

## Çocuklarda Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Tedavi

### Treatment of Urinary Tract Infection in Children

Selma Alim Aydın<sup>1</sup>, Nilgün Çakır<sup>2</sup>, Beyhan Küçükbayrak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği, Artvin Borçka Devlet Hastanesi, Artvin, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Çocuk Sağlığı, Hematoloji Ve Onkoloji Eah, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>İzzet Baysal Devlet Hastanesi Kadın Doğum Ve Çocuk Ünitesi, Bolu, Türkiye

#### Özet

İdrar yolu enfeksiyonları, çocukluk çağı enfeksiyon hastalıkları içinde en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. İdrar yolu enfeksiyonlarında sık görülen etkenleri etkileyebilecek çok sayıda antibiyotik bulunmasına rağmen, bu enfeksiyonlarda kronikleşme ortadan kaldırılamamıştır. Bunun nedeni konağa ve mikroorganizmaya ait çeşitli faktörlerin yanı sıra, etkin olmayan tedavi yöntemleri veya antibiyotiklere karşı gelişen dirençtir.

İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda ampirik olarak sık kullanılan ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavunatik asit, TMP-SMX ve sefalosporinlere karşı dirençin yüksek olduğu, bu nedenle de başlangıç tedavisi olarak bu antibiyotikler seçildiğinde antibiyotik duyarlılık testine göre tedavinin tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir. Her ülke ve her bölgenin kendi epidemiyolojik verilerindeki antimikrobiyal direnç özelliklerine göre tedavi ve profilaksi planlarını düzenlemesi gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Enfeksiyon, tedavi, üriner sistem.

#### Abstract

Urinary tract infections are the most common bacterial infections in childhood. Although there are many antibiotics that are effective on their causative agents, it has still not been possible to prevent chronic cases. The main reasons are the various factors related to the host and the microorganism together with ineffective treatment methods and developing resistance to antibiotics.

In conclusion, there was high resistance against the ampicillin, ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulanic acid, cotrimoxazole and cephalosporins that are frequently used empirically in childhood urinary tract infections. It is therefore necessary to review the treatment according to the antibiogram when these antibiotics are started initially. Treatment and prophylaxis has to be planned according to the antimicrobial resistance pattern found in the epidemiological data of each country and region.

**Keywords:** Infection, treatment, urinary tract.

#### Giriş

Üriner sistem; böbrekler, üreterler, mesane ve üretradan oluşur. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), üriner sistemde bakteri çoğalmasında karakterize klinik ve patolojik bir tablodur (1). İYE'lerin çocuklarda asemptomatik bakteriyüriden semptomatik komplike piyelonefrite kadar oldukça geniş bir spektrum göstermesi ve ileride ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından hastanın klinik değerlendirilmesinin doğru olarak yapılması büyük önem taşır (2). Hastaların klinik özellikleri yaş, cinsiyet ve altta yatan anatomik ya da nörolojik bozukluklara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Her yaş ve cinste sık görülen İYE yeterince incelenip tedavi edilmediğinde büyüme gelişme geriliği, hipertansiyon, böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilir (1,3-6). Böbrekte hasarlanma olasılığı kızlarda % 13, erkeklerde % 5'tir. Bu oran akut piyelonefrit (APN) geçirenlerde % 43'e çıkmaktadır (1,4). Vezikoureteral reflü (VUR) varlığı, tedavide gecikme ve tekrarlayan piyelo

nefrit atakları kalıcı hasar riskini artırmaktadır. Küçük çocuklar kalıcı renal hasar için daha yüksek riske sahiptirler (7). Üriner sistem anomalisinin sıklığı, konak savunmasının yetersiz oluşu ve çoğu kez bakteriyeminin de eşlik etmesi nedeniyle neonatal ve infantil dönemde geçirilen İYE'ler komplike olmaya (örn.: böbrek yetmezliği) meyillidir (8,9).

İYE tekrarlayıcı nitelikte ise, obstrüktif malformasyonlar ve VUR gibi anatomik bozukluklar eşlik edebilir. Bu nedenle İYE'ye zamanında tanı konması, buna eşlik eden anomaliler varsa tespit edilmesi, riskli grupların belirlenerek tedavi edilmesi ve rekürrenslerin önlenmesi çok önemlidir (10,11). Aksi halde bakterileri antibiyotiklere karşı direnç kazandığı belirtilmektedir (12). Antimikrobiyal duyarlılığı yıllar içerisinde değişmekte ve hasta popülasyonu, antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı gibi pek çok etken, patojenlerdeki direnç ivmesine katkıda bulunmaktadır (13). Direnç gelişiminin bir



aydan sonraki çocuklarda gözlemlenmeye başladığı ifade edilmektedir.

**Düzensiz antibiyotik kullanımı** Bu konuda yapılan çalışmalarda, uygun antibiyotik seçiminin % 74,3 olduğu ancak doz, doz aralığı ve süre uyumunun sadece % 38,5 oranında doğru olduğu belirtilmiştir (14). Oral kullanılan antibiyotikler fekal florada dirençli bakteri suşlarının gelişmesine (15) ve yetersiz tedavi direncin artmasına neden olabilmektedir (16). Antibiyotik kullanımı, direnç genlerini taşıyan bakterilerin seleksiyona yol açmakta, özellikle hastaneler gibi, antibiyotik kullanımının yoğun olduğu yerlerde dirençli bakterilerde artışa neden olmaktadır (12). Özellikle dışkı kaynaklı dirençli E.coli suşlarında artış dünya çapında problem haline gelmiştir. İlaç seçiminde, kullanılan ilaçların fekal floraaya olan bu etkileri akılda tutulmalıdır. Örneğin; ampisilin ve türevleri, tetrasiklinler ve sefalekssin dışkı florasını etkileyerek, Klebsiella spp., Kandida spp. ve Enterokok spp. kolonizasyonuna yol açabilirler (15).

### **Tedavi prensibi**

İYE’de başarılı bir antimikrobiyal tedavinin prensibi idrarda bakteriyel gelişimin durmuş olmasıdır. İYE tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin etkinlikleri ile serum değerleri korelasyon göstermemektedir (17). Oral kullanımda esas amaç bakteri üremesine karşı inhibitör üriner konsantrasyonunun oluşturulmasıdır. APN tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin ise böbrek parankiminde yoğunlaşması istenir (18). Komplike olmayan alt İYE’nin başarılı tedavisi antibiyotığın plazma ve dokuda değil idrarda ulaştığı inhibitör konsantrasyonu ile paraleldir. Aminoglikozidler ve kinolonlar serum konsantrasyonlarının çok üzerinde idrarda ve böbrekte yoğunlaşan antibiyotiklerdir. Bu sebeple İYE tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin in vitro antibiyogram sonuçlarının her zaman doğru sonucu vermeyebileceği belirtilmektedir. Antibiyotiklerin üropatojenlerde olan direncinin laboratuvar ortamında değerlendirilmesiyle beraber klinik olarak da değerlendirilmesi gerekmektedir.

### **Antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi**

Bu konuda değişik yaklaşımlar mevcuttur. Ancak ilk atakta kullanılacak antibiyotik, sonraki ataklarda duyarlı mikroorganizmaların yok olmasına ve dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonuna neden olabileceği için önemli olmaktadır (15). Genel yaklaşım, anaerob flora üzerine çok az etkisi olan ancak aerob gram negatif basilleri eradike eden antibiyotiklerin komplike olmayan İYE’de uygun olduğudur (14) Antibiyotik tedavisinde amaç, patojenin üriner sistemden eradikasyonudur. Bu bakımdan tedaviye yanıtı kültür sonuçları ile izlemek ve bir yanıt sınıflandırması yapmak gereklidir. Persistan, relaps ve reenfeksiyon tanımlanmalı ve tedavinin sonraki aşamasına yön çizilmelidir.

Yapılan çalışmalar APN tedavisine başlamada üç günden fazla geç kalınmasının, parankim zedelenmesini arttırdığını göstermektedir. İdrar yolu enfeksiyonu tedavisi düzenlenirken; hastanın yaşına ve tedavi uyumuna, toplumdaki antibiyotik duyarlılığı ve olası üropatojenler, çocuğun öyküsü, klinik durumu, daha önce kullandığı antibiyotikler ve ampirik yada etkene özel tedavi prensiplerine dikkat edilmelidir

Hasta 2 aydan büyük, toksik tabloda değilse, komplike olmayan bir İYE düşünülüyorsa, sıvı ve ilaçları ayaktan alabilecek gibi görünüyorsa, ebeveynler takip edilebilecek durumda ise oral antibiyotiklerle ayaktan izlenebilir. Böyle çocuklarda tedaviye, idrar kültürü alındıktan sonra başlanmalı ve seçilen ampirik antibiyotik tedavi geniş spektrumlu olmalıdır (8).

2 ay-2 yaş arası çocuklar; toksik görünümde, dehidrate, oral alımı zor, herhangi bir nedenle immün sistemi baskılanmışsa hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Bununla birlikte 2 ayın altındaki bebeklerde hastanede takip edilmelidir. Hospitalizasyon sonrası, idrar kültürü, gerekirse kan kültürü alınıp, serum kreatinini ölçülmeli ve intravenöz hidrasyonu başlanmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisine parenteral başlanmalı, tedaviye çocuğun kliniği düzeliş, ateşsiz olana kadar devam edilmelidir. Sonrasında antibiyotik duyarlılığına göre tedaviye oral olarak devam edilebilir.



Amerikan pediatri derneği, parenteral antibiyotik tedavisinin 2 ay-2 yaş arası çocuklarda 7-14 gün boyunca devam edilmesini önermektedir (19). Daha büyük çocuklarda tedavi; semptomların düzeldiği, etkenin eradike edildiği 7-14 güne kadar sürmelidir(20).

3 ayın üzerinde üst İYE tedavisinde, oral sefalosporin yada ko-amoksilav ile 7-10 günlük tedavinin yeterli olduğu, oral tedavi verilemediğinde ise sefotaksim yada seftriakson ile 2-4 günlük intravenöz tedavinin ardından oral tedavi ile toplam sürenin 10 güne tamamlanması da öneriler arasındadır. Akut sistit tedavisinde eğer semptomlar ciddi ise kültür alındıktan hemen sonra tedavi başlanmalıdır. Böyle vakalarda 3-5 günlük tedavi yeterli olabilmektedir. Semptomlar hafifse ya da tanıda şüphe varsa kültür sonucu beklenebilir (21). Klasik ilk basamak tedavide kullanılan oral antibiyotikler, amoksisilin, trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX), nitrofurantoin ve sefalosporinlerdir. Ancak herhangi bir üriner anomalisi bulunmayan infant ve daha büyük çocuklarda dahi en sık etken olan E.coli'nin son 20 yılda ampisilin, amoksisilin-klavulanat ve TMP-SMX'e karşı artan direnci dikkate alınmalıdır (22). Renal dokuda yeterli konsantrasyona ulaşamadığı için febril İYE'lerde nitrofurantoin tercih edilmemelidir (23).

2 ayın altında genellikle ilk seçenek olarak önerilen Enterokok'ları kapsamı nedeniyle parenteral ampisilin ve aminoglikozid kombinasyonudur. Hastanın durumuna göre 3. kuşak sefalosporin ile birlikte aminoglikozid kombinasyonu da başka bir seçenek olabilir (24). Genel olarak ampisilin ya da sefalosporin yanında aminoglikozid çoğu üropatojenlere etkilidir. Yüksek riskli hastalar için bile Pseudomonaslara etkili bir sefalosporin ile ampisilin yada genişletilmiş kuşak penisilin (piperasilin tazobaktam gibi) kombinasyonunun kullanılması önerilmektedir. Aminoglikozidlerin ucuz ve oldukça etkin olmaları önemli bir avantaj olmakla birlikte, nefrotoksisite ve ototoksisite açısından dikkatli olunması gereklidir (25).

### **3. kuşak sefalosporinlerin kullanımı**

Üropatojenlerin değişken direnci ve nefrotoksisite nedeniyle tek başına 3. kuşak sefalospo-

rinler başlangıç tedavide yaygın olarak kullanılmaya başlanan alternatif tedavilerdir (26). Seftriakson yarılanma ömrünün uzun olması sebebiyle İYE tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç olabilir ancak yenidoğanlar ve hiperbilirubinemisi olan bebeklerde kullanımından kaçınılmalıdır. Pediatrik İYE'lerde 4. kuşak sefalosporin (sefepim) de etkili olarak kullanılmaktadır (27). APN düşünülen hastalarda diğer bir alternatif yöntem, ambulatuvar parenteral tedavidir. Çocuklarda İYE'de günlük tek doz gentamisin ya da seftriaksonun parenteral kullanımının güvenli, etkin ve ucuz olduğu gösterilmiştir (28). Oral alabilen çocuklarda sefiksimin 14 günlük kullanımının da etkin ve ucuz bir tedavi olabileceği belirtilmektedir (29).

### **Fluorokinolonların kullanımı**

Kinolonlar erişkin grup hastalarda ampirik ve etkeni yönelik olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda kullanımı ise hayvan modellerindeki ilaç ilişkili kıkırdak hasarı nedeniyle tartışmalıdır. Ancak çocuklarda, hayvanlarda olduğu gibi flurokinolon ve artropati ilişkisi bilimsel verilerle tam olarak kanıtlanamamıştır (30). Bu nedenle kinolonlar çocuklarda dirençli mikroorganizmalarla gelişen İYE'lerde tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (23).

### **Tedavi yanıtı**

İdrar uygun antibiyotik ile tedaviye başlandıktan sonra 24-48 saat içinde steril hale gelir. Tedaviden 2 gün sonra idrar kültürü tekrarlanır, bakteriürinin kaybolması tedaviye yanıtın bir göstergesidir. Ateş ve diğer klinik bulgular 2-3 günde düzelir, piyüri 3-4 günde kaybolur. Hasta tedavinin 48. saatinde değerlendirilmeli, iyileşme varsa tedaviye devam edilerek 10-14 güne tamamlanmalı, iyileşme yoksa, bakteriüri devam ediyorsa antibiyograma göre tedavi tekrar düzenlenmelidir. CRP 4-5 günde, ESR 2-3 haftada normale döner, idrar konsantrasyon defekti 2-3 ayda düzelir (31).

### **Kemoprofilaksi**

İYE öyküsü olan her çocuk anatomik bozukluklar açısından tüm değerlendirmeleri tamamlanıncaya kadar antibiyotik profilaksisi almalıdır. Ayrıca 3-6 ayın altındaki tekrarlayan İYE geçiren



infantlar, VUR'u olan çocuklar, kısmi obstruksiyonu olan çocuklar, altta yatan anomalisi olmaksızın tekrarlayan İYE'si olan çocuklara da antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır (32). Antimikrobiyal profilaksinin amacı, idrar sterilizasyonunun devamını sağlamaktır. İdeal olanı, oral alınan ve düşük dozda bile idrarda teröpatik ilaç seviyesine ulaşabilmektedir. Gece yatmadan önce tek dozda alınması önerilir. 6 ay içinde 2, 12 ay içinde 3 kez İYE geçirmiş, normal böbrek fonksiyonuna ve anatomiye sahip çocuklara verilen koruyucu tedavinin, pleseboya göre rekürrens sayısını azalttığı gösterilmekle beraber son zamanlarda bu hastalarda profilaksinin yararı tartışılmaktadır (33).

### ***Aseptomatik bakteriüride tedavi yaklaşımı***

İşeme disfonksiyonu yoksa ve anatomik bir patoloji saptanmamışsa tedavi edilmeleri şart değildir. Bu çocuklarda piyelonefrit riski çok düşüktür. Ancak işeme disfonksiyonu olan çocukların aseptomatik olarak kabul edilmeleri doğru değildir. Bu çocukların tedavi edilmeleri, profilaksi programına alınmaları ve en önemlisi işeme disfonksiyonu açısından eğitilmeleri gerekir.

Oral ve parenteral tedavi ile profilakside kullanılan ilaçlar: Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'de verilmiştir (32,34).

Sonuç olarak antibiyotik kullanımında şu hususlara dikkat edilmelidir;

- Klinik olarak kesin endikasyon olmadığı sürece antibiyotik tedavisi başlanmamalıdır.
- Dar spektrumlu, etkin ve yan etkisi az olan antibiyotikle yapılacak tedavi uygun doz ve sürede olmalıdır.
- Acil tedavi gerekmediği sürece ampirik tedavi yapılmamalıdır.
- İdrar kültürü ve antibiyogram sonuçlarına göre spesifik tedavi düzenlenmelidir.
- Özellikle aseptomatik bakteriüri gerekmedikçe tedavi edilmemelidir.
- Güncelleştirilmiş idrar kültür protokolleri uygulanarak izole edilen etkenlerin direnç yüzdeleri çıkarılmalıdır.

- Hekim nerede çalışıyorsa o hastanenin, o bölgenin ve o ülkenin genel direnç oranlarını göz önüne alarak tedavi planlamalıdır.
- Mikrobiyoloji laboratuvarlarının düzenli olarak klinik bakımdan anlamlı olan üremelerin direnç oranlarını saptaması ve her yerleşim birimine ait olan sürveyans verilerini hekimlere aktarması ve bu sonuçlara göre her hastanenin kendi tedavi protokollerini geliştirmesi gerekmektedir.
- Uyumlu ve güvenilir sonuçlar için laboratuvarların kültür antibiyogram sistemlerinin standardize edilmesi gereklidir.
- Veteriner hekimlikte hayvanlara profilaktik antibiyotik kullanımının kısıtlanması.

Sonuç olarak; idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda kültür antibiyogram sonuçları değerlendirilene kadar sıklıkla ampirik olarak başlanan ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavunat, TMP-SMX ve sefalosporinlere karşı direncin yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle başlangıç tedavisi olarak bu antibiyotikler seçildiğinde antibiyotik duyarlılık testine göre tedavi tekrar gözden geçirilmelidir. Yaygın ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı ile yakından ilişkili hızlı direnç gelişimini önlemek için gelişigüzel antibiyotik kullanımından kaçınılmalı, özellikle 3. kuşak sefalosporinlerin kullanımında daha seçici davranılmalıdır.

**Tablo 1.** İdrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan oral antibiyotikler

İLAÇ	GÜNLÜK DOZ	SIKLIK
Ampisilin	50-100 mg/kg/gün	4 ×1
Amoksisilin	20-40 mg/kg/gün	3 ×1
Amoksisilin-klavulanat	20-40 mg/kg/gün	3 ×1
TMP-SMX	8 mg/kg/gün	2 ×1
Sefaleksim	25-50 mg/kg/gün	4 ×1
Sefaklor	20 mg/kg/gün	3 ×1
Sefiksım	8 mg/kg/gün	1-2×1
Sefadroksil	30 mg/kg/gün	1-2×1
Sefprozil	30 mg/kg/gün	2×1
Lorakarbef	15-30 mg/kg/gün	2×1
Sefuroksim-Aksetil	20-30 mg/kg/gün	2×1
Sefpodoksım	10 mg/kg/gün	2×1
Nalidiksik asit	55 mg/kg/gün	4 ×1
Nitrofurantoin	5-7 mg/kg/gün	4 ×1

**Tablo 2.** Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında profilaksi amacıyla kullanılan bazı antibiyotikler ve dozları (22).

ANTİBİYOTİK	GÜNLÜK DOZ
Nitrofurantoin*	1×2 mg/kg/gün, gece 1×1 (Klebsiella dirençli)
Trimetoprim-sulfometoksazol	1×2 mg/kg/gün, gece 1×1 (Enterobakter dirençli)
Sulfisoxazole	10×20 mg/kg/gün, 2×1
Nalidiksik asit	30 mg/kg/gün, 2×1
Amoksisilin	20 mg/kg/gün, gece 1×1
Sefaleksim	5-10 mg/kg/gün, gece 1×1
Sefadroksil	3-5 mg/kg/gün, gece 1×1
Sefiksım	1-2 mg/kg/gün, gece 1×1

\* Yenidoğan döneminde ilk 6 hafta kullanılmamalıdır.

**Tablo.3** İYE'larında parenteral kullanılan bazı antibiyotikler ve dozları (63).

İLAÇ	GÜNLÜK DOZ	SIKLIK
<b>Aminoglikozidler</b>		
Amikasin	15 mg/kg/gün	2 x 1
Netilmisin	5 mg/kg/gün	2 x 1
Gentamisin	7.5 mg/kg/gün	3 x 1
Tobramisin	7.5 mg/kg/gün	3 x 1
Ampisilin	50 -100 mg/kg/gün	4 x 1
Piperasilin	300 mg/kg/gün	3-4× 1
<b>Sefalosporinler</b>		
Sefazolin	25 -50 mg/kg/gün	3 -4 x 1
Sefotaksim	150 mg/kg/gün	3-4 x 1
Seftriakson	575 mg/kg/gün	1 -2 x 1
Seftazidim	100 -150 mg/kg/gün	2 -3 x 1

## Kaynaklar

1. Cataldi L, Mussap M, Fanos V. Urinary tract infections in infants and children. Congress Report. 3 May 2006.
2. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am* 1997 Sep;11(3):531-49.
3. Sirin A, Emre S, Alpay H, et al. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(5):547-52.
4. Öner A, Bülbül M, Demircin G, Erdoğan Ö. Etiology and outcome in 174 children with chronic renal failure. *Ped Nephrol* 2000;16,8(6):L95,P196.
5. M.Bülbül, K.Bek, Ö.Erdoğan, A. Delibaş, G.Demircin, A. Öner. VUR: Çocuklarda Kronik Böbrek Yetmezliğinin Önemli Bir Nedeni. Antalya :19. Ulusal Nefroloji Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, 2002, Antalya.
6. Newman T, MD, Bernzweig A, Takayama J, Finch S. Urine Testing and Urinary Tract Infections in Febrile Infants Seen in Office Settings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:44-54.
7. Swerkerson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol* 2007 Aug;178(2):647-51
8. Steven L, Chang MD, Linda D, et al. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 2006;53(3):376-400.
9. Long SS, Klein JO. Bacterial infections of urinary tract. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of fetus and newborn infants*, 6th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2006:335-46.
10. Szlyk GR, Williams SB, Majd M, Belman AB, Rushton HG. Incidence of New Renal Parenchymal Inflammatory Changes Following Breakthrough Urinary Tract Infection in Patients With Vesicoureteral Reflux Treated With Antibiotic Prophylaxis: Evaluation by 99mTechnetium Dimercapto-Succinic Acid Renal Scan. *J Urol* 2003 Oct;170(4Pt 2):1566-8
11. Loening-Bauche V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997;2:228-32
12. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed; Topçu AW, Söyletir G ve Doganay M, 2002;1.cilt:182-192.
13. Erdem H, Avcı A ve Pahsa A. Toplum kaynaklı üropatojenik *Escherichia coli* suşlarında antibakteriyel direnç. *Ankem Dergisi* 2004;18(1):40-44.
14. Canbaz S, Peksen Y, Sunter AT, Leblebiçoglu H ve Sunbul M . Antibiotic prescribing and urinary tract infection. *Int J Antimicrobial Agents* 2002;20:407-411.
15. Kocagöz S. Üriner sistem enfeksiyonlarında direnç sorunu, Enfeksiyon Hastalıkları. Ed; Uzun Ö ve Ünal S, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 2001;1. Cilt:373-378
16. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B et al. final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates. *Int J Antimicrobial Agents* 2006; 27:468-475.
17. Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clinic Proceedings*, 2004;79(8):1048-1054.
18. Çolak H. Üst üriner sistem enfeksiyonları, Enfeksiyon Hastalıkları. Ed; Uzun Ö ve Ünal S, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 2001;1.cilt,343-355.
19. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice Parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*,1999;103:843-852 .
20. Gauthier M, Chevalier I, Sterescu A, et al. Treatment of urinary tract infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. *Pediatrics* 2004;114(4):469-76.
21. Baumer JH. Urinary tract infection in children diagnosis, treatment and long-term management : National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence August 2007.
22. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(2):243-59.
23. Jack S.Elder. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman



RM, Jenson HB.(eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18 th ed.Saunders , Phildelphia 2007;1780-90.

24. Chon C, Lai F, Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 2001;48:1441-1459.

25. Stephanie A.Lutter, MD, et al. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159: 924-928.

26. Ashkenazi S, Even-Tov S, Samra Z, et al. Uropathogens of various childhood populations and their antibiotic susceptibility. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(10):742-6.

27. Arrieta AC, Bradley JS. Empiric use of cefepime in the treatment of serious urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(3):350-5.

28. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr* 1992;120(1):22-7.

29. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infection in young febril children. *Pediatrics* 1999; 104:79-86.

30. Goldman JA, Kearns GL. Fluoroquinolone Use in Paediatrics:Focus on Safety and Place in Therapy. WHO, 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines (2011).

31. Bacius V, Verrier-Jones K. Urinary tract infection. In: Cochat P (ed). *European Society for Pediatric Nephrology Handbook*. Medcom, Lyon 2002: 153-57.

32. Bing Dai, Yawei Liu, Jieshuang Jia, Changlin Mei. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2010;95:499-508

33. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary infection in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298(2):179-86.

34. Subcommittee On Urinary Tract Infection, Steering Committee On Quality Improvement And Management. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline forthe Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics* 2011;128;595;

