

Pediyatrik Yaş Grubunda İdrar Yolu İnfeksiyonlarında Gram Negatif Mikroorganizmaların Dağılımı ve Antibiyotik Direnci

Kadriye Kart Yaşar¹, Filiz Pehlivanoglu¹, Gönül Şengöz²

1 Uzman Doktor, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

2 Doçent Doktor, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Adres: Uzm. Dr. Kadriye KART YAŞAR Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Haseki Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adnan Adıvar Cad. Aksaray, 34300, İstanbul, Türkiye

Tel: +90-532-466-3609 / +90-212-529-4400 / 2115 **Fax:** +90-212-589-6229 **E-mail:** gonulsengoz@gmail.com

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, ayaktan ve yatarak izlenen çocuk hastalara ait idrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* için antibiyotik duyarlılıkları irdelenmiştir.

Materyal ve Metod: Hastanemizde 2010 yılı boyunca çocuk hastaların idrar kültüründen izole edilen mikroorganizmalar ve en sık izole edilen iki patojenin antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirildi. Bakteri identifikasyonu, konvansiyonel biyokimyasal yöntemler ve otomatize VİTEK 2 (bio Merieux, Fransa) cihazı ile antibiyotik duyarlılıkları ise disk difüzyon yöntemiyle belirlendi. Sonuçlar, istatistiksel olarak, Ki-Kare testleriyle değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 3337 idrar örneğinden 570 bakteri izole edildi. En sık izole edilen suşlar sırasıyla poliklinik hastalarında *E.coli* (%67), *Klebsiella spp.* (%12) ve *Proteus spp.* (%9) iken, bu sıra yatan hastalarda *E.coli* (%60), *Klebsiella spp.* (%12) ve *Pseudomonas spp.* (%8) şeklindeydi. *E.coli* suşlarında direnç oranları amoksisilin-klavulanat (AMC) için % 20, trimetoprim sulfometaksazol (SXT) için % 50, sefuroksim (CXM), sefotaksim (CTX) ve sefiksim (CFM) için %26, piperasilin-tazobaktam (TZP) için %15 ve netilmisin (NET) için %1 idi. *Klebsiella* suşlarında AMC, CXM, CFM ve NET direnci anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Hiçbir suşta karbapenem direncine rastlanmazken *E.coli* suşlarında %21, *Klebsiella spp.* suşlarında ise %28 oranında "Extended Spectrum Beta Lactamase" (ESBL) üretimi saptanmıştır ($p > 0.05$).

Sonuçlar: Hastanemizde, çocuk hastalarda üriner sistem patojeni olan *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında ampirik tedavide kullanılan beta laktamaz inhibitörlü ajanlar ve sefalosporinlere karşı saptanan direnç oranlarına göre, tedavi başlanan her dört hastadan birinde tedaviye yanıtızsızlık olabilir. Pediyatrik üriner sistem enfeksiyonlarındaki tedavi başarısızlığı, böbrek

yetmezliğiyle sonlanan kronik enfeksiyonlara ilerleyebilir. Her sağlık kuruluşu, kendi üriner patojen dağılımı ve direnç profilini ortaya koymalı, ampirik tedavi protokolünü buna göre gözden geçirmelidir.

Anahtar Kelimeler: üriner sistem enfeksiyonu, idrar, *E.coli*, çocuk, antimikrobiyal duyarlılık.

ABSTRACT:

Distribution of gram negative microorganisms and their antibiotic resistance in urinary tract infections of children

Objective: Distribution of Gram negative microorganisms isolated from urine samples of children who were followed-up in/outpatient clinics together with their antimicrobial susceptibilities were evaluated in this study.

Material and Methods: Antimicrobial susceptibilities of the most frequently isolated Gram negative microorganisms and urinary pathogens (*E.coli* and *K.pneumoniae*) in our hospital during year 2010 were evaluated retrospectively. Bacteria identification was performed by conventional biochemical methods and VITEK 2 (bio Merieux, France), and antimicrobial susceptibilities were investigated by disc diffusion method. Results were evaluated statistically by chi square tests.

Findings: Of all 3337 urine samples, 570 bacteria were isolated. In outpatients, the most frequent isolates were *E.coli* (67%), *Klebsiella spp.* (12%) and *Proteus spp.* (9%), while *E.coli* (60%), *Klebsiella spp.* (12%) and *Pseudomonas spp.* (8%) were most common among inpatients. Resistance rates of *E.coli* for amoxillin-clavulonate (AMC) was 20%, for trimetoprim/sulfamethoxazole (SXT) 50%, for cefuroxime (CXM), cefotaxime (CTX) and cefixim (CFM) 26%, for piperacilin-tazobactam (TZP) 15% and for netilmicin (NET) 1%. Antibiotic resistance rates for AMC, CXM, CTX and NET

were significantly high in *Klebsiella* strains ($p < 0.05$). There was no carbapenem resistance among any isolates. "Extended Spectrum Beta Lactamase" (ESBL) production was detected in 21% of *E.coli* strains, and 28% of *Klebsiella* spp ($p > 0.05$).

Results: *E.coli* and *Klebsiella* spp. are among the most commonly seen urinary pathogens in children referred to our hospital. Due to their resistance to betalactam/betalactamase inhibitors and cephalosporins, therapeutic failure may be seen in one fourth of the patients. Treatment failure of urinary tract infections in children may progress to chronic renal infections leading to renal failure. All health institutions should determine their own distribution of urinary pathogens and their resistance profile and empirical therapy protocol should be reviewed regularly.

Key words: urinary tract infection, urine, *E.coli*, child, antimicrobial sensitivity.

GİRİŞ

İdrar yolu infeksiyonları, çocuklarda solunum sistemi infeksiyonlarından sonra en sık görülen infeksiyon hastalığıdır. Anatomik yatkınlık nedeniyle kız çocuklarında daha sık (%3-5), erkek çocuklarında ise %1-2 oranında görülür (1,2). Çocukluk yaş grubunda bu tür infeksiyonların önemi, ülkemizde kronik pyelonefritlerin, hala kronik böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi olmasındandır (3). Bu nedenle çocukluk çağında idrar yolu infeksiyonlarının erken dönemde tanısı ve uygun antimikrobiyal ajanlarla tedavisi, renal hasarın önlenmesi ve bu tür ciddi komplikasyonların gelişme riskinin azaltılması açısından önemlidir. Pediyatrik yaş grubunda üriner sistem infeksiyonlarının en önemli patojeni, erişkinde olduğu gibi *E.coli*'dir ve bunu *Proteus* ve *Klebsiella* cinsi Gram negatif çomaklar izler (4). Üriner infeksiyonların oral veya parenteral antibiyotiklerle tedavisi, hastanın kliniğine, ayaktan veya yatarak takip edilen hasta oluşuna göre değişir. Özellikle birinci basamakta tedavi ampirik yapılıyor olsa bile, antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı direnç oranlarının artmasına, bu da tedavi başarısızlıklarına yol açmaktadır. Bu nedenle, idrar yolu infeksiyonu düşünülen hastalarda ampirik tedavi öncesi idrar kültürleri

mutlaka alınmalı ve duyarlılık sonuçlarına göre tedavi düzenlenmelidir. Bu çalışmada hastanemizde ayaktan ve yatarak takip ve tedavi edilen çocuklardan gönderilen idrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları irdelenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarı'na Ocak-Aralık 2010 arası bir yıllık dönemde yatarak veya ayaktan takip edilen 0-14 yaş arası çocuk hastalardan, idrar yolu infeksiyonu şüphesiyle gönderilen idrar örneklerinin, kantitatif yöntemine uygun olarak 0.01 ml.'si Mc Conkey agar ve çukulatamsı besiyerine ekilmiştir. Besiyerleri, 35-37°C'de 18-24 saat aerop koşullarda inkübe edildikten sonra 105 CFU/ml ve üzerinde üreme saptanan bakteriler konvansiyonel biyokimyasal yöntemler ve VİTEK 2 (Bio Merieux, Fransa) cihazında identifiye edilmiştir. Üriner sistem infeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklerden amoksisilin-klavulanat (AMC), trimetoprim-sulfometaksazol (SXT), sefuroksim-aksetil (CXM), sefiksime (CFM), sefotaksim (CTX), netilmisin (NET), piperasilin-tazobaktam (TZP) ve imipenem (IPM) için antimikrobiyal duyarlılık testleri "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) önerileri doğrultusunda; Mueller Hinton agarda (Oxoid, UK) Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır (5). ESBL varlığı, seftazidim ve amoksisilin klavulanat diskleri kullanılarak çift disk sinerji metoduyla araştırılmıştır. İstatistiksel yöntem olarak, Ki-kare Pearson ve Fisher's Exact testleri kullanıldı.

SONUÇLAR

2010 yılı içinde yatarak ve ayaktan takip edilen hastalardan idrar yolu infeksiyonu düşünülerek gönderilen 3337 idrar örneğinden 570'inde anlamlı üreme saptanmıştır (%17.1). İdrar kültürü gönderilen çocukların 2838'ini (%85) ve anlamlı üreme saptananların 426'sını (%75) kız çocuklar oluşturmuştur ($p=0,000$). Üreme saptanan idrar kültürlerinin 392'si ayaktan (%68.8), 178'i (%31.2) yatarak takip edilen çocuk hastalara aitti. Gerek yatarak

gerekse ayaktan takip edilen üriner infeksiyonlu çocuk olgularda en sık saptanan patojen *E.coli* olup (%64.7) bunu *Klebsiella spp.* (%11.9) izlemiştir. Kız çocuklarından izole edilen *E.coli* suşlarının oranı (%74), erkek çocuklardan (%38) ileri derecede anlamlı olarak yüksekti ($p=0,000$). Tablo 1, yatarak ve ayaktan izlenen üriner sistem infeksiyonlu çocuklardan izole edilen mikroorganizmaları göstermektedir.

Tablo 1: Yatarak ve ayaktan izlenen üriner sistem infeksiyonlu çocuklarda idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar.

Üreyen mikroorganizmalar	Ayaktan Hasta		Yatan Hasta		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<i>E.coli</i>	262	66.8	107	60.1	369	64.7
<i>Klebsiella spp.</i>	46	11.7	22	12.4	68	11.9
<i>Proteus spp.</i>	37	9.4	7	3.9	44	7.7
<i>Enterococcus spp.</i>	12	3.1	14	7.9	26	4.6
<i>Pseudomonas spp.</i>	17	4.3	15	8.4	32	5.6
<i>Enterobacter spp.</i>	11	2.8	9	5.1	20	3.5
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	0.8	2	1.1	5	0.9
Diger	4	1	2	1.1	6	1.1
Toplam	392	100	178	100	570	100

İdrar kültürlerinden en sık izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella spp.* için antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde (Tablo 2), yatan hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarında CXM, CFM ve CTX direnç oranlarının ($p = 0,000$) ve ESBL üretiminin daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$). *Klebsiella* suşlarında SXT, CFM ve TZP hariç antibiyotik direnç oranları, *E.coli* suşlarından daha yüksek bulunmuş, bu grupta da hastane kökenli suşlarda çoğu antibiyotik direnç oranları toplum kökenli olduğu düşünülen suşlardan daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 3). *Klebsiella* suşlarında ESBL üretimi, hastane ve toplum kökenli suşlarda benzer oranda bulunmuştur ($p > 0.05$).

Tablo 2: Ayaktan ve yatarak takip edilen çocuklardan izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotikler	Ayaktan Hasta		Yatan Hasta	
	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>
Amoksisilin-klavulonol	21	33	19	45
Trimetoprim sulfometoksazol	50	17	50	0
Sefuroksim	21	33	38	59
Sefksim	21	24	40	41
Sefotaksim	21	35	37	45
Netilmisin	1	9	2	5
Piperasilin-tazobaktam	16	20	11	32
İmipenem	0	0	0	0

Tablo 3: Ayaktan ve yatarak takip edilen çocuklardan en sık izole edilen iki patojene karşı (*E.coli* ve *Klebsiella spp.*) antibiyotik direnç oranları ve ESBL üretiminin karşılaştırılması [n (%)].

Antibiyotikler	Ayaktan n: 308		Yatan n: 107		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Amoksisilin-klavulonol	69	(22)	30	(28)	0,239
Trimetoprim sulfometoksazol	139	(45)	54	(51)	0,340
Sefuroksim	71	(23)	54	(51)	0,000**
Sefksim	65	(21)	52	(49)	0,000**
Sefotaksim	71	(23)	50	(47)	0,000**
Netilmisin	7	(2)	3	(3)	0,722
Piperasilin-tazobaktam	52	(17)	19	(18)	0,836
İmipenem	0	(0)	0	(0)	-
ESBL üretimi	61	(20)	35	(33)	0,006**

* İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4: *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının antibiyotik direnç oranları ve ESBL üretiminin karşılaştırılması [n (%)].

Antibiyotikler	<i>E.coli</i> n: 369	<i>Klebsiella spp.</i> n: 68	p
Amoksisilin-klavulonol	74 (% 20)	25 (% 37)	0,002**
Trimetoprim sulfometoksazol	184 (% 50)	9 (% 13)	0,000**
Sefuroksim	97 (% 26)	28 (% 41)	0,013*
Sefksim	97 (% 26)	20 (% 29)	0,593
Sefotaksim	95 (% 26)	26 (% 38)	0,034*
Netilmisin	5 (% 1)	5 (% 7)	0,011*
Piperasilin-tazobaktam	55 (% 15)	16 (% 24)	0,076
İmipenem	0	0	-
ESBL üretimi	77 (% 21)	19 (% 28)	0,195

* İstatistiksel olarak anlamlı

TARTIŞMA

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde uygunsuz ve aşırı antibiyotik kullanımı, global bir problem olan antimikrobiyal direncin en önemli sebebidir. Direnç artışı; tedavi seçeneklerini daralttığı gibi, tedavi başarısızlıklarına bağlı olarak kronikleşmiş ve ciddi hasar bırakan yeni problemlerin ortaya çıkışı ve karbapenem grubu geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasıyla, ülke ekonomisi için de önemli bir yük oluşturmaktadır (6). Kız çocuklarda idrar yolu infeksiyonları erkek çocuklara göre daha sık gözlenir (4, 7, 8). Çalışmamızda idrar kültürü gönderilen (%85) ve anlamlı üreme saptanan (%75) olguların çoğunluğunu kız çocuklar oluşturmuştur. Ayrıca kız çocuklarından izole edilen *E.coli* suşlarının oranı (%74), benzer çalışmalara paralel olarak erkek çocuklara (%38) kıyasla çok daha yüksekti ($p < 0.05$) (8). Çalışmamızda izole edilen etkenlerin izolasyon sıklığına bakıldığında, yatarak takip edilen olgularda *E.coli* (% 60.1), *Klebsiella spp.* (% 12.4), *Pseudomonas spp.* (% 8.4); ayaktan takip edilen olgularda *E.coli* (% 66.8), *Klebsiella spp.* (% 11.7) ve *Proteus spp.* (% 9.4) ilk üç sırada yer almıştır. *E.coli* ve *Klebsiella* cinsi bakteriler, hem toplum hem de hastane kaynaklı üriner infeksiyonların genellikle en sık saptanan patojenleridir. *Proteus* cinsi bakteriler ise çoğu çalışmada çocuklarda gözlenen toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında ikinci sıklıkta izole edilirler (1, 8). Çalışmamızda *Proteus* cinsi bakteriler, toplum kökenli olduğu düşünülen poliklinik hastalarında hastanede yatanlara kıyasla daha sık izole edilmiştir. Klinik kaynaklı patojenler arasında, daha çok hastane kaynaklı infeksiyonlardan sorumlu olan *Pseudomonas* ve *Enterobacter* cinsi bakteriler ön plana çıkmıştır. Yine önemli bir hastane infeksiyonu etkeni olan enterokoklar, hastane kaynaklı idrar örneklerinde

%7.9, toplum kökenli örneklerde ise % 3.1 oranında saptanmıştır. Çocukluk döneminde üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde, ampirik olarak ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanat, ve ko-trimoksazol gibi oral ajanlar tercih edilmektedir. Ancak yapılmış çalışmalarda, ampisilin, ko-trimoksazol hatta beta-laktamaz inhibitörlü ajanlara bile yüksek oranda dirençten bahsedildiğinden bu ajanlarla yapılacak uygulamalarda tedavi başarısızlığına rastlanabilecektir (8-11). Çalışmamızda toplum kökenli *E.coli* izolatlarında AMC, CXM ve CFM direnç oranları sırasıyla %20.8, %21.2 ve %20.7'dir. Hastane kökenli suşlarda AMC için benzer direnç oranı söz konusuysen CXM ve CFM direnç oranları yaklaşık iki kat yüksek saptanmıştır. *Klebsiella* suşları, bu ajanlara *E.coli* suşlarından daha dirençli bulunmuştur ve bu grupta AMC, CXM, CTX ve NET direnç oranları hastane kökenli suşlarda daha yüksektir ($p < 0.05$). Ülkemizden yapılmış benzer çalışmalarda *E.coli* suşlarındaki CXM direnci çalışmamızdan daha düşük olsa da, *Klebsiella* suşlarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (8, 10). Aral ve ark.nın (12) çalışmasında, 0-5 yaş arası çocuklardan izole edilen *E.coli* suşlarında AMC için direnç oranları oldukça yüksek olarak, %50 ve üzerinde saptanmıştır. Çetin ve ark.nın (13) çalışmasında *E.coli* suşlarında saptanan CXM direnci (%21.9) çalışmamıza yakın değerlerdedir. Bu durum, *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının etken olabileceği düşünülen olgularda eskiden ampirik olarak başlanabilen AMC, CXM ve CFM tedavilerinin artık, mutlaka kültür antibiyogram sonuçlarına göre değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Salduz ve ark.nın (8) çalışmasında *E.coli* suşlarında saptanan SXT direnci (%52.7) ile Gündüz ve ark.nın (10) çalışmasındaki SXT direnci (%48.8), çalışmamıza yakın değerlerdedir. Sucu ve ark.nın (14) çalışmasında yıllar içinde üriner sistem infeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklere direncin giderek arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada, SXT'nin yüksek direnç oranları nedeniyle artık ampirik kullanıma uygun olmayan bir ilaç olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda da *E.coli* suşlarında SXT için direnç oranlarının poliklinik ve yatan hasta grubunda benzer olması, bu ajanın tedavide tercih edilmemesi nedeniyle farklılık göstermemiş olabilir. Çocuklarda üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan 3. kuşak

sefalosporinlerdeki direnç oranlarına bakıldığında, Çetin ve ark.'nın (13) çalışmasında CRO ve CFM direnci *E.coli* izolatlarında sırasıyla %9.6 ve % 4.1, *klebsiella* suşlarında ise % 25.7 ve %14.2 olarak saptanmıştır. Bu direnç oranlarının her iki patojen arasında farklı bulunması çalışmamıza benzerdir. Ancak, direnç oranlarımız bu çalışmadan daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, hastanemizde üriner sistem infeksiyonlu çocuklarda oral ve parenteral kullanıma izin veren bu ajanların ampirik olarak sık kullanımıyla ilişkili olabilir. Ülkemizden yapılmış pek çok çalışmada, aminoglikozidler, üriner patojen olarak izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşları için, duyarlılıkları her zaman en yüksek bulunan ajanlardandır (1, 7-10). Aminoglikozidler, özellikle pyelonefrit gibi febril seyirli üriner infeksiyonların kısa süreli parenteral tedavisiyle dirençli hastane infeksiyonlarının kombinasyon tedavisinde tercih edilirler (15). Çalışmamızda, hastane kökenli *E.coli* suşlarında belirgin olarak ESBL yüksek saptanırken, *Klebsiella spp.* izolatlarında her iki grup hasta arasında farklılık gözlenmemiştir. Ancak yatan hastalardan izole edilen suşlarda ESBL, ayaktan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Salduz ve ark. (8), komplike olmayan üriner infeksiyonlu çocuklardan izole ettikleri 167 *E.coli*'de %5.9 oranında ESBL saptamışlardır. Çalışmamızdaki yüksek ESBL üretimi, lokal direnç özellikleri ve hastanemizde saptadığımız yüksek ESBL oranlarıyla ilişkili olabilir (16).

Sonuç olarak; pediyatrik yaş grubunda üriner sistem infeksiyonları, ülkemizdeki yüksek antibiyotik direnç oranları varlığı yanında tedavi edilememiş ve sekel bırakan üriner infeksiyonların kronik renal yetmezliğinin hala primer sebebi olması nedeniyle büyük önem taşır. Ampirik tedavide kullanılan betalaktamaz inhibitörlü ajanlar ve 2. ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı saptanan direnç oranları nedeniyle klinisyen, tedavi ettiği her dört hastadan birinde başarısız olabileceğini bilmeli ve bu yüzden idrar kültür sonuçlarına uygun şekilde tedavi değişikliğine yönelmelidir. Her sağlık kuruluşunun kendi üriner patojen dağılımı ve direnç profilini ortaya koyması, ampirik tedavi protokolünü buna göre gözden geçirmesi şarttır.

KAYNAKLAR

1. Şahin İ, Öksüz Ş, Kaya D, Şencan İ, Gülcan A. Çocuk yaş grubunda servis ve poliklinik kökenli üropatojen Gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2004; 18(2): 101-4.
2. Dönmez O. Çocuklarda idrar yolu infeksiyonları. *Güncel Pediatri* 2003; 1:50-8.
3. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayır A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 549-52.
4. Blondeau JM. Current issues in the management of urinary tract infections. Extended-release ciprofloxacin as a novel treatment option. *Drugs* 2004; 64(6): 611-28.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 17th informational supplement. CLSI M100-S18. p.98-101. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
6. Uyanık H, Hancı H, Yazgı H: Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği, *ANKEM* 2009; 23(4): 172-6.
7. Aydemir C, Aydemir H, Polat R, Pişkin İE, Kolsal E, Eldeş N, Pişkin N. Pediatrik yaş grubunda üriner sistem infeksiyonlarına sebep olan üropatojenlerin dağılımının ve antimikrobiyal dirençlerinin değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2008; 21(3): 118-21.
8. Yüksel Salduz Zİ, Yiğit Ö. İdrar yolu infeksiyonlu çocuklardan izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. *J Pediatr Infect* 2010; 4: 138-42.
9. Yen CW, Chen DH. Urinary tract infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32: 199-205.
10. Gündüz T, Tosun S, Demirel MM, Ertan P. Çocuklarda idrar yolu infeksiyonlarında antibiyotik direnci. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2008; 1(2): 87-90.
11. Sharifian M, Karimi A, Tabatabaei SR, Anvaripour N. Microbial Sensitivity Pattern in Urinary Tract Infections in Children: A Single Center Experience of 1,177 Urine Cultures *Jpn J Infect Dis* 2006; 59: 380-2.
12. Aral M, Çıragil P, Ekerbiçer HÇ, Gül M, Çelik M. 0-5 yaş arası çocuklarda üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen bakteriler ve izole edilen Gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 229-32.
13. Çetin H, Öktem F, Örmeci AR, Yorgancıgil B, Yaylı G. Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonlarında *Escherichia coli* Ve Antibiyotik Direnci. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 13: 12-6.
14. Sucu N, Aktoz-Boz G, Bayraktar Ö, Çaylan R, Aydın K, Köksal İ. Üropatojen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içerisindeki değişimi. *Klinik Dergisi* 2004;17: 128-31.
15. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17(4): CD003772.
16. Kart Yaşar K, Pehlivanoğlu F, Şengöz G. Alternatif Tedavi Seçeneği Olarak Fosfomisinin Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen GSBL Pozitif *Escherichia coli* Suşlarına Etkinliği. *ANKEM Derg* 2011; 25(1): 12-6.

