008. 134-76-286 p.
32. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348(2):101-8.
33. Brenner BM, MacKenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney International Supplement.* 1997(63).
34. Winyard P, Chitty LS, editors. Dysplastic kidneys. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine;* 2008: Elsevier.
35. Wu CY, Chiou YH, Sung PK. Left multicystic dysplastic kidney with contralateral ectopic kidney and ureterovesicle junction obstruction. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2001;64(2):129-32.
36. Bernstein J, Risdon R, Gilbert-Barnes E. Renal system: kidney and urinary tract. *Potter's Pathology of the Fetus and Infant.* 1997;2.
37. Langino LH, L:W M. Abdominal masses in newborn infants. *Urology.* 1952:60-2.
38. Yang SP, Woolf AS, Quinn F, Winyard PJ. Deregulation of renal transforming growth factor-beta1 after experimental short-term ureteric obstruction in fetal sheep. *Am J Pathol.* 2001;159(1):109-17.
39. Poucell-Hatton S, Huang M, Bannykh S, Benirschke K, Masliah E. Fetal obstructive uropathy: patterns of renal pathology. *Pediatr Dev Pathol.* 2000;3(3):223-31.
40. Belk RA, Thomas DF, Mueller RF, Godbole P, Markham AF, Weston MJ. A family study and the natural history of prenatally detected unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Urol.* 2002;167(2 Pt 1):666-9.
41. Kolatsi-Joannou M, Bingham C, Ellard S, Bulman MP, Allen LI, Hattersley AT, et al. Hepatocyte nuclear factor-1beta: a new kindred with renal cysts and diabetes and gene expression in normal human development. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(10):2175-80.

42. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene (TCF2) associated with MODY. *Nature genetics*. 1997;17(4):384-5.
43. Cain JE, Di Giovanni V, Smeeton J, Rosenblum ND. Genetics of renal hypoplasia: insights into the mechanisms controlling nephron endowment. *Pediatr Res*. 2010 Aug;68(2):91-8.
44. Dziarmaga A, Quinlan J, Goodyer P. Renal hypoplasia: lessons from Pax2. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jan;21(1):26-31.
45. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, Schwaderer AL. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(2):233-41.
46. JS E, RE B, Kleigman, HB. J. Congenital anomalies and dysgenesis of the kidneys 2007. 2221-3 p.
47. SB B, Wein A, Kavoussi L, Novick A. Anomalies of the upper urinary tract. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
48. Robert M. Kleigman, Karen J. Marcanto, Hal B. Jenson, Berman. RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 18 ed 2011. p. 2222.
49. Nakanishi K, Yoshikawa N. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Pediatr Int*. 2003;45(5):610-6.
50. Nordmark B. Double formations of the pelves of the kidneys and the ureters. Embryology, occurrence and clinical significance. *Acta Radiologica*. 1948;30(4-5):267-78.
51. Nordmark B. Double Formations of the Pelves of the Kidneys and the Ureters, Embryology, Occurrence and Clinical Significance. *Acta Radiologica*. 1948;30(4-5):267-78.
52. Mandell J, Bauer SB, Colodny AH, Lebowitz RL, Retik AB. Ureteral ectopia in infants and children. *J Urol*. 1981;126(2):219-22.
53. Perlmutter AD. Anomalies of the upper urinary tract. *Campbell's Urology* Philadelphia. 1986:1665-759.



54. Campbell M. Ureterocele; a study of 94 instances in 80 infants and children. *Surg Gynecol Obstet.* 1951;93(6):705-18.
55. Malek RS, Kelalis PP, Burke EC, Stickler GB. Simple and ectopic ureterocele in infancy and childhood. *Surg Gynecol Obstet.* 1972;134(4):611-6.
56. Brock WA, Kaplan WG. Ectopic ureterocele in children. *J Urol.* 1987;119:800.
57. Williams DI, Woodard JR. Problems in the Management of Ectopic Ureteroceles. *J Urol.* 1964;92(6):635-52.
58. Royle MG, Goodwin WE. The management of ureteroceles. *J Urol.* 1971;106(1):42-7.
59. Geringer AM, Berdon WE, Seldin DW, Hensle TW. The diagnostic approach to ectopic ureterocele and the renal duplication complex. *J Urol.* 1983;129(3):539-42.
60. Klauber GT, Crawford DB. Prolapse of ectopic ureterocele and bladder trigone. *Urology.* 1980;15(2):164-6.
61. Petersen RO, Sesterhenn I, Davis CJ. *Urologic pathology.* 3 ed: Lippincott Philadelphia; 2008. 134,76,286 p.
62. Munver R, Sosa RE, del Pizzo JJ. Laparoscopic pyeloplasty: history, evolution, and future. *J Endourol.* 2004;18(8):748-55.
63. Becker W, Meller J, Zapper H, Leenen A, Seselbe F. İmaging in peditric *Urology.* 2003;1:20-2.
64. Alconcher LF, Tombesi MM. Natural history of bilateral mild isolated antenatal hydronephrosis conservatively managed. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1119-23.
65. Gonzales, R. Ludwikowski, M.B. *Handbook of urological disease in children.* 2011;1. p. 7-32.
66. Dominic C FM, Bradley, P. Kropp, MD. Bladder anomalies in children. *Pediatr Urol.* 17 ed. p. 3381-4.
67. Erkan U, Tansuğ Z, Gülşen M, Bayazıt Y, Türkyılmaz RK. Repair of extrophia vesicalis and epispadias by ‘W’ flap incision. *Turk Urol.* 1992:422-5.

68. Torre M, Buffa P, Jasonni V, Cama A. Long-term urologic outcome in patients with caudal regression syndrome, compared with meningomyelocele and spinal cord lipoma. *J Pediatr Surg*. 2008;43(3):530-3.
69. Maerzheuser S, Jenetzky E, Zwink N, Reutter H, Bartels E, Grasshoff-Derr S, et al. German network for congenital uro-rectal malformations: first evaluation and interpretation of postoperative urological complications in anorectal malformations. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(10):1085-9.
70. Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(4):541-51.
71. Tarcan T, Bauer S, Olmedo E, Khoshbin S, Kelly M, Darbey M. Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: is followup necessary? *The Journal of urology*. 2001;165(2):564-7.
72. Gillenwater JY. *Adult and pediatric urology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
73. Klauber GT, Sant GR. Complications of intermittent catheterization. *Urol Clin North Am*. 1983;10(3):557-62.
74. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *British Journal of Urology*. 1998;81(6):801-10.
75. Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T, Weiss C, Michael T, Miller K. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology*. 2005;66(4):865-70; discussion 70.
76. Patel AK, Patterson JM, Chapple CR. Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: A critical analysis of results. *Eur Urol*. 2006;50(4):684-709.
77. Figueroa V, Romao R, Pippi Salle JL, Koyle MA, Braga LH, Bagli DJ, et al. Single-center experience with botulinum toxin endoscopic detrusor injection for the treatment of congenital neuropathic bladder in children: effect of dose adjustment, multiple injections, and avoidance of reconstructive procedures. *J Pediatr Urol*. 2014;10(2):368-73.

78. Jeffs RD, Jonas P, Schillinger JF. Surgical correction of vesicoureteral reflux in children with neurogenic bladder. *J Urol*. 1976;115(4):449-51.
79. Resnick MI, Older RA. *Diagnosis of genitourinary disease*: George Thieme Verlag; 1997.
80. Gemici A, Atmış B, Ergün R. Çocuklarda Doğumsal Böbrek ve Üriner Kanal Anomalisi (CAKUT); Tek Merkez Deneyimi. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*. 2019;3(3):93-100.
81. McLorie G, Farhat W, Khoury A, Geary D, Ryan G. Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. *J Urol*. 2001;166(3):1036-40.
82. Holmes N, Harrison MR, Baskin LS. Fetal surgery for posterior urethral valves: long-term postnatal outcomes. *Pediatrics*. 2001;108(1):E7.
83. Rawat J, Khan TR, Singh S, Maletha M, Kureel S. Congenital anterior urethral valves and diverticula: diagnosis and management in six cases. *Afr J Paediatr Surg*. 2009;6(2):102-5.
84. Haeri S, Ruano SH, Farah LM, Joffe R, Ruano R. Prenatal cytogenetic diagnosis from fetal urine in lower urinary tract obstruction. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2013;53(2):89-91.
85. Thomas DFM. The embryology of persistent cloaca and urogenital sinus malformations. *Asian J Androl*. 2020;22(2):124-8.
86. GC S. Larsen's human embryology. SB Bleyl, PR Brauer, and PH Francis-West, editors *Human embryology*, 5th ed Philadelphia: Churchill Livingstone. 2015.
87. Robboy SJ, Kurita T, Baskin L, Cunha GR. New insights into human female reproductive tract development. *Differentiation*. 2017;97:9-22.
88. Li Y, Sinclair A, Cao M, Shen J, Choudhry S, Botta S, et al. Canalization of the urethral plate precedes fusion of the urethral folds during male penile urethral development: the double zipper hypothesis. *J Urol*. 2015;193(4):1353-59.
89. Fernando MA, Creighton SM, Wood D. The long-term management and outcomes of cloacal anomalies. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(5):759-65.

90. Leslie JA, Cain MP, Rink RC. Feminizing genital reconstruction in congenital adrenal hyperplasia. *Indian J Urol.* 2009;25(1):17-26.
91. Bouty A, Ayers KL, Pask A, Heloury Y, Sinclair AH. The Genetic and Environmental Factors Underlying Hypospadias. *Sex Dev.* 2015;9(5):239-59.
92. Sweet R, Schrott H, Kurland R, Culp O, editors. Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota, 1940-1970, and a case-control comparison of possible etiologic factors. *Mayo Clinic Proceedings*; 1974.
93. Duckett JW. Hypospadias. *Pediatr Rev.* 1989;11(2):37-42.
94. Blaschko SD, Cunha GR, Baskin LS. Molecular mechanisms of external genitalia development. *Differentiation.* 2012;84(3):261-8.
95. Van der Horst H, De Wall L. Hypospadias, all there is to know. *European journal of pediatrics.* 2017;176(4):435-41.
96. Gunn TR, Mora JD, Pease P. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(2 Pt 1):479-86.
97. Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, Hawnaur JM. Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *BMJ.* 1989;298(6685):1421-3.
98. Liang CC, Cheng PJ, Lin CJ, Chen HW, Chao AS, Chang SD. Outcome of prenatally diagnosed fetal hydronephrosis. *J Reprod Med.* 2002;47(1):27-32.
99. DiSandro MJ, Kogan BA. Neonatal management. Role for early intervention. *Urol Clin North Am.* 1998;25(2):187-97.
100. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int.* 2002;89(2):149-56.
101. Corteville JE, Gray DL, Crane JP. Congenital hydronephrosis: correlation of fetal ultrasonographic findings with infant outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(2):384-8.

102. Aksu N, Yavascan O, Kangin M, Kara OD, Aydin Y, Erdogan H, et al. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(9):1253-9.
103. Odibo AO, Raab E, Elovitz M, Merrill JD, Macones GA. Prenatal mild pyelectasis: evaluating the thresholds of renal pelvic diameter associated with normal postnatal renal function. *J Ultrasound Med.* 2004;23(4):513-7.
104. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology.* 1993;187(1):157-60.
105. Belarmino JM, Kogan BA. Management of neonatal hydronephrosis. *Early Hum Dev.* 2006;82(1):9-14.
106. Riccabona M. Assessment and management of newborn hydronephrosis. *World J Urol.* 2004;22(2):73-8.
107. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics.* 2021 Feb;147(2):e2020012138.
108. 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 Apr;3(2-3):207-211.
109. Sutton AG, Chandler N, Roberts KB. Recent Studies on the Care of First Febrile Urinary Tract Infection in Infants and Children for the Pediatric Hospitalist. *Rev Recent Clin Trials.* 2017;12(4):269-276.
110. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging-Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol.* 2017 Dec;13(6):567-573.
111. Coulthard MG. Using urine nitrite sticks to test for urinary tract infection in children aged < 2 years: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2019 Jul;34(7):1283-1288

112. Harkensee C, Clennett J, Wilkinson S, Tse Y. Diagnosing urinary tract infection in children: time to ditch the pad? *Arch Dis Child*. 2020 Sep 16:archdischild-2020-320290.
113. Kosmeri C, Kalaitzidis R, Siomou E. An update on renal scarring after urinary tract infection in children: what are the risk factors? *J Pediatr Urol*. 2019 Dec;15(6):598-603.
114. Baumer JH, Jones RW. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007;92(6):189-92.
115. Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Am Acad Pediatrics*; 2011.
116. Hoberman A, Chesney RW, Investigators RT. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):1072.
117. Bradley JS, Jackson MA, Diseases CoI. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Am Acad Pediatrics*; 2011.
118. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ*. 2007;335(7616):386.
119. Mattoo TK, Thomas R. Routine prophylaxis is not necessary to prevent renal scarring in children with urinary tract infection. *Evid Based Med*. 2017 Dec;22(6):208.
120. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1748-59.
121. Investigators RT. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(25):2367-76.

122. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643-54.
123. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Feb;27(1):90-6.
124. Shaikh N, Osio VA, Wessel CB, Jeong JH. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria in Children: A Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2020 Feb;217:110-117.e4.
125. Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. I. Clinical and laboratory findings. *Acta Paediatr Scand*. 1975;64(3):425-31.
126. Dahiya A, Goldman RD. Management of asymptomatic bacteriuria in children. *Can Fam Physician*. 2018;64(11):821-4.
127. Yun KW, Kim HY, Park HK, Kim W, Lim IS. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(6):455-61.
128. Köves B, Salvador E, Grönberg-Hernández J, Zdziarski J, Wullt B, Svanborg C, et al. Rare emergence of symptoms during long-term asymptomatic *Escherichia coli* 83972 carriage without an altered virulence factor repertoire. *The Journal of urology*. 2014;191(2):519-28.
129. Schlager TA, Whittam TS, Hendley JO, Hollis RJ, Pfaller MA, Wilson RA, et al. Comparison of expression of virulence factors by *Escherichia coli* causing cystitis and *E. coli* colonizing the periurethra of healthy girls. *J Infect Dis*. 1995;172(3):772-7.
130. Albu S, Voidazan S, Bilca D, Badiu M, Truta A, Ciorea M, et al. Bacteriuria and asymptomatic infection in chronic patients with indwelling urinary catheter: The incidence of ESBL bacteria. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(33):e11796.
131. Roos V, Ulett GC, Schembri MA, Klemm P. The asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972 outcompetes uropathogenic *E. coli* strains in human urine. *Infect Immun*. 2006;74(1):615-24.

132. Benson M, Jodal U, Agace W, Hellstrom M, Marild S, Rosberg S, et al. Interleukin (IL)-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis.* 1996;174(5):1080-4.
133. 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.
134. Svanborg C, Frendeus B, Godaly G, Hang L, Hedlund M, Wachtler C. Toll-like receptor signaling and chemokine receptor expression influence the severity of urinary tract infection. *J Infect Dis.* 2001;183 Suppl 1(Supplement\_1):S61-5.
135. Ragnarsdottir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis.* 2007;196(3):475-84.
136. Ragnarsdóttir B, Jönsson K, Urbano A, Grönberg-Hernandez J, Lutay N, Tammi M, et al. Toll-like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR-4 variants may protect against severe urinary tract infection. *PloS one.* 2010;5(5):e10734.
137. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68(10):e83-e110.
138. Wiley Z, Jacob JT, Burd EM. Targeting Asymptomatic Bacteriuria in Antimicrobial Stewardship: the Role of the Microbiology Laboratory. *J Clin Microbiol.* 2020;58(5):e00518-18.
139. Cai T, Bartoletti R. Asymptomatic bacteriuria in recurrent UTI - to treat or not to treat. *GMS Infect Dis.* 2017 Dec 28;5:Doc09.
140. Koves B, Cai T, Veeratterapillay R, Pickard R, Seisen T, Lam TB, et al. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017;72(6):865-8.
141. Daniel M, Keller S, Mozafarihashjin M, Pahwa A, Soong C. An Implementation Guide to Reducing Overtreatment of Asymptomatic Bacteriuria. *JAMA Intern Med.* 2018 Feb 1;178(2):271-276.



142. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyère F, Geerlings S, Wagenlehner F, et al. Urological infections. Arnhem: European Association of Urology. 2018.
143. Wullt B, Svanborg C. Deliberate Establishment of Asymptomatic Bacteriuria-A Novel Strategy to Prevent Recurrent UTI. *Pathogens*. 2016 Jul 29;5(3):52.
144. Daniel M, Keller S, Mozafarihashjin M, Pahwa A, Soong C. An Implementation Guide to Reducing Overtreatment of Asymptomatic Bacteriuria. *JAMA Intern Med*. 2018;178(2):271-6.
145. Cai T, Bartoletti R. Asymptomatic bacteriuria in recurrent UTI—to treat or not to treat. *GMS infectious diseases*. 2017;5.
146. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol*. 2020 Jan;88(1):26-40.
147. Chebotar' IV, Emelyanova MA, Bocharova JA, Mayansky NA, Kopantseva EE, Mikhailovich VM. The classification of bacterial survival strategies in the presence of antimicrobials. *Microb Pathog*. 2021 Apr 27:104901.
148. Ragheb MN, Thomason MK, Hsu C, Nugent P, Gage J, Samadpour AN, et al. Inhibiting the Evolution of Antibiotic Resistance. *Mol Cell*. 2019;73(1):157-65 e5.
149. Balaban NQ, Liu J. Evolution under antibiotic treatments: interplay between antibiotic persistence, tolerance, and resistance. *Persister Cells and Infectious Disease*: Springer; 2019. p. 1-17.
150. Giedraitiene A, Vitkauskiene A, Naginiene R, Pavilionis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(3):137-46.
151. Steffens E, Quintens C, Derdelinckx I, Peetermans WE, Van Eldere J, Spriet I, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antibiotic stewardship: opponents or teammates? *Infection*. 2019;47(2):169-81.
152. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1645-58.

153. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;33(3):300-5.
154. Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course antibiotic therapy—replacing constantine units with “shorter is better”. Oxford University Press US; 2019.
155. Wilson HL, Daveson K, Del Mar CB. Optimal antimicrobial duration for common bacterial infections. *Aust Prescr.* 2019;42(1):5-9.
156. Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract.* 2017;34(5):511-9.
157. Masterton RG. Antibiotic de-escalation. *Crit Care Clin.* 2011;27(1):149-62.
158. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay NZ, de Jonge S, de Vries F, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):e288-e303.
159. Han H-S, Park DJ. Antibiotic Prophylaxis and Surgical Site Infection Prevention. *Enhanced Recovery After Surgery*: Springer; 2020. p. 259-67.
160. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(5):416-22.
161. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, Slayton R, Khader K, Rubin MA, Jones M, Samore MH, Dumyati G, Dodds-Ashley E, Meek J, Yousey-Hindes K, Jernigan J, Shehab N, Herrera R, McDonald CL, Schneider A, Srinivasan A; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014 Mar 7;63(9):194-200.
162. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, Eckman MR, Farrer WE, Greene WH, Lorian V, Levy S, McGowan JE Jr, Paul SM, Ruskin J, Tenover FC, Watanakunakorn C. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint

- Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997 Apr;18(4):275-91.
163. Pierce J, Apisarnthanarak A, Schellack N, Cornistein W, Maani AA, Adnan S, Stevens MP. Global Antimicrobial Stewardship with a Focus on Low- and Middle-Income Countries. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul;96:621-629.
164. Resman F. Antimicrobial stewardship programs; a two-part narrative review of step-wise design and issues of controversy Part I: step-wise design of an antimicrobial stewardship program. *Ther Adv Infect Dis.* 2020 Jun 19;7:2049936120933187.
165. Hawes L, Buising K, Mazza D. Antimicrobial Stewardship in General Practice: A Scoping Review of the Component Parts. *Antibiotics (Basel).* 2020 Aug 9;9(8):498.
166. Klatter JM. Pediatric Antimicrobial Stewardship Programs: Current Perspectives. *Pediatric Health Med Ther.* 2020 Jul 21;11:245-255.
167. Kulchavenya E. The best rules for antimicrobial stewardship in urogenital tract infections. *Curr Opin Urol.* 2020 Nov;30(6):838-844.
168. Resman F. Antimicrobial stewardship programs; a two-part narrative review of step-wise design and issues of controversy. Part II: Ten questions reflecting knowledge gaps and issues of controversy in the field of antimicrobial stewardship. *Ther Adv Infect Dis.* 2020 Aug 21;7:2049936120945083.
169. Majumder MAA, Rahman S, Cohall D, Bharatha A, Singh K, Haque M, Gittens-St Hilaire M. Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infect Drug Resist.* 2020 Dec 29;13:4713-4738.
170. World Health Organization. (2014). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
171. Türkiye'de Antimikrobiyal Direnç Ekonomik Değerlendirmeler Raporu. [https://www.tepav.org.tr/upload/files/1504774735-1.Turkiyede Antimikrobiyal](https://www.tepav.org.tr/upload/files/1504774735-1.Turkiyede%20Antimikrobiyal)

Direnç Ekonomik Değerlendirme ve Öneriler.pdf Kot B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic *Escherichia coli*. Pol J Microbiol. 2019 Dec;68(4):403-415.

172. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev. 2017 May 1;41(3):252-275.

## 8. EKLER

### Veri Toplama Formu

Dosya No:

Yaş:

Cinsiyet:

Üriner sistem anomalisi:

#### 1. Semptomlar:

- a. <2 yaş: iştahsızlık/kötü beslenme, huzursuzluk, karın ağrısı, ateş, kusma, kötü kokulu idrar
- b. 2-6 yaş: kusma, karın ağrısı, ateş, enürezis, üriner semptomlar (disüri, urgency, sık idrar yapma).
- c. >6 yaş: kusma, karın ağrısı, ateş, yan ağrısı, kötü kokulu idrar, enürezis, üriner semptomlar (disüri, urgency, sık idrar yapma)

Bakteriüri:

- a. Semptomatik/asemptomatik
- b. Kültür alma yöntemi: orta akım idrar/kateter
- c. Üropatojen:
- d. Koloni sayısı:
- e. Antibiyotik hassasiyeti/direnci:
- f. İdrar tetkikinde nitrit:
- g. İdrar tetkikinde lökosit:
- h. İdrar tetkikinde bakteri:
- i. Uygulanan tedavi: var/yok
- j. Tedavi sonrası kontrol idrar kültürü sonucu:

Bakteriüri:

- k. Semptomatik/asemptomatik
- l. Kültür alma yöntemi: orta akım idrar/kateter
- m. Üropatojen:
- n. Koloni sayısı:
- o. Antibiyotik hassasiyeti/direnci:
- p. İdrar tetkikinde nitrit:
- q. İdrar tetkikinde lökosit:
- r. İdrar tetkikinde bakteri:
- s. Uygulanan tedavi: var/yok
- t. Tedavi sonrası kontrol idrar kültürü sonucu: