

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK YAŞ GRUBUNDA
GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE GENİŞLEMİŞ
SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETİMİNE
KATKIDA BULUNAN RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ebubekir AKYÜZ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2019

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK YAŞ GRUBUNDA
GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE GENİŞLEMİŞ
SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETİMİNE
KATKIDA BULUNAN RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Ebubekir AKYÜZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Banu ÇELİKEL ACAR

KIRIKKALE

2019

TEŞEKKÜR

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yakın ilgi ve destekleriyle hekimlik tecrübelerini esirgemeyen, bizlere karşı her zaman hoşgörü ve sabırla yaklaşan, tezimin planlanması, yürütülmesi ve tamamlanmasında bana yol gösteren saygıdeğer hocam Prof.Dr.Banu ÇELİKEL ACAR'a,

Eğitimim boyunca her konuda koşulsuz yardım eden, sevgisini ve desteğini hiçbir zaman bizlerden esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Prof.Dr.Didem ALİFENDİOĞLU'na,

Bilgi ve tecrübeleriyle bizlere yol gösteren, mesleğinin inceliklerini sabır ve titizlikle öğreten, çok saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Selda Fatma BÜLBÜL, Prof.Dr.Hacer Fulya GÜLERMAN, Prof.Dr.Meryem ALBAYRAK, Doç.Dr.Dilek AZKUR, Yrd.Doç.Dr.Cihat ŞANLI, Yrd.Doç.Dr.Ayşegül Alpcan ve Yrd.Doç.Dr.Serkan TURSUN'a,

Tez çalışmam süresince büyük destek aldığım, bilgi ve tecrübelerini aktarmayı esirgemeyen Doc. Dr. Birgül Kaçmaz başta olmak üzere tüm Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri ve laboratuvar çalışanlarına,

Pek çok anıyı kendileriyle paylaştığım, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan onur duyduğum, dört yıllık bu zor süreci benimle birlikte omuzlayan; birbirinden güzel dostluklar kurduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Yoğun çalışma temposunda olmamıza rağmen bedenen yanımda olmadığı zamanlarda bile yüreğindeki sevgiyle hep yanıbaşımdaya olduğunu hissettiğim, yaşama sevincimi her daim ayakta tutan, varlığı ile huzur bulgudum sevgili eşim Merve'ye ve biricik kızımız Meva'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgilerimi ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

ÖZET

Akyüz Ebubekir, Pediatrik Yaş Grubunda Gram Negatif Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) Üretimine Katkıda Bulunan Risk Faktörlerinin Araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2019.

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra en sık karşılaşılan enfeksiyonlardır. Erken tedaviye başlamak komplikasyonların gelişmesini önlediği için oldukça önemlidir. Ancak son yıllarda çocuklarda gram negatif bakterilerde giderek artan GSBL üretimi nedeniyle tedavide güçlüklerle karşılaşılmaktadır. Çalışmamızda GSBL pozitif İYE gelişimine yol açan risk faktörlerini ortaya koymak ve tedavi planlamasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Çocuklarda GSBL pozitif İYE gelişimine yol açan risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla, GSBL üreten ve üretmeyen bakterilerin izole edildiği olgular demografik, klinik ve laboratuvar verileri açısından karşılaştırıldı. Kasım 2017 – Ağustos 2018 tarihleri arasında, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.'ında başta Çocuk Nefroloji polikliniği olmak üzere polikliniklerde ya da yataklı servislerde GSBL (+) İYE tanısı alan 102 hasta vaka grubunu oluşturmuştur. GSBL (-) İYE tanısı alan 102 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur.

GSBL pozitifliği genel olarak erkeklerde daha fazla görülmüştür, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,548$). Hem GSBL pozitif grupta hem de GSBL negatif grupta 60-143 ay arası hastalar diğer yaş gruplarındaki hastalardan daha fazlaydı ve bütün yaş gruplarında olduğu gibi bu yaş grubunda da kızların sayısı daha fazlaydı. Dizüri GSBL negatif grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur ($p=0,002$). Diğer semtomlar gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grupta da E. coli daha fazla üremiştir. GSBL negatif grupta hastalarda Klebsiella pneumoniae üremesi, GSBL pozitif gruptakilere göre daha fazla bulunmuştur, ancak aradaki fark istatistiksel olarak

anlamli saptanmamıştır. GSBL pozitif mikroorganizmaların in vitro antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde; GSBL üreten mikroorganizmalar beklenildiği üzere sefalosporin grubu antibiyotiklere yüksek oranda dirençli saptanmıştır. Çalışmamızda hem GSBL pozitif hem GSBL negatif grupta karbapenemlere, amikasine, kolistine direnç saptanmamıştır. GSBL pozitif grupta üreyen mikroorganizmalarda ampisiline, amoksisilin-kalvulonata, sefalosporinlere, siprofloksasine, TMP-SMX'ye direnç daha fazladır.

Sefalosporinler her iki grupta da en çok tercih edilen antibiyotik grubuydu. Antibiyogram sonuçlarına göre GSBL pozitif grupta yüksek sefalosporin direnci nedeniyle ampririk antibiyotik seçimi için sefalosporin grubu antibiyotikler uygun değildi.

GSBL pozitif grupta GSBL negatif gruba göre üriner ultrasonografide daha fazla anormal bulgu, VCUG'de daha fazla veziköüretal reflü, DMSA'da daha fazla renal skar saptanmıştır. Ancak gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,123$, $p=0,231$, $p=0,100$).

GSBL pozitif İYE geçirmek için olası risk faktörleri olarak düşündüğümüz özellikler değerlendirildiğinde; altta yatan renal patoloji olması, eşlik eden hastalık olması, son 6 ayda hastaneye yatış öyküsü, son 6 ayda geçirilmiş İYE, son 6 ayda seftriakson kullanımı, son 6 ayda idrar sondası kullanımı, profilaktik antibiyotik kullanımı GSBL pozitif grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ancak bu olası risk faktörlerine ikili lojistik regresyon analizi yapıldığında ise eşlik eden hastalığı sahip olma ve profilaktik antibiyotik kullanımının bağımsız risk faktörü oldukları belirlenmiştir.

Anahtar kelimler: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, idrar yolu enfeksiyonu, çocuk, klinik özellikler, risk faktörleri, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Akyuz Ebubekir, Investigation of risk factors contributing to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production in gram-negative bacteria in pediatric age group, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2019.

Urinary tract infection (UTI) is the second most common pediatric infection following upper respiratory tract infection. Early treatment is very important as it prevents the development of complications. However, in recent years, treatment has been challenged due to the increasing ESBL production of gram negative bacteria in children. In our study, we aimed to reveal the risk factors leading to ESBL producing UTI and to contribute to treatment planning.

In order to find the risk factors leading to ESBL producing UTI in children, the patients with ESBL producing UTI and non-producing UTI were compared in terms of demographic, clinical and laboratory data. Between November 2017 and August 2018, 102 patients with ESBL producing UTI who had outpatient care (mainly Pediatric Nephrology) or inpatient care in Department of Pediatrics of Kırıkkale University Faculty of Medicine were included in the case group. The control group consisted of 102 patients with non-ESBL producing UTI.

ESBL producing UTI was more common in men, but the difference between genders was not statistically significant ($p=0.548$). Patients between 60-143 months were more than other age groups in both ESBL producing group and non-ESBL producing group. Girls were more frequent in all age groups. Dysuria was significantly higher in non-ESBL producing group ($p=0.002$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of other symptoms ($p>0.05$). In both groups, escherichia coli was more frequently isolated. Isolation of Klebsiella pneumoniae was higher in non-ESBL producing group than in ESBL producing group but there is no statistically significant difference between groups. In vitro antibiotic resistance of ESBL producing microorganisms is investigated and ESBL producing microorganisms were found to be highly

resistant to cephalosporin group antibiotics, as expected. In our study, there was no resistance to carbapenems, amikacin and colistin in both ESBL producing group and non-ESBL producing group. In ESBL producing group, the resistance to ampicillin, amoxicillin clavulanate, cephalosporins, ciprofloxacin and trimethoprim/sulfamethoxazole is higher than in non-ESBL producing group.

Cephalosporins were the most preferred antibiotics in both groups. According to the antibiogram results, cephalosporins were not suitable for empirical antibiotic selection due to high cephalosporin resistance in ESBL producing group.

There are more abnormal findings in urinary ultrasonography, more vesicouretral reflux in voiding cystourethrogram, more renal scar in ^{99m}Tc-technetium-dimercapto-succinic acid scan in ESBL producing group than in non-ESBL producing UTI.

The possible risk factors for ESBL producing UTI were evaluated and underlying renal pathology, concomitant diseases, history of hospitalization in the last 6 months, UTI in the last 6 months, ceftriaxone use in the last 6 months, urinary catheter use in the last 6 months, prophylactic antibiotic use are significantly higher in ESBL producing UTI than non-ESBL producing UTI. When binary logistic regression analysis was performed on these possible risk factors, it was determined that having concomitant disease and prophylactic antibiotic use were independent risk factors.

Keywords: Extended spectrum beta lactamase, urinary tract infection, child, clinical features, risk factors, antibiotic resistance

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI	
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. İYE’de Sınıflama.....	4
2.1.3. İYE’de PatogeneZ.....	7
2.1.4. İYE’de Risk Faktörleri.....	10
2.1.4.1. Yaş.....	11
2.1.4.2. Cinsiyet.....	11
2.1.4.3. Irk/etnik köken.....	11
2.1.4.4. Sünnet.....	11
2.1.4.5. Üriner Obstrüksiyon.....	11
2.1.4.6. Kabızlık.....	12
2.1.4.7. İmmünolojik Faktörler.....	12
2.1.4.8. Kan grubu.....	12
2.1.4.9. İşeme Disfonksiyonu.....	13
2.1.6.10. Nörojenik mesane.....	13

2.1.6.11. Vezikoüretal Reflü.....	13
2.1.5. İYE’de Klinik Bulgular.....	16
2.1.6. İYE’de Tanı.....	18
2.1.7. İYE’de Tedavi.....	28
2.1.8. İYE’de Prognoz.....	35
2.2. İYE ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar.....	36
2.2.1. Beta Laktamazlar.....	36
2.2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar.....	37
2.2.3. GSBL’de Epidemiyoloji.....	39
2.2.4. İlk Kez Türkiye’den Bildirilen GSBL’ler.....	40
2.2.5. GSBL Taşıyıcılığı.....	41
2.2.6. GSBL İçin Belirlenen Risk Faktörleri.....	41
2.2.7. GSBL’nin Saptanması.....	43
2.2.8. GSBL’de Kontrol Önlemleri ve Tedavi.....	44
3. MATERYAL VE METOD.....	49
3.1. Laboratuvar Tetkikleri.....	50
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	51
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇLAR.....	80
7. KAYNAKLAR.....	84

KISALTMALAR

GSBL	Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
CLSI	Clinical and Laboratory Standarts Institute
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAM	Amoksisilin-klavulanat
SAM	Ampisilin-sulbaktam
İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
ÜSE	Üriner Sistem Enfeksiyonu
TLR	Toll-like Reseptör
VUR	Vezikoüretal Reflü
VCUG	Voiding Sistoüretrogram
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
USG	Ultrasonografi
CFU	Colony-Forming Units
CRP	C-reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
LE	Lökosit Esteraz
SPA	Suprapubik Aspirasyon
TAK	Temiz Aralıklı Kateter
TMP-SMX	Trimetoprim Sulfametoksazol
THP	Tomm-Horsfall Protein
ASB	Asemptomatik Bakteriüri
ssp	subspecies
HN	Hidronefroz
HUN	Hidroüreteronefro
Tc	Teknisyum

MAG3	Merkaptoasetiltriglisin
DMSA	Dimerkaptosüksinik asit
DTPA	Dietilentriaminpenta-asetik asit
PUV	Posterior Üretral Valv
UP	Üreteropelvik
UPB	Üreteropelvik Bileşke
UV	Üreterovezikal
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
WHO	World Health Organization
GÜS	Genitoüriner Sistem
TEST	Tigesiklin Değerlendirme ve Sürveyans Çalışması
TEM	Beta laktamaz
SHV	Beta laktamaz
PER	Beta laktamaz
OXA	Beta laktamaz
CTX-M	Beta laktamaz
AmpC	Beta laktamaz
VEB	Beta laktamaz
CME	Beta laktamaz
TLA	Beta laktamaz
SFO	Beta laktamaz
GES	Beta laktamaz

ŞEKİLLER

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa No:</u>
2.1 İYE sınıflandırması.....	5
2.2 Piyelonefritik skar patogenezi.....	9
2.3 Vezikoüretal reflünün derecelendirilmesi.....	14
4.1 GSBL pozitif ve negatif İYE'lerde idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar.....	65
4.2 GSBL pozitif ve negatif İYE etkenlerinde çeşitli antimikrobiyal ilaçlara belirlenen dirençler.....	67

TABLULAR

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
<u>No:</u>		
2.1	Üriner sistemde enfeksiyon yapan mikroorganizmalar.....	6
2.2	İYE'ye yatkınlık oluşturan konak risk faktörleri.....	10
2.3	İYE olan çocuklarda klinik bulgular.....	17
2.4	İdrar Tetkikinin Parametrelerinin Sensitivite ve Spesifitesi.....	22
2.5	Üriner sistem enfeksiyonu lokalizasyon testleri.....	23
2.6	İYE'nin lokalizasyonunu belirlemede laboratuvar bulguları.....	23
2.7	İdrarın elde edilış yöntemine göre anlamlı bakteriüri kriterleri.....	24
2.8	Parenteral yoldan kullanılabilircek antibiyotikler.....	31
2.9	İYE'de amprik antimikrobiyal tedavi.....	33
2.10	İYE profilaksisinde en sık kullanılan antibiyotikler ve dozları.....	34
2.11	GSBL üreten patojenlerde tedavi önerileri.....	45
4.1	Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet ve GSBL pozitiflik durumuna göre dağılımı.....	53
4.2	GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların başvuru belirtilerine göre dağılımı.....	54
4.3	GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların başvuru sırasındaki klinik durumuna göre dağılımı.....	55
4.4	GSBL pozitifliğine göre son 6 ayda İYE öyküsü.....	56
4.5	GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alanlarda son 6 ayda kullanılan antibiyotiklere göre dağılımı.....	57
4.6	Profilaktik antibiyotik kullanan hastalarda GSBL pozitif veya negatif İYE gelişimi.....	58

4.7	Tam idrar analizinde piyüri ya da nitrit pozitifliği varlığının GSBL Pozitif ve GSBL negatif İYE üzerine etkisi.....	59
4.8	Kanda lökosit sayısının ve CRP düzeyinin GSBL pozitif ve GSBL negatif İYE üzerine etkisi.....	60
4.9	GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların altta yatan hastalıklara göre dağılımı.....	61
4.10	Hastaların USG bulgularının dağılımı.....	62
4.11	Hastaların VCUG bulgularına göre dağılımı.....	63
4.12	Hastaların DMSA sonuçlarına göre renal skar varlığı.....	63
4.13	GSBL pozitif ve negatif İYE'lerde üreyen bakteriler.....	64
4.14	Bakterilerin GSBL pozitif ve negatif olmalarına göre antibiyogramlarında çalışılan antibiyotikler ve direnç durumları.....	66
4.15	GSBL pozitif ve GSBL negatif İYE tanısı alan hastaların tedavisinde uygulanan antibiyotikler.....	68
4.16	GSBL pozitif İYE'ler için olası risk faktörleri.....	70

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocukluk yaş grubunda üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülen enfeksiyonlardır. Polikliniğe başvuran çocukların %0.7'sini ve acil servise başvuran hastaların %5-14'nü İYE oluşturur. En sık süt çocuğu ve ergenlik dönemlerinde görülür (1,2). Hastaların yaklaşık üçte birinde enfeksiyondan sonraki iki yıl içinde ikincil enfeksiyon gelişebilir (3).

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren kız hastalarda %59'a varan oranda veziköüretal reflüye (VUR) rastlanabilir (4). Tekrarlayan İYE'ye bağlı gelişebilecek parankimal böbrek hasarı, ileride böbrek işlev bozukluklarına ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklara neden olabilir (6). Ülkemizde de çocukluk çağında hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğinin en sık sebebi veziköüretal reflü zemininde gelişen piyelonefritlerdir. Bu nedenle risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygun tedavi seçimi akut morbidite ve kronik süreçteki komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Özellikle son yıllarda antibiyotiklere karşı direnç artışı tüm dünyayı tehdit etmektedir. Pediatrik yaş grubunda da yan etkisinin azlığı ve bakterisid etkileri nedeniyle en sık kullanılan antibiyotiklerden birisi beta laktam antibiyotiklerdir. Ancak bu antibiyotiklere karşı beta laktamaz enzimi üreterek inaktif hale getiren çok sayıda bakteri türü tanımlanmıştır. Bunlar arasında öncelikle "Enterobacteriaceae" ailesinin üyeleri olmak üzere birçok bakteri türü vardır.

"Enterobacteraceae" ailesinin üyeleri olan *Escherichia coli* (E. coli) ve *Klebsiella pneumoniae* (K. pneumoniae) geçmişte beta laktam antibiyotiklere hassas iken, ilk olarak 1983'de Avrupa'da, 1992'de Türkiye'de genişlemiş spektrumlu B-laktamaz (GSBL) üreten E. coli ve *Klebsiella pneumoniae* suşları rapor edilmiştir (5, 7). Gram negatif bakterilerin beta laktam antibiyotiklere direncinde rol oynayan en önemli mekanizma "B-Laktamaz" üretimidir. GSBL üreten bu mikroorganizmalar sıklıkla pek çok antimikrobiyal ajana direnç gösterirler.

GSBL üreten mikroorganizmalara bağı cıddi enfeksiyonların tedavisinin güç ve mortalite riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (8,9). Son iki dekat boyunca tüm dünyada beta laktam halkası içeren antibiyotik ve geniş spektrumlu sefalosporin kullanımı oldukça artmıştır. Bu da GSBL üreten mikroorganizmaların en sık olarak da E. coli ve K. pneumonia'nın ortaya çıkışını kolaylaştırmıştır (10).

Günümüzde 350'nin üzerinde beta laktamaz enzimi tanımlanmıştır (11). Bunların yaklaşık 150'si genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL, extended spectrum beta lactamase) plazmidlerle bakteriler arasında transfer edilebilmektedir (12,13). GSBL'ler gram negatif basillerde, geniş spektrumlu sefalosporinlere ve aztreonama karşı dirençten sorumlu olan enzimlerdir (14).

Çalışmamızda; gram negatif bakterilerde GSBL üretimine katkıda bulunan risk faktörlerini ortaya koymak amaçlanmıştır. GSBL üreten ve üretmeyen gram negatif bakterilerin izole edildiği olgular karşılaştırılarak, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, profilaktik antibiyotik kullanımı, hastanede/yoğun bakımda yatış öyküsü, mekanik ventilatör gereksinimi, idrar sondası/cerrahi kateter öyküsü, eşlik eden hastalık, immunsupresif ilaç kullanımı, periton diyaliz kateter öyküsü, işeme disfonksiyonu, vezikoüretal reflü, renal skar gibi GSBL üretimine katkıda bulunan risk faktörleri araştırıldı. Böylece çocukluk yaş grubunda GSBL üretiminin en aza indirilmesi ve etkili antibiyotik kullanımını sağlamaya yönelik verilere ulaşılmaya çalışıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI

2.1.1. Epidemiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonu üriner sistemin bakteri, virus veya mantar ile enfekte olması sonucunda ortaya çıkan ve çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık karşılaşılan enfeksiyonlardır (16). İYE, çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Çocuklardaki İYE sıklığı yaş ve cinse göre farklılık göstermektedir. Küçük çocuklarda bakteriyel floradaki değişiklikler, üriner sistem anomalileri, immün sistemin immatür olması gibi nedenlerden dolayı İYE daha sık görülmektedir (15). En sık infant döneminde görülürken, ikinci sık görülen dönem tuvalet alışkanlığının kazanıldığı dönem ve bunu izleyerek adolesan dönemde sıklık yeniden artmaktadır (19,20).

Yaş dağılımına bakıldığında İYE geçiren çocukların %64'ünün 5 yaş ve altında, bunların da yarısının 2 yaş ve altında olduğu belirlenmiştir. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmele birlikte bu dönemde prevalansı yaklaşık 1.4/100.000'dir. Bu dönemdeki İYE'lerin %80'i erkek çocuklarda görülürken, %20'si kızlarda görülmektedir (22,23). 6 aydan küçük erkek çocuklarda görülme sıklığının sünnet olmamışlarda sünnetlilere oranla 10 kat daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (26,27).

Yaşamın ilk yılında İYE insidansı kızlarda %0.7, erkeklerde %2.7'dir .Diğer tüm yaş gruplarında İYE kızlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. 1-5 yaşları arasında yıllık insidans kızlarda %0.9-1.4, erkeklerde %0.1-0.2 iken; 6-16 yaşları arasında yine benzer şekilde yıllık insidans kızlarda %0.7-2.3, erkeklerde %0.04-0.2'dir (37,38).

Yenidoğan (YD) döneminde matür bebeğe göre prematür bebeklerde İYE görülme şansı daha yüksektir (%2-3) ve çoğu asemptomatiktir. Matür YD'da İYE prevalansı %1 iken, prematür YD'da %2-3'tür. Bu yaş döneminde YD

erkek bebeklerde %2,7-3 görülürken, kız bebeklerde İYE görülme riski %0-0,3'tür (24). Bir yaşından küçük çocuklarda kızlarda %6.5, erkeklerde %3.3 görülür (45). Altı yaşından küçük kızlarda %7 ve erkeklerde %2 sıklıkta görülür (1,2). Puberte öncesi kızlarda %3-5, erkeklerde %1-2 oranında görülür (36,37).

Ateşli küçük çocuklarda İYE siktir, insidansı bazı çalışmalarda %3-5 olarak bildirilirken, bir retrospektif çalışmada %13.6'ya varan oranda bulunmuştur (29,30). Üç yaşından büyük kız çocuklarında ateş olmadan İYE daha sık görülebilmektedir (1). Çocuklarda İYE rekürrensi %30-40 olarak tahmin edilmekte ve rekürrenslerin başlıca ilk enfeksiyon sonrası ilk 12 ay içinde olduğu belirtilmektedir (33,34). İlk enfeksiyondan sonraki ilk bir yıl içinde erkeklerin %20-30, kızların %40-60'ında İYE tekrarlama riski bulunmaktadır ve altı aylıktan büyük kız çocuklarında tekrarlayan İYE daha sık görülmektedir (35).

2.1.2. İYE'de Sınıflama

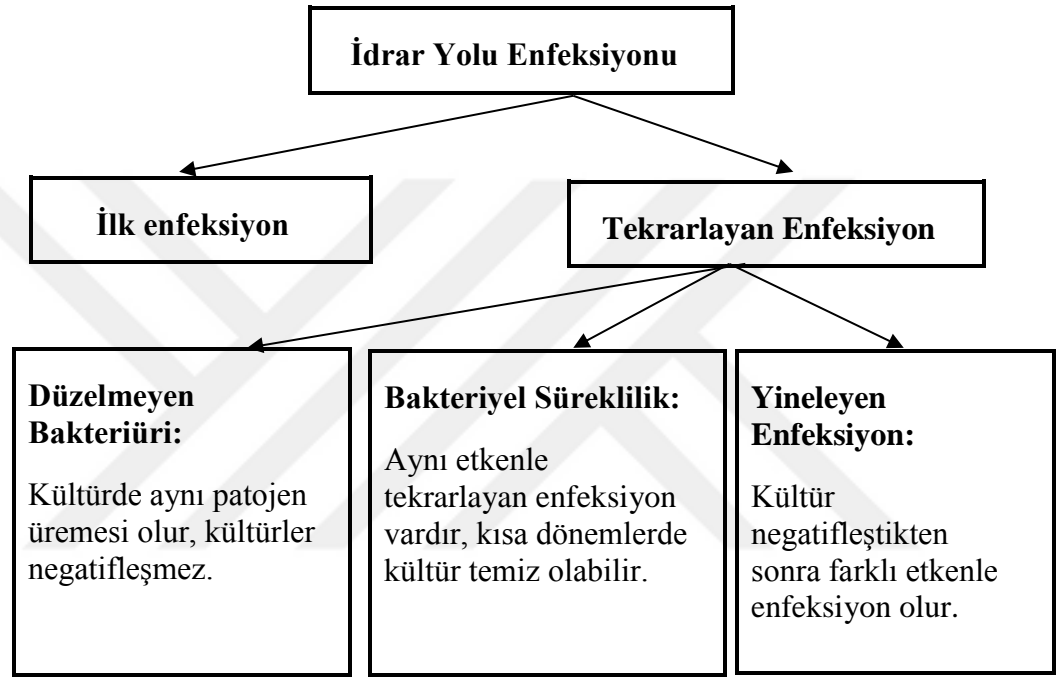
İYE'nin sınıflaması ürpatojenin üriner sistemde kolonize olduğu yere (piyelonefrit, sistit, üretrit) ve hastalığın şiddetine göre (komplike İYE ve basit-komplike olmayan İYE) veya semptomatik İYE (üst üriner sistemi içeren; akut piyelonefrit veya alt üriner sistemi içeren; akut sistit) ve asemptomatik bakteriüri diye yapılmaktadır (46). Basit İYE alt idrar yolunun enfekte olduğunu gösterir. Komplike İYE üst idrar yolunun enfeksiyonu demek olup akut piyelonefrit olarak kendini gösterir. Komplike İYE yapısal ve fonksiyonel anomaliler veya kalıcı üretral kateter gibi yabancı cisim varlığında gelişen enfeksiyonları tanımlar (47). Yenidoğan ve süt çocuklarının ateşli İYE'leri, bakteriyemi ve eşlik edebilecek üriner sistem malformasyonları nedeniyle renal skar gelişimine ve dolayısıyla uzun dönemde renal fonksiyon bozukluğuna yatkınlık oluşturur. Bu enfeksiyonlar da komplike olarak kabul edilir (48,49).

Çocuklarda daha basit ve pratik yaklaşım ilk enfeksiyon ve tekrarlayan enfeksiyon şeklinde yapılmaktadır (Şekil 2.1) (47,50,51).

İYE'nin yüksek oranda tekrarlama, üriner traktus mukozasında inatçı ve antibiyotiklere dirençli bir mikroorganizmanın varlığına işaret eder. İmmun sistem etkisine ve antibiyotik tedavisine karşı direnç gelişmesi ile ortaya çıkar.

Piyelonefrit, septisemi ve mortalite ile sonuçlanabilir. İYE yatkinlığını artıran diğer faktörler genetik, biyolojik ve kişisel özellikler olarak sıralanabilir. Çocuklar, hamile kadınlar, uzun süreli kateterizasyon uygulanan hastalar, diyabet, multiple miyelom veya HIV/AİDS ve ürolojik anomaliler İYE yatkinlığını artırır (24,40,52,53).

Şekil 2.1. İYE sınıflandırması



2.1.4. İYE’de Üropatojenler

Çocuklardaki İYE’nin büyük bir kısmı asendan yol ile olmaktadır. Bununla birlikte yenidoğan döneminde hematogen yayılım görülebilmektedir. İYE genellikle tek mikroorganizmaya bağlı olarak gelişmektedir.

İYE’de tüm yaş gruplarında en sık saptanan etken gram negatif enterik bakterilerdir. Escherichia coli (serotip 1,2,4,6,7,8,16,18,75,150) ilk İYE’lerin %75-90’undan sorumlu olan etkendir (40,64,69,70). Tekrarlayan enfeksiyonların %70-90’ında da E.coli’nin etken olduğu bildirilmektedir. Diğer sık rastlanan etkenler Klebsiella, Proteus, Staphylococcus saprophyticus ve Enterobakterdir (71,72). Pseudomonas aureginosa, Enterococcus, Staphylococcus ve Grup B streptokoklarda İYE’nin çocuklarda görülen nadir etkenleridir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Üriner sistemde enfeksiyon yapan mikroorganizmalar (46)

Gram negatif basil	Gram negatif kok	Gram pozitif kok	Diğer
E. coli	Neisseria gonore	Enterokoklar	Candida
Pseudomonas aeruginosa		Grup B Streptokok	Klamidya trahomatis
Klebsiella		Stafilokokus aureus	Adenovirüs
Citrobakter		Stafilokokus epidermidis	
Enterobakter		Grup D Streptokok	
Morganella morgagni		Streptokokus fekalis	
Proteus mirabilis			
Providencia stuartii			
Serratia			

Pseudomonas aureginosa, Grup B streptokoklar, Stafilokokkus aureus, Stafilokokkus epidermidis anatomik anomalisi olan, genitoüriner sistem cerrahisi geçiren ve standart antimikrobiyal tedaviye yanıtızsız vakalarda daha sık görülür (44). Enterokokkus fekalis, İYE neden olan en sık enterokok türü olup, hastanede kazanılan enfeksiyonlarda %12-15 oranında etkindir (74).

Ülkemizde de İYE etkeni olarak %54-87 oranında en fazla E. coli saptanırken, bunu Klebsiella, Proteus, Staphylococcus, Enterococcus ve Enterobacter izlemektedir (71). Proteus hem barsakta hem de hastane çevresinde bulunan gram negatif bir bakteridir. Üst üriner sisteme yerleştiğine morbiditeyi arttırdığı saptanmıştır, özellikle 1 yaşından küçük erkeklerde sünnet derisi altına yerleşerek bu yaş grubundaki İYE'lerin %30'undan sorumludur. Üreaz salgıladıklarından idrarı alkali yaparlar. Staphylococcus saprophyticus ve Üreaplasma ürealyticum da üreaz salgılayan diğer bakterilerdir. İdrarın alkalileşmesi kalsiyum, magnezyum ve fosfatın çökmesiyle triple fosfat taşlarının gelişmesine yol açar (73).

Yenidoğan döneminde Grup B Streptokoklara ikincil gelişen İYE daha sıktır (75). Bağışıklık sistemi baskılanmış veya kalıcı kateteri olan hastalarda Candida İYE etkeni olarak karşımıza çıkabilir (76). İmmun sistemi baskılanmış ve özellikle immunsupresif tedavi alan hastalarda Adenovirus ve BK virus hemorajik sistite neden olabilen viral patojenlerdir (77,78). Tüberküloz basilinin de kronik üriner sistem enfeksiyonlarına yol açabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (79,80).

İdrar yolu enfeksiyonunda birden fazla etkenin saptanması öncelikle kontaminasyonu düşündürse de, kronik, rekürren enfeksiyonlarda ve üriner instrumentasyonlardan sonra gelişen idrar yolu enfeksiyonlarında birden fazla etken saptanabilir (79). Üriner sistemin yapısal bozukluklarında (obstrüktif üropati, konjenital anomaliler, nörojenik mesane gibi) etken olarak daha sıklıkla Pseudomonas ssp., Proteus ssp., Enterobakter ssp. ve Klebsiella ssp. saptanır (79,81).

Escherichia coli hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında ilk sırayı alır. Diğer etkenler Klebsiella ssp., Enterobacter ssp., Citrobakter ssp., Serratia ssp., Pseudomonas ssp., Providencia ssp., Enterococcus ssp., S. epidermidis'dir. Hastane enfeksiyonlarında Grup B Streptokoklar daha çok diyabetik hastalarda, S. epidermidis ise üriner kateterizasyon yapılmış hastalarda izole edilir.

2.1.3. İYE'de Patogenez

Mikroorganizmaların üriner sisteme taşınması başlıca dört yolla olur:

1)Asendan yol: Etken %80-90 E. coli'dir.

2)Hematojen yol: Yenidoğan döneminde bakteriyeminin sık birlikteliği nedeniyle hematojen yol suçlanmıştır (123). Hematojen yolla İYE oluşumunda suçlanan mikroorganizmalar yenidoğanlarda E. coli, yenidoğan döneminden sonra salmonella, stafilokoklar, M. tüberkülozis, kandidalar, virüsler ve şistosomalardır. Ancak İYE'nin sünnetsiz erkek çocuklarda sünnetli erkek çocuklardan on kat, kızlardan yirmi kat fazla görülmesi hayatın ilk yılında da asendan yolun daha önemli olduğunu, bakteriyemi ve sepsisin İYE'ye sekonder geliştiğini düşündürmektedir (124).

3) Lenfojen yol: Mikroorganizmaların üriner sisteme ulaşmasının diğer bir yolu olduğu düşünülen lenfatik yolun önemine dair yeterli kanıt bulunamamıştır. Deneysel çalışmalarla mesane ile böbrek arasında lenfatik kanallar gösterilmiş olup, özellikle obstrüksiyonlarda asendan enfeksiyonlarla birlikte lenfatik yolunda rol oynayabileceği düşünülmektedir (125, 126).

4) Komşuluk yolu:Bağırsak kaynaklı anaerob mikroorganizmalarla olur.

Normal fizyolojik şartlarda, üretra distal kısmı hariç, tüm üriner sistem steril kabul edilmektedir. Başlıca fiziksel savunma mekanizmaları; böbreklerden mesaneye doğru olan ve üretra aracılığıyla devamlılığı sağlanan antegrad idrar akımı (yıkama etkisi) ve beraberinde düşük üriner pH, üroepitelyal hücreler, mesane mukozasında bakteriyel adheransı önleyen Tamm-Horsfall glikoproteinidir. Tamm-Horsfall glikoproteini (üromodulin), Henle kulbunun kalın çıkan kolundan eksprese edilmektedir. Fiziksel defans rolünün yanında doğal (innate) ve adaptif immunitede regülatör rolünün olduğu da gösterilmiştir (82).

Mikroorganizmaların, üriner isteme fekal-perineal-üretal yolla bulaşım adheze olarak retrograt yolla mesaneye ulaşması, bakteriyel klonal çalışmalarla gösterilmiştir (84). Bu steril ortama ulaşan bakteriler, yıkama etkisi başta olmak üzere diğer fiziksel savunma mekanizmalarıyla temizlenemezse kolonizasyon ve ardından muhtemel bir inflamatuvar yanıt başlamaktadır.

Bakterilerin virülans faktörleri spesifik genetik elementler tarafından kodlanmaktadır. Virülans faktörlerinin birlikte bulunması üropatejenik bakteriler olarak adlandırılan özel bir türü oluşturmaktadır (85,86).

Bakteriyel virülans faktörleri:

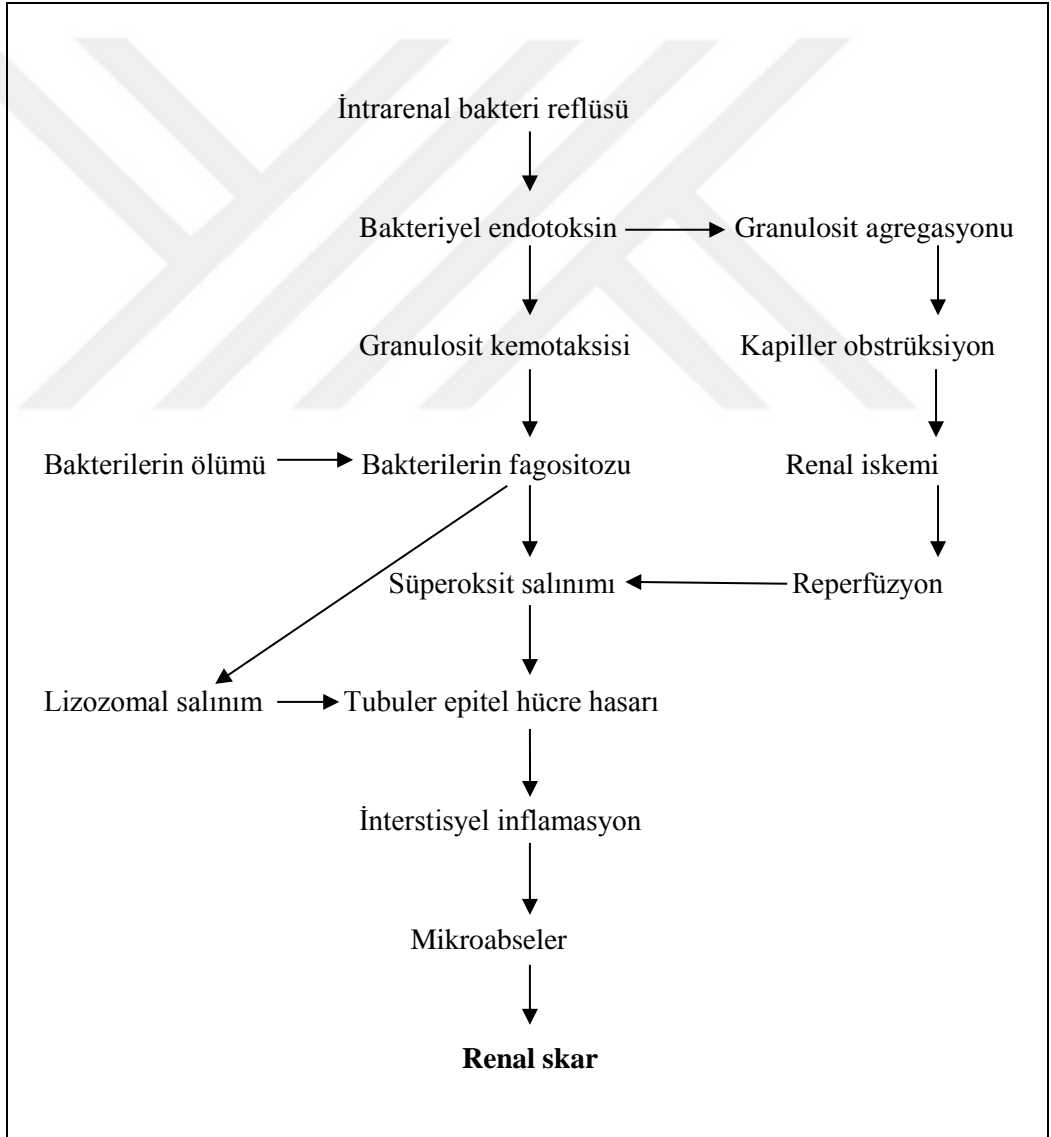
- Adezyon ve kolonizasyon faktörleri,
- Bakterinin yaşamı ve immün sistemden kaçışla ilgili faktörler,
- Toksinler olarak sınıflandırılabilir.

Renal Skar Patogenezi

Renal skar böbrek parankiminde geri dönüşümsüz hasarın meydana gelmesidir. İYE renal skarın gelişiminde en önemli nedendir. Renal skarın ileri yaşlarda görülen hipertansiyon, preeklampsi, son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (108,109).

Renal skarın mekanizması tam olarak açık olmamakla birlikte genetik yatkınlık üzerinde durulmaktadır. Renal skarın patogenezi şekil 2.2’de görülmektedir.

Şekil 2.2. Pyelonefritik skar patogenezi (122)



Akut piyelonefrit atağından sonra hastaların %8-40'ında renal skar gelişmektedir. Renal skar gelişimindeki risk faktörleri genç yaş, ürolojik anomali varlığı, tekrarlayan İYE, uygun antibiyotik tedavisinde gecikme, bakteriyel virulans, konağın savunma sistemi, konaktaki immünolojik ve inflamatuvar reaksiyonlar ve genetik yatkınlık olarak sayılabilir (120,121). Vezikoüretal reflü (VUR) skar gelişiminde en önemli risk faktörüdür. VUR'un skara neden olduğu 1960 yılında Hudson tarafından belirtilmiş. Ransley ve Risdon ise skarın İYE, VUR ve intrarenal reflü ile birlikte ise oluştuğunu göstermiştir (127,128).

2.1.4. İYE'de Risk Faktörleri

İlk İYE sıklıkla yaşamın ilk bir yılında gelişmekte ve hastaların bir kısmında tekrarlayarak böbrekte skar gelişme riskini artırmaktadır. Primer VUR tekrarlayan İYE ve skar için bilinen en önemli risk faktörüdür. Bununla birlikte İYE'nun üriner sistemde anomali bulunmayan çocuklar da da tekrarladığı belirlenmiştir. İYE gelişimi için konağa ait risk faktörleri tablo 2.2'de gösterilmiştir (46).

Tablo 2.2. İYE'ye yatkınlık oluşturan konak risk faktörleri (46).

İYE Konak Risk Faktörleri	
Neonatal / infantil dönem	Anatomik anomaliler (labial adezyon)
Kız cinsiyet	Konjenital anomaliler (kistik-hipoplazik böbrek)
Sünnet derisi	Kızlarda arkadan öne yapılan temizlik
Yetersiz tuvalet eğitimi	Sıkı kıyafet (iç çamaşırı)
Konstipasyon	Kıl kurdu enfeksiyonu
İşeme disfonksiyonu	Paraziter enfestasyonlar
Vezikoüretal reflü	Nörojenik mesane
Obstrüktif üropatiler	Hamilelik
Üretral kateter, enstrumantasyon	Seksüel aktivite
İntrarenal skar	Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlar

2.1.4.1. Yaş

İYE'nin prevalansı bir yaş altı erkekler ve dört yaş altı kızlarda en yüksektir (1,2)

2.1.4.2. Cinsiyet

Kızlar bir yaşından sonra erkeklere göre daha fazla orana İYE geçirirler. Kız çocuklarda üretranın kısa, düz oluşu ve anüse olan yakınlığı kızlarda İYE'nin daha sık görülmesini açıklayan en önemli nedenlerdir. Erkeklerde idrar akımını engelleyen fimozis ve meatus darlığı, kızlarda dar üretra çapı İYE için risk olarak bildirilmiştir (106).

2.1.4.3. Irk/etnik köken

Nedeni bilinmemekle birlikte beyaz çocuklar siyah çocuklara göre 2-4 kat daha yüksek İYE prevalansına sahiptir (2).

2.1.4.4. Sünnet

Süt çocukluğu döneminde ateş yüksekliği ile başvuran sünnetsiz erkeklerde İYE prevalansı sünnetlilere göre 4-8 kat armıştır (2,136). Bu durumu açıklayan iki mekanizma mevcuttur.

Sünnet derisinin mukozası üropatojenik bakteri türlerinin yerleşmesine elverişli ortam yaratmaktadır (137). Erkeklerde bir yaşından sonra mukoza keratinizasyonu büyük oranda tamamlandığı için İYE prevalansı azalır.

2.1.4.5. Üriner Obstrüksiyon

İdrar akımında obstrüksiyona neden olan herhangi bir anomali üriner staza neden olarak İYE riski artışına neden olur. Bu obstrüksiyon anatomik (üretral striktür, posterior üretral valv) veya nörojenik (spinal kord konjenital veya kazanılmış anomalileri, örn. miyelomeningoselin sebep olduğu nörojen mesane) veya fonksiyonel (bağırsak ve mesane disfonksiyonu) kaynaklı olabilir (32). Bu nedenlerle mesanenin tam olarak boşaltılamaması hem idrarda bakteri çoğalmasını artırır ve hem de enfeksiyonun üriner sistemin farklı bölgelerine yayılımını kolaylaştırır. Mesane boynu obstrüksiyonunu takiben mesanenin aşırı dilatasyonu hem mesanenin lokal savunma mekanizmasını bozar ve hem de

kalan rezidü idrar mikroorganizmaların üremesi için uygun besiyeri vazivesi görür (141).

Ürogenital sistem obstruksiyonlarına; üriner sistem taşları, malformasyonlar, aberran damar, periüretral fibrosis, meatus stenozu, nörojen mesane, ureter duplikasyonu, ektopik ureter, üreterosel, posterior üretral valv, üretra darlığı, üreteropelvik bileşke darlığı, üreterovezikal darlık, kateter, neoplazi, travma, cerrahi durumlar, dış basılar yol açabilir (143,144,145). Obstruktif lezyonlar üretral meatus ile renal kaliksler arasında herhangi bir seviyede oluşabilir. Obstruksiyonun patofizyolojik etkisi; obstruksiyonun seviyesi, süresi, tutulumun genişliği ve hastanın yaşına bağlıdır (180).

2.1.4.6. Kabızlık

Mesane fonksiyonunu yakından ilgilendiren bir diğer konu, barsak fonksiyonlarıdır. Tekrar eden İYE, VUR ve kabızlık arasında bir korelasyon mevcuttur. Bunun sebebinin teorik olarak mesanenin ve mesane boynunun dışkı kitlesi tarafından mekanik olarak baskılanmasından kaynaklanıyor gibi görülsede, esas sebebin konstipasyonlu çocuklarda aynı zamanda disfonksiyonel işemenin ve mesanenin tümüyle boşaltılamamasının olduğu düşünülmektedir (146). Hastaların bir kısmında konstipasyon tedavi edildikçe İYE sıklığı da azalmaktadır (55).

2.1.4.7. İmmünolojik Faktörler

Yenidoğan bebeklerin immun sistemi düşük serum IgA ve IgM seviyeleri nedeniyle göreceli olarak daha immatürdür. IgG plasenta yoluyla bebeğe geçse de 6 aydan sonra serum düzeyi düşer. Lenfosit ve immunglobulinler anne sütü aracılığı ile bebeğe geçtiği için anne sütü alan bebeklerin sekresyonlarında ve idrarlarında bulunan immunoglobulin düzeyi formül süt alan bebeklere kıyasla daha yüksek düzeydedir ve bakteriyel enfeksiyonlara daha az duyarlıdır (147).

2.1.4.8. Kan grubu

Üroepitelyal hücre yüzeyinde genetik olarak kodlanan kan grubu antijenleri reseptör olarak veya bakteriyel tutunmayı bloke ederek bakteriyel adheransı etkileyebilir. Tekrarlayan İYE olan çocuklarda P1 kan grubu, non-sekretuar

Lewis kan grubu ve resesif fenotipe daha sık rastlanmaktadır (59,146).

2.1.4.9. İşeme Disfonksiyonu

Anatomik ve nörolojik olarak tamamen sağlıklı çocuklarda tuvalet eğitimi sırasında yanlış edinilmiş işeme alışkanlıklarıyla giden işeme bozukluklarını ifade eder. Çocukluk çağında sık karşılaşılan bir problemdir. Bu hastalarda mesanenin tam boşaltılmaması ve mesane içi basıncın arttığı durumlarda oluşan ikincil VUR nedeniyle İYE sıklığı artmaktadır (59,148). Bu nedenle klinikte genellikle gece ve gündüz idrar kaçırma, tekrarlayan İYE ve VUR ile karşımıza çıkar.

Normal işeme fonksiyonu; normal dolup boşalan mesane, spinal kord, beyin sapı, orta beyin ve daha üst kortikal yapılar arasındaki kompleks etkileşim tarafından kontrol edilir. Mesane primer hedef organdır (149,150).

2.1.4.10. Nörojenik mesane

Nöropatik mesane disfonksiyonu çocuklarda genellikle konjenital olarak nöral tüp defekti veya diğer spinal anomalilerden kaynaklanır. Kazanılmış hastalık ve spinal kordun travmatik lezyonları daha az görülür. İYE ve üriner inkontinans nöral tüp defekti ile ilişkili nörojenik mesanenin en önemli ürolojik sorunlarından. Hastalarda erken dönemde mortaliteden sıklıkla piyelonefrit ve böbrek yetmezliği sorumludur. Teavide antikolinergik ajanla mesane basıncının azaltılması, temiz aralıklı kateterizasyon ve İYE veya VUR'un eşlik etmesi durumunda profilaktik antibiyotik önerilir (182,183).

2.1.4.11. Vezikoüretal Reflü

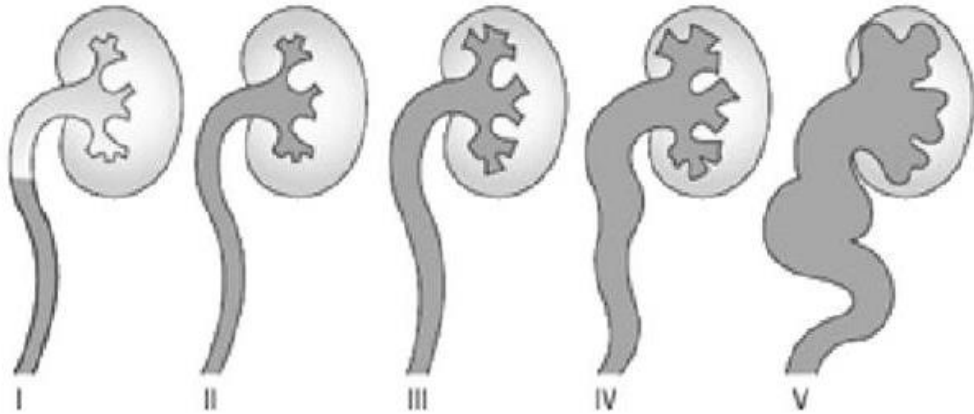
VUR, idrarın mesaneden ureterlere ve renal pelvise geri kaçışıdır. Özellikle erken çocukluk döneminde İYE'ye yol açan en önemli predispozan faktörlerden birisidir. Normalde ureterlere idrarın geri kaçışını önleyen fizyolojik mekanizmaların (intramural ureterin mesaneye oblik girmesi, submukozal segmentin uzunluğunun yeterli olması, uygun ureter çapı, mesane kaslarının iyi işlev görebilmesi, distal ureterin uzunlamasına normal trigona yeterli fiksasyonu, normal ureteral fleksibilite ve peristaltizm) birisindeki bozukluk VUR'a neden olur. Normalde ureterovezikal bileşkede bir subap mekanizması vardır, ureterin

submukozal parçası mesane boşalırken kollabe olarak VUR'u önler (171). VUR, akut piyelonefrit (APN) için önemli bir risk faktörüdür (83,171). Reflü şiddeti, Uluslararası Reflü Çalışma Grubu'nun sınıflamasına göre beşe ayrılır (Şekil 2.6).

Vezikoüretal reflünün internasyonal derecelendirilmesi:

- 1. Derece:** Mesaneyi dolduran kontrast madde işeme esnasında ancak üreterin distal kesimine ulaşır.
- 2. Derece:** Kontrast madde renal kalikslere kadar çıkar (üreterlerde dilatasyon yoktur)
- 3. Derece:** Üreter, renal pelvis ve kalikslerde orta dereceli dilatasyona rağmen, henüz renal kaliksler küntleşmemiştir.
- 4. Derece:** Üreter, renal pelvis ve kalikslerdeki dilatasyonlar yanında renal kaliksler küntleşmiştir.
- 5. Derece:** Reflünün bulunduğu tarafta ileri derecede hidroüreteronefroz ve kıvrıntılı bir üreter mevcuttur (Şekil 2.3).

Şekil 2.3. Vezikoüretal reflünün derecelendirilmesi (184)



Vezikoüretal reflü (VUR), tekrarlayan İYE olan çocukların yaklaşık %30-50'sinde, APN kliniği olan çocukların %70'inde, kronik piyelonefrit skarı olan çocukların %85-100'ünde saptanmıştır. Prenatal hidronefroz saptanan çocukların 1/3'ünde VUR varken, normal çocuklarda VUR prevalansı %0.4-1.8 (kızlarda %2.2, erkeklerde %0.6) olarak bulunmuştur. VUR en sık 1 yaş altında görülmekte olup yaşla birlikte azalmaktadır (186, 187).

2.1.4.11.1.Primer VUR

Primer VUR'da altta yatan herhangi bir nöromuskuler bozukluk veya obstruktif hastalık yoktur. Üreterin mesaneye açılmadan önce submukoza altındaki kısmının kısalığı esas patolojidir. Üreterin distal submukozal uzunluğu VUR'u önlemede önemli bir faktördür. Buradaki kapak mekanizması mesane boşalırken antireflü özellik kazanır ancak submukozal üreter uzunluğu esas önleyici faktördür. Tek ya da çift taraflı olabilir (188,189)

2.1.4.11.2.Sekonder VUR

Üretero-vezikal anatomi normaldir; ancak bu gruptaki VUR, mesanenin fizyolojik boşaltımını engelleyen ve mesane içi basıncın yükselmesine neden olan, nörojenik mesane, disfonksiyonel işeme, mesane boynu obstruksiyonları, posterior üretral valv, ureterosel, divertikül gibi yapısal ve nörojenik nedenlere bağlıdır. Sekonder VUR sıklıkla iki taraflıdır (190).

2.1.4.11.3. VUR'da Tanı

Voiding sistoüretrogram (VCUG), reflü derecesini ve anatomik detayları (örn: posterior üretral valv, mesane anomalisi) belirlemek açısından standart tanısal yaklaşım sağlamaktadır. Kateterizasyon gerekliliği ve radyasyona maruziyet dezavantajlarıdır. Direkt radyonüklit sistoüretrografi, varolan reflüyü tespit etmede daha sensitiftir ve VCUG'ye göre daha az radyasyona maruz kalınmaktadır. Ancak derecelendirme veya posterior üretral valv gibi anatomic detaylar hakkında daha az fikir verdiği için daha çok izlem amaçlı önerilmektedir (192).

2.1.4.11.4. VUR'da Doğal Seyir

Reflü derecesi önemli olmakla beraber, yaşın ilerlemesi ve çocuğun lineer büyümesine paralel olarak üreterin intravezikal segmenti de uzadığından hastaların %80'inde zamanla VUR kendiliğinden ortadan kalkar. VUR'u önemli kılan renal parankim harabiyetine sebep olmasıdır. Renal hasarı belirleyen diğer

faktörler hastanın yaşı ve reflülün basıncıdır (191).

Yapılan çalışmaların süresine ve hasta seçimine göre sonuçlar değişse de, evre I ve evre II için yılda %10-25 rezolüsyon hızı ile sonuçta %80'den fazla üreterde tam düzelmeden bahsedilmiştir. Evre III için %50'den fazla vakada ve evre IV için yaklaşık %30 vakada düzelmeye saptanırken, evre V'in spontan düzelemediği bildirilmiştir (193). Düşük dereceli reflülerde ortalama spontan rezolüsyon süresinin 5 yıl olduğu düşünülmektedir (192). Sekonder reflülerde esas neden uygun tedavi edilmediğinde kendiliğinden düzelmeye oranları daha düşüktür.

2.1.4.11.5. VUR'da Tedavi

Tedavide amaç piyelonefrit gelişimini, reflü ile ilişkili hasarı ve reflünün diğer komplikasyonlarını önlemektir. Hastaya öncelikle konservatif izleme profilaktik antibiyotikle idrarı steril tutularak reflünün kendiliğinden düzelmeye imkanı verilir. Evre I-III reflülerde spontan rezolüsyon oranı yüksek olduğu için standart yaklaşım, konservatif izlemdir. Amaç, reflü düzelene kadar İYE ve komplikasyonlarından korunma sağlamaktır (194, 195).

Antenatal olarak saptanan evre V reflü hariç, evre V reflülerde düşük spontan rezolüsyon şansı ve yüksek renal skar riski nedeniyle cerrahi onarım önerilmektedir. (197,198).

2.1.5. İYE'de Klinik Bulgular

İYE'nun klinik bulguları çocuğun yaşına ve enfeksiyon düzeyine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Sütçocuklarında klinik bulgular nonspesifik olup kolaylıkla karışabilmektedir (199) (Tablo 2.3). İYE asemptomatik bakteriüriden semptomatik komplike piyelonefrite kadar oldukça geniş bir spektrum göstermektedir.

Genel durumu kötü veya ateş odağı bulunmayan her çocukta İYE akılda tutulmalıdır. Tüm bebek ve çocuklarda odağı açıklanamayan 38C veya üzerinde ateşi varlığında en geç ilk 24 saat içinde idrar örneği alınmalıdır (200).

İYE açısından değerlendirilen her çocukta fizik muayenede abdominal bölge (hidronefrotik böbrek, distandü mesane, fekal impaksiyonlar), rektal bölge (kitle

ve sfinkter tonus azalması açısından), perineal bölge (kızlarda vulvovajinit, labial sineşi, ektopik üretral açılma, erkeklerde prepisyum varlığı), sakral bölge (nörojenik mesaneye eşlik eden gizli spinal disrafizm belirtisi olabilecek cilt lezyonları açısından), skrotal bölge (epididimit, epididimorşit açısından) muayeneleri dikkatli yapılmalıdır (201).

Tablo 2.3. İYE olan çocuklarda klinik bulgular (199)

Yenidoğan dönemi:	Septisemi bulguları (Ateş, hipotermi, apne, letarji vs)
	Siyanoz ve gri renkli deri
	Emmeme, kilo kaybı
	Abdominal distansiyon, kusma, diyare
	İyileşmeyen genital pişikler
	Uzamış sarılık
	Elektrolit bozuklukları, asidemi
Süt çocukluğu:	Beslenme problemleri
	Büyüme geriliği
	Kusma, ishal
	Ateş
	Kötü kokulu idrar
	İdrar renginde değişiklik
	İrritabilite, letarji, septik belirtiler
Büyük çocuk:	İdrar kaçırma
	Dizüri, sık idrar
	Kötü kokulu idrar
	Suprapubik hassasiyet
	Ateş, titreme
	Bulantı, kusma, karın ağrısı, yan ağrısı
	Büyüme geriliği

Çocuklarda piyelonefrit ile sistitin ayırt edilmesi gereklidir. Akut piyelonefritte; renal parankime bakteriyel invazyon söz konusudur, piyelonefritik skar olarak adlandırılan renal hasarla sonuçlanabilir. Akut sistitte dizüri, acil idrar yapma, sık idrar yapma, batın alt kadranda ağrısı, suprapubik hassasiyet, idrar

kaçırma ve kötü kokulu idrar gibi belirtiler görülür. Ateş görülmez ve renal hasara neden olmaz. Üst ve alt üriner sistem enfeksiyonu ayrımı yapılması tedavi yaklaşımı açısından önemlidir (32,44,47).

2.1.6. İYE’de Tanı

İYE’de tanı öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucunda konulur. Öykü, fizik muayene ve idrar örneğinin mikroskopik incelemesi ile İYE’den şüphelenilir. Ancak kesin tanı uygun koşullarda alınmış idrar kültüründe anlamlı sayıda mikroorganizmanın üretilmesi ile konulur (69).

2.1.6.1. Öykü

Tanı iyi bir değerlendirme, dikkatli bir öykü alınması ile başlar. Mesanenin tam boşalması önemli rol oynadığından altta yatan işeme disfonksiyonunu saptayabilmek için dikkatli bir miksiyon ve defekasyon hikayesi alınmalı, gereğinde aileden günlük tutması istenmelidir. İşeme disfonksiyonu için sık idrara çıkma, idrara zor yetişme, idrarı uzun süre tutma, idrar akım şekli, inkontinans, inkontinans önleme manevraları (çömelleme gibi), defekasyon alışkanlıkları için konstipasyon ve enkoprezis sorgulanmalıdır (202).

2.1.6.2. Fizik Muayene

Öncelikle ağırlık ve boy persentilleri değerlendirilmeli ve tansiyon arteryel ölçümleri yapılmalıdır. Fizik muayenedeki bulgular genellikle nonspesifik olmakla birlikte dikkatli bir adominal palpasyonla mesane distansiyonu, palpabl ve hassas böbrekler, abdominal kitle ve fekalom saptanabilir. Hikayede işeme disfonksiyonu, konstipasyon ve enkoprezis mevcutsa nörolojik muayene ile perineal duru ve alt ekstremitte refleksleri değerlendirilmelidir. Lumbosakral orta hat muayenesi ile cilt anormallikleri, spinal anormallikler ve sakral gamze araştırılmalıdır. Dış genitelyanın muayenesi ile erkeklerde meatal stenoz ve fimozis, kızlarda labial adezyon ve vulvovajinit gibi perineal kolonizasyonu kolaylaştıran faktörler araştırılmalıdır (204).

2.1.6.3. Laboratuvar Tetkikleri

- Tam idrar analizi
- İdrarın mikroskopik analizi
- Enzimatik testler
- İdrar kültürü
- Görüntüleme yöntemleri

İdrar toplanması sırasında idrar örneğinin uygun toplanması ve toplama yöntemine göre sonuçların değerlendirilmesi çok önemlidir. Semptomlar veya tam idrar analizindeki bulgular yol gösterici olsa da tanının doğrulanması ve uygun tedavi için idrar kültürü şarttır. Rutin olarak idrar dört şekilde alınır (205).

- Torba ile (perineye yapıştırılan steril naylon torbalar)
- Orta akım idrarı
- Kateter ile alınan idrar
- Suprapubik aspirasyon

2.1.6.3.1. İdrar Örneğinin Alınması

İdrar örneğinin alınma zamanına bağlı olarak idrardaki bakteri sayısı değişebilmektedir. Sabah ilk idrardan alınan örneklerde bakteri sayısı en yüksektir. Bu nedenle İYE'yi doğrulamak amacıyla alınacak örnek mümkünse sabahın ilk idrarı olmalıdır. Alınan örnek hemen ekilmeyecekse oda ısısında 60 dakika veya +4C'de 24 saat saklanabilir (59, 206).

İdrar analizi ve kültürü için idrar örneğinin alınma yöntemi de önemlidir. Bebek ve/veya sfinkter kontrolü gelişmemiş ya da altta yatan bir hastalığa bağlı sfinkter kontrolü olmayan çocuklarda idrar örneği idrar toplama torbası, üretral kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile alınmalıdır. İdrar kontrolü gelişmiş çocuklarda orta akım idrarı uygun bir yöntemdir (69).

2.1.6.3.1.1. Torba İdrarı

İdrar kontrolü tamamlanmamış hastalarda perineal bölgenin sabunlu suyla temizlendikten sonra idrar torbasının üretra ağzını içine alacak şekilde perineye yapıştırılması ile idrar örneğinin alınmasıdır. Yenidoğan ve süt çocukları için en az travmatik fakat en az güvenilir yöntemdir. Bu yöntemde sadece negative sonuçlar anlamlıdır.

Bu yöntemle perine ve prepsiyum tam olarak temizlense bile kontaminasyon ihtimali sıktır. Özellikle torbanın perineye bağlanmasından sonraki 30 dakika içinde idrar elde edilemediyse kontaminasyon şansı çok artar. Bu nedenle ilk 30 dakika içinde idrar alınmadıysa torba değiştirilmelidir. Süre 30 dakikayı geçmezse %98 oranında sağlıklı sonuç alınabilir (207). Torba bağlanarak alınan kültürlerde şüpheli üreme olan çocukların suprapubik aspirasyon ile alınan kültürlerinde, gerçek bakteriürinin %7.5 oranında olduğu görülmüştür (208).

2.1.6.3.1.2. Orta Akım İdrarı

İdrar kontrolü tamamlanmış hastalarda perine ve genital bölge sabunlu su ile yıkandıktan ve ilk idrar dışarı atıldıktan sonra orta akımdan alınan idrar örneğidir. Bu şekilde alınan idrar örneğinin perineal bölgeye yakınlığı nedeniyle, üretra etrafında kolonize olan bakterilerle kontamine olma olasılığı vardır. Bu nedenle çoklu mikroorganizma ve İYE etkeni olması beklenmeyen bir etkenin üremesi durumunda kontaminasyon düşünülmelidir (209). Özellikle mesanede uzun süre beklemiş olan sabah ilk idrarın toplanması ile tanı için yeterli üreme sağlanabilir.

2.1.6.3.1.3. Mesane Kateterizasyonu

Elde edilen idrar örneğinin sonucu uygun koşullar sağlanarak alınıyorsa güvenilirdir. El ve deri sterilizasyonu sağlandıktan sonra uygun boyutta sonda ile üretra kateterize edilerek örnek steril bir kaba alınır. Üretradaki mikroorganizmaların steril olan mesaneye taşınması ve travmatik olması bu işlemin dezavantajlarıdır. Sfinkter kontrolü olmayan ve suprapubik aspirasyon yapılamayan çocuklarda tercih edilir (55,210).

2.1.6.3.1.4. Suprapubik Aspirasyon

Aseptik koşullara dikkat edildiğinde komplikasyon ve bulaşma olmadan steril idrar örneği almanın en güvenilir yoludur. Bu nedenle az sayıda üreme bile anlamlı kabul edilmelidir. En sık komplikasyon %0,2-3,2 oranında gelişebilen hematüridir. SPA yapmak için hasta hidrate edilir, daha sonra palpasyon, perküsyon ya da görüntüleme yöntemleri (USG) ile mesanenin dolu olduğu saptanır ve orta hat suprapubic alan antiseptik solüsyon ile temizlendikten sonra 21-22G iğne ve 10ml'lik enjektör ile simfizis pubisin 1-2cm üzerinden dik olarak 2-3cm iğne ilerletilir ve idrar aspire edilir (211).

2.1.6.3.2. Tam İdrar Analizi

İYE tanısı koymak için idrar kültürü altın standart olmasına rağmen tam idrar analizi iyi bir başlangıç çalışmasıdır.

Piyüri ve bakteriüri İYE'nin iki önemli bulgusudur. Piyüri, santrifüj edilmiş idrarda x40 büyütmede, her alanda ≥ 5 lökosit saptanması veya santrifüj edilmemiş idrarda erkeklerde >10 lökosit/mm³, kızlarda >50 lökosit/mm³ saptanmasıdır. Semptomatik İYE'li hastaların %80-90'ında piyüri saptanabilir. Bu nedenle İYE düşünülüyorsa piyüri saptanmayan hastalardan da idrar kültürü yapılmalıdır (202). Aksine piyüri saptanan bazı hastalarda idrar kültüründe üreme saptanamaz (steril piyüri). Yani bakteriyel enfeksiyon olmaksızın da piyüri görülebilir. Ateş, dehidratasyon, balanit, vulvit, renal tüberküloz, oral polio aşısı sonrası, akut apandisit, üretra travması, glomerulonefritler, gastroenteritler ve solunum yolu enfeksiyonları steril piyürinin görüldüğü durumlardır. Piyüri ile birlikte bakteriürinin görülmesi İYE tanısını kuvvetlendirir. Santrifüj edilmemiş idrarda, her büyük büyütme alanında 3 mikroorganizma görülmesi veya santrifüj edilmiş idrarda x40 büyütmede, her alanda 1 mikroorganizma görülmesi, idrar kültüründe 10⁵cfu/ml mikroorganizmanın üreyeceğini gösterir (212).

Mikroskopik olarak idrarın incelenmesi İYE düşünülen hastada yararlı olmakla beraber kesin tanı koydurucu değildir. Hastanın tedaviye verdiği yanıtın izlenmesinde klinisyene yardımcı olabilir. Rutin bir idrar tetkiki sıklıkla tanıyı İYE'ye yönlendirse de idrar mikroskopisinde lökositlerin görülmesi tek başına

İYE lehine güvenilirliği en fazla %70 civarındadır.

2.1.6.3.3. Enzimatik Testler

Nitrit ve lökosit esteraz, dipstik yöntemiyle değerlendirilen enfekte idrarda belirlenebilecek indirekt biyokimyasal bulgulardır. Gram negatif bakteriler nitratı nitrite indirgerler. İlk idrar örneği değilse, gram pozitif bir etken varsa ya da nitrite indirgenmek için yeterli zaman yoksa (idrara en az 4 saat mesanede kalması gerekir) yanlış negatif sonuç alınabilir. Lökosit esteraz ise aktive lökositler tarafından üretilmektedir ve idrardaki lökosit sayısına göre varlığı değişmektedir. İYE olsun ya da olmasın idrarda lökosit varlığında pozitif olur. Piyürinin iyi bir göstergesi olmasına karşın bakteriüriyi tanımlayamaz. Sensitiviteleri idrar mikroskopisinden de düşüktür ve bakteri sayısının $<10^5$ /ml olması durumunda daha da azalabilmektedir. Ancak bu kimyasal parametrelerden nitritin veya nitritin ve lökosit esterazın ikisinin birlikte pozitif olması klinisyene karar aşamasında yardımcı olmaktadır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. İdrar Tetkikinin Parametrelerinin Sensitivite ve Spesifitesi (213)

Test	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Lökosit esteraz (LE)	83 (67-94)	70 (64-92)
Nitrit	53 (15-82)	98 (90-100)
LE yada Nitrit pozitifliği	93 (90-100)	72 (58-91)
Piyüri	73 (32-100)	81 (45-98)
Bakteriüri	81 (16-99)	83 (11-100)
LE yada Nitrit yada Mikroskopi pozitifliği	99,8 (99-100)	70 (60-92)

Genel olarak hem mikroskopi hem de kimyasal parametreler negative ise negatif prediktif değer yüksektir (hatta %100'e yaklaşmaktadır). O halde, her ne kadar kültürün yerini tutmasa da asemptomatik ve sağlıklı çocuklarda idrar analizi normalse İYE'den uzaklaşılabilir veya tedavi için kültür sonucu

beklenebilir. Ancak idrar tetkiki normal olsa bile çocuk semptomatikse İYE düşünölmelidir.

2.1.6.3.4. İdrar Yolu Enfeksiyonu Lokalizasyon Testleri

Tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve prokalsitonin hem klinik hem de idrar tetkiki sonucuyla karar verilememiş hastalarda enfeksiyonun varlığını gösterme açısından yardımcıdır. İYE mukozal sitokin yanıtını tetikler; bu nedenle ciddi İYE'yi saptamada lökositöz, nötrofili, CRP ve ESH yüksekliği yardımcı olabilir. Özellikle bebeklerde piyelonefritte, serum prokalsitonin düzeyi artışı, ESH ve CRP artışına göre daha duyarlıdır.

Tablo 2.5. Üriner sistem enfeksiyonu lokalizasyon testleri

Üriner sistem enfeksiyonu lokalizasyon testleri
Artmış akut faz reaktanları (lökositöz, artmış ESR ve CRP)
Geçici renal konsantrasyon defekti
İdrarın mikroskopik incelemesinde lökosit silendirleri
İdrarda artmış β 2-mikroglobulin ve LDH izoenzimleri
Üretral kateterizasyon veya mesane yıkama testi ile bakteri kolonizasyonu
Antikor kaplı bakteri saptanması
Renal USG'de renal volümde artma ve toplayıcı sistemde genişleme
DMSA-Renal sintigrafi (sensitivite %80-85)

Tablo 2.6. İYE'nin lokalizasyonunu belirlemede laboratuvar bulgularının değeri (226).

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Piyüri (>10 lökosit/HPF)	82	28
CRP (>0.5 μ g/mL)	100	8
Sedimantasyon (>10mm/h)	100	2
Lökosit (>10.000/mm ³)	89	27

CRP yüksekliği renal skar riskini tahmin etmede daha hassastır. Ancak CRP halen Şiddetli enfeksiyonun nonspesifik belirteci olarak kullanılmaktadır (224,225). Yapılan bir çalışmada hastalarda piyürinin, CRP'nin, ESH'nin ve lökositozun duyarlılıklarının %80'in üzerinde olduğu ancak özgülüklerinin çok düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 2.6).

2.1.6.3.5. İdrar Kültürü

İYE tanısı kesin olarak sadece idrar kültürü ile konulabilir. Mililitredeki koloni bakteri sayısına göre kültür sonuçları pozitif veya negative olarak değerlendirilir. İdrar kültürünün yorumu idrar toplama metoduna ve kliniğe dayanır (202). Önceden antibiyotik tedavisi alanlarda ve uygun olmayan idrar örneklerinde (asidik idrar, çok dilüe ya da konsantre idrar, sık idrara çıkma) ise İYE olduğu halde kültürde anlamlı üreme saptanmayabilir (214).

Tablo 2.7. İdrarın elde ediliş yöntemine göre anlamlı bakteriüri kriterleri

İdrar alma yöntemi	Koloni sayısı (cfu/ml)	Enfeksiyon olasılığı (%)
Suprapubik aspirasyon	Gr(-) basil; herhangi sayıda	99
	Gr(+) kok;birkabinden fazla	95
Kateterizasyon	$>10^5$	Muhtemel enfeksiyon
	10^4 - 10^5	Őüphesiz kültür tekrarı
	10^3 - 10^4	Muhtemel enfeksiyon değil
Orta akım idrarı		
Erkek	$>10^4$	Muhtemel enfeksiyon
Kız	3 örnekte; $>10^4$	95
	2 örnekte; $>10^5$	90
	1 örnekte; $>10^5$	80
	5×10^4 - 10^5	Şüpheli, tekrarlar
	10^4 - 5×10^4	Semptomatikse: Şüpheli tekrarlar
		Aseptomatikse: Muhtemel enfeksiyon değil
	$<10^4$	Muhtemel enfeksiyon değil

Patojenik bakteriler cinslerine ve mililitredeki koloni oluşturan ünitelerine göre (cfu/ml: colony forming units/mililiters) belirlenir.

2.1.6.4. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri hastalarda üriner anomali varlığının tespit edilmesinde veya skar oluşumunun saptanmasında faydalıdır. İlk İYE'den sonra 5 yaşından küçük tüm çocuklar, beş yaştan büyük ise işeme disfonksiyonu olan tüm çocuklar, febril veya rekürren enfeksiyonlu kız çocukları görüntüleme yöntemleri ile araştırılmalıdır.

2.1.6.4.1. Ultrasonografi (USG)

Ağrısız, non-invazif, basit, radyasyon tehlikesi olmayan ve renal fonksiyonlardan bağımsız bir tetkiktir, deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır. Çocuklarda İYE değerlendirilmesinde genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Renal yapısal anomali, konjenital malformasyon, obstruktif anomaliler ve taşlar, üreter genişliği, renal pelvis genişliği, böbrek boyutları, böbrek parankim kalınlığı ve ekojenitesi, mesane kapasitesi, mesane duvar kalınlığı, mesanede rezidüel idrar, yüksek dereceli reflü, hidronefroz, renal ve perirenal apse başarıyla değerlendirilebilir (202).

2.1.6.4.2. Voiding Sistoüretrografi (VSUG)

Reflü tanısında altın standarttır. USG düşük dereceli VUR'u genellikle saptayamaz. VUR'un saptanabilmesi için VSUG veya reflü sintigrafi gerekir. VSUG; mesane morfolojisi (üreterosel, trabekülasyon, divertikül), mesane fonksiyonları (mesane kapasitesi, boşalma yeteneği) ve üretra morfolojisi (posterior üretral valv) hakkında bilgi verir. Klasik radyografik sistografi veya izotop sistografisi (radyonüklid sistografi) şeklinde uygulanabilir. Klasik radyografik sistografide, skopi altında mesane kontrast madde ile doldurularak seri filmler çekilir. Özellikle işeme sırasında çekilen filmler hastada VUR varlığı konusunda fikir verir. Klasik VSUG'de reflü dışında, mesane iç duvar düzensizlikleri ve diğer anatomik bozukluklar da görüntülenebilir. Radyografik sistografide VUR saptanırsa, reflünün düzeyi ile üreter, böbrek pelvisi ve kalikslerin yapıları dikkate alınarak birden beşe kadar reflü derecelendirmesi yapılır (229). Eskiden beş yaş altı tüm ateşli İYE'li çocuklarda VSUG

çekilmesi önerilirken, Amerikan Pediatri Akademisi yayınlandığı son rehberde ilk ateşli İYE olan çocuklarda, USG ile hidronefroz, renal skar, yüksek grade VUR ya da obstruksiyon gibi yapısal anomaliler saptanmadıysa VSUG çekilmesini önermemektedir (230).

VSUG endikasyonları (184):

1) USG'de hidronefroz, DMSA'da skarlanma, yüksek VUR veya obstruksiyon düşündürülen bulgular

2) Tekrarlayan ateşli İYE

VSUG; invaziv özelliğe sahip bir çalışma olup, kateterizasyon sırasında üretranın zedelenme olasılığı, enfeksiyon ve fluros kopi sırasında maruz kalınan radyasyon bu işlemin dezavantajlarıdır (228).

2.1.6.4.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

İYE'nin rutin değerlendirmesinde bu iki yöntemin de pratik kullanımı yoktur. Komplike enfeksiyon varlığında diğer yöntemlerle tanı konulamıyorsa renal anomalilerin gösterilmesi ve hastalığın yayılımı hakkında bilgi verebilirler (232). BT'nin yüksek doz radyasyon içermesi ve iki yöntem için sedasyon gerektirmesi nedeniyle çocuklarda fazla tercih edilmezler.

2.1.6.4.4. Nükleer Tıp Yöntemleri

Sistografiyle VUR saptanan çocuklarda bir sonraki tetkik renal kortikal sintigrafidir. Sintigrafik görüntüleme yöntemlerindeki ilke, ideal olarak yalnızca böbrekler yolu ile atılan radyofarmasötiklerin kinetiğinin izlenerek böbreğin perfüzyon ve işlevlerinin değerlendirilmesidir. Bu tetkik ile:

- Böbreğin perfüzyon ve işlevlerinin değerlendirilmesi
- Böbreğin travmaları
- Böbrek kökenli hipertansiyon tanısı
- Üriner sistem toplayıcı kanallarında basit genişleme ve obstrüksiyonun ayırıcı tanısı yapılabilmektedir (233).

2.1.6.4.4.1. Teknesyum 99m Dimerkaptosüksinik Asit (DMSA) Sintigrafisi

99-Tc DMSA renal korteksi en iyi görüntüleyen radyofarmasötik maddedir. Tubuler fonksiyonlar hakkında bilgi vermez. Renal parankimin görüntülenmesinde 99mTc ile işaretli dimerkaptosüksinik asit (99cTc-DMSA) ve MAG-3 (Merkaptoasetiltriglisin) kullanılmaktadır. 99mTc-DMSA damar içine verilmesinin ardından 12-24 saat kadar süreyle proksimal tübüllere bağlı olarak kalır. Bu nedenle 2-6 saat sonra alınan görüntüde arka plan organlarda ve toplayıcı kanal içinde radyoizotopik maddeyle ilgili hiçbir aktiviteye rastlanmaz. Bu madde glomerüllerden filter edilen, tubuler geri emilimi ve sekresyonu olmayan bir maddedir. Renal tübüler hücrelere bağlanarak fonksiyon gören renal korteksin değerlendirilmesine olanak sağlar (208).

Akut piyelonefritte (APN) yapılan sintigrafide parankim kaybı olmaksızın izotop maddenin renal parankim tarafından tutulmasında fokal ya da diffüz azalma saptanır. Kalıcı renal skarlarda ise, parankim kaybı (hacim kaybı) ile birlikte uptake azalması beklenir. Akut dönemde sintigrafik olarak gösterilen hipoaktivitenin (uptake azalmasının) 4-6 ay sonra tekrarlanan sintigrafik incelemede %50 veya daha fazla olguda kaybolabilir. APN sonrasında olan hasarlanmanın skar olarak değerlendirilebilmesi için 4-6 aylık bir süreye ihtiyaç vardır. DMSA ile böbrekte hasar saptandığı takdirde diferansiyel fonksiyonların saptanması için çalışmaya MAG-3 diüretik renografi de eklenmelidir. Özellikle ultrasonografik olarak 3. veya 4. derecede hidronefrozu olan bebeklerde MAG-3 mutlaka yapılması gereken bir çalışmadır (223).

2.1.6.4.4.2. Teknesyum 99m Dietilen Triamin Pentaasetik Asit (DTPA) Sintigrafisi

Renal fonksiyonun ölçümünde DTPA kullanılır. Bu madde renal tübüller tarafından reabsorbe edilmeyip sadece glomerular filtrasyonla atıldığından glomerular filtrasyon hızının ölçülmesi mümkün olur. Bu yöntemle parankim içi lezyonlar çok iyi görülmezler (223). Diferansiyel GFR, izotopun venöz yolla verilmesinden sonraki 1-3 dakikalar arasında her böbrek tarafından tutulan miktarın karşılaştırılmasıyla saptanır (223).

2.1.6.4.4.3. Teknesyum 99m Merkaptol Asetil Triglisin (Tc-99m MAG-3) Sintigrafisi

Tc-99m MAG-3 plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır, düşük oranda glomerüllerden süzülür ve böbrekleri daha çok tübül sekresyonla terk eder. Bu nedenle Tc-99m MAG-3 klerensi, tübüllerden atılımın değerlendirilmesi için kullanılır. Ölçülen diferansiyel plazma akımı diferansiyel böbrek fonksiyonunu gösterir. Yüksek tübül sekresyon özelliği nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda diğer radyofarmasötiklerden daha iyi sonuç verir. İlk 2-3 dakika içinde Tc-99m MAG-3 böbrek parankim dokusu tarafından ne ölçüde tutulduğu incelenir ve her iki böreğin fonksiyonları birbiriyle kıyaslanır. Daha sonra da maddenin böbreklerden atılımı izlenir. Bir tıkanıklık varsa madde böbrekte normalden daha uzun süre kalacaktır (223). Böbrek, içinde biriken radyoaktif maddeyi kendiliğinden boşaltamıyorsa çalışmanın 20-30 dakikalığı arasında intravenöz furosemid verilir ve radyoaktif maddenin böbrekleri ne hızla terk ettiği ve mesaneye doluşu takip edilir (208).

2.1.7. İYE'de Tedavi

Hastanın yaşına, bulguların şiddetine, beraberinde sistemik bulguların olup olmamasına ve enfeksiyonun lokalizasyonuna göre değişmektedir. Amaç;

- 1) Semptomatik rahatlatmayı sağlamak,
- 2) Enfeksiyonu tedavi etmek,
- 3) Rekürrensleri önlemek ve tedavi etmek
- 4) Altta yatan anatomik bozukluklar ve işeme disfonksiyonunu tedavi etmek
- 5) Renal skar oluşumunu önlemektir (237).

Skar gelişimini azaltmak, progresif böbrek hasarını önlemek amacı ile erken dönemde uygun antibiyotik tedavisi oldukça önemlidir. Semptomlar görüldükten sonraki ilk 24 saat içinde tedavi başlandığında enfeksiyonun akut dönemi boyunca böbrek tutulumunun sınırlanabildiği gösterilmiştir (238).

İYE tanısı almış bir çocukta, öncelikle hastanın hastaneye yatırılıp yatırılmayacağına ve oral ya da parenteral tedavinin gerekli olup olmadığına

karar verilmelidir. Tedavi stratejisi çocuğun yaşına ve hastalığın şiddetine göre belirlenir.

İYE geçiren iki-üç ayın altındaki bebeklerin hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi, daha büyük çocukların ise komplike veya immune suprese olup olmamasına göre karar verilmesi gereklidir.

Komplike İYE olan çocukta;

- Yüksek ateş (39°C),
- Klinik olarak hasta ya da toksik görünüm,
- Devamlı kusma, orta ya da şiddetli dehidratasyon, oral alımı tolere edememe,
- Huzursuzluk vardır (47).

A) Semptomatik tedavi: Dizüri için analjezikler, idrarın asidifikasyonu ile antibakteriyel etkisi arasında paralel ilişki olduğu için askorbik asit ile idrar asitleştirilmesi, hastanın süt, meyve suyu (yaban böğürtleni suyu hariç) ve sodyum bikarbonat tüketiminden uzak tutulması ve diürez için bol sıvı tüketimi ya da parenteral sıvı tedavisi uygulanabilir. Fakat şu unutulmamalıdır ki idrar pH'ındaki değişiklikleri kullanılan antibiyotiklerin aktivitelerinde de değişiklik yapması olasıdır. (214).

B) Antibiyotik tedavisi: Antimikroiyal tedavide amaç üriner sistemdeki bakterilerin eradikasyonudur. Bu nedenle tedavi sonuçları, ancak takip idrar kültürü sonuçları ile değerlendirilebilir. İlk ve tekrarlayan İYE'lerde başlangıç antibiyotik tedavisi geniş spektrumlu ve bakterisidal olmalıdır. Tedaviye başlarken en sık etkenin E. coli olduğu akılda tutulmalıdır. Ayrıca seçilecek antibiyotik hastanın daha önce kullandığı antibiyotikler, ilaç allerjileri ve toplumdaki direnç göz önüne alınarak her hastaya göre düzenlenmelidir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda İYE'li çocukların idrar kültürlerinden elde edilen mikroorganizmalarda antibiyotiklere karşı direnç oluşumunda artış bildirilmektedir (239). Yapılan bir çalışmada E.coli'nin β-laktam antibiyotiklere (%37.7) ve trimethoprim-sulfametoksazole (%21.3) direnç kazandığı saptanmıştır. Bununla birlikte E.coli'nin 3. kuşak sefalosporinlere (seftriakson,sefiksım) ve aminoglikozite büyük oranda duyarlı olduğu

belirtilmektedir (246,247).

2.1.7.1.Üç Aydan Küçük Bebeklerin Tedavisi:

Üç ay ve altındaki çocuklarda %10 oranında bakteriyeminin bulunması ve konjenital üriner sistem anomalilerinin eşlik etme oranının yüksek olması nedeni ile bu yaş grubundaki hastalarda genellikle hastaneye yatırılarak intravenöz antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Bu yaş grubunda en olası patojenler Escherichia coli ve Enterococcus faecalis olduğundan amprik tedaviye ampisilin ve aminoglikozitlerle parenteral olarak başlanır. Hastanın durumuna göre 3. kuşak sefalosporin ile birlikte aminoglikozid kombinasyonu da başka bir seçenek olabilir (209,240). Seftriakson yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle İYE tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç olabilir ancak yenidoğanlar ve hiperbilirubinemisi olan bebeklerde kaçınılmalıdır. İdrar uygun antibiyoterapi ile tedaviye başlandıktan sonra 24-48 saat içinde steril hale gelir, bakteriüri devam ediyorsa tedavi gelen kültür sonuçlarına göre değiştirilmelidir. Hasta tedavinin 48. saatinde değerlendirilmeli, iyileşme varsa tedaviye devam edilerek 10-14 güne tamamlanmalı, iyileşme yoksa antibiyograma göre tedavi tekrar değerlendirilmelidir. İYE tedavisinde parenteral yoldan verilebilecek antibiyotikler tablo 2.8'de gösterilmiştir.

Uygun tedavi ile idrar 24-48 saat içinde steril hale gelir, ateş ve diğer klinik bulgular 2-3 günde düzelir, piyüri 3-4 günde kaybolur. CRP 4-5 günde, ESR 2-3 haftada normale döner. İdrar konsantrasyon defekti ise 2-3 ayda düzelir (237).

Tedaviden 2 gün sonra idrar kültürü yapılır. Bakteriürinin kaybolması tedaviye yanıtın bir göstergesidir. İYE öyküsü olan her çocuk anatomik bozukluklar açısından tüm değerlendirmeleri tamamlanıncaya kadar antibiyotik profilaksisine alınmalıdır.

Tablo 2.8. Parenteral yoldan kullanılabilen antibiyotikler

İLAC	GÜNLÜK DOZ	SIKLIK
Aminoglikozidler		
Gentamisin	7.5 mg/kg/gün	3x1
Tobramisin	7.5 mg/kg/gün	3x1
Penisilinler		
Ampisilin	50-100 mg/kg/gün	4x1
Tikarsilin	50-200mg/kg/gün	3-6x1
Sefalosporinler		
Sefazolin	25-50 mg/kg/gün	3-4x1
Sefotaksim	50-180 mg/kg/gün	4-6x1
Seftriakson	50-75 mg/kg/gün	1-2x1
Seftazidim	90-150 mg/kg/gün	2-3x1

Ayrıca 3-6 ayın altındaki tekrarlayan İYE geçirenler, VUR'u olan çocuklar, kısmi obstrüksiyonu olan çocuklar, immunsupresif tedavi alan ya da immun yetmezliği olan çocuklar, altta yatan anomalisi olmaksızın tekrarlayan İYE'si olan çocuklara da antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır (241).

2.1.7.2. Üç Aydan Büyük Çocukların Tedavisi

Klinik ve/veya laboratuvar bulguları ile İYE'den şüphelenilen hastalarda uygun antibiyotik tedavisi idrar kültürü sonucuna göre verilebileceğinden hastanın yaşı, o bölgedeki üropatojenlerin direnç durumu, klinik durumun ciddiyeti ve ailenin verilecek tedaviye uyumu göz önünde bulundurularak uygun antibiyotik tedavisine başlanır. İdrar kültürü sonucu ile tedavinin devamı veya tedavi değişikliğine kesin karar verilir.

Kusma, ishal, dehidratasyon ve bilinen bir anatomik obstrüksiyonu olmayan ve akut piyelonefrit düşünülmemeyen olgularda tedaviye oral yoldan başlanır. Böyle çocuklarda tedaviye idrar kültürü alındıktan hemen sonra başlanmalı ve

amprik tedavi spektrumu yeterli olmalıdır. İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler ilk seçilecek oral antibiyotiklerdir. Alternatif olarak amoksisilin-klavulanat, trimetoprim-sulfametoksazol ve birinci kuşak sefalosporinler kullanılabilir. Ancak E. coli'nin artan direnci olduğu unutulmamalıdır. Florokinolonlar E. coli için etkilidir, fakat çocuklarda potansiyel kıkırdak hasarı nedeni ile ilk kullanılacak ajanlardan değildir. Siprofloksasin özellikle çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalar etken olduğunda veya Pseudomonas aeruginosa saptandığında kullanılabilir (61). Alt üriner sistem enfeksiyonu olan olgularda 7-10 günlük tedavi yeterli olmaktadır (241).

İYE olan bir hastada APN düşünülüyorsa, 39°C ve üzeri ateş, kusma, yan ağrısı gibi bulgular mevcutsa, immün yetmezlik eşlik ediyorsa, oral alımı kötü ise veya tedaviye yanıtı gözlenmiyorsa tedavi geciktiği takdirde renal skar, sepsis, apse formasyonu gelişme riski yüksek olduğu için hasta hastaneye yatırılarak parenteral antibiyoterapi ve sıvı tedavisine başlanır. Parenteral tedavi başlanacak olgularda 3. ve 4. kuşak sefalosporinler ile aminoglikozidler amprik tedavi için uygundur. Enterokok kaynaklı İYE'den şüpheleniliyorsa (üriner kateter veya mesane girişimi olan, genitoüriner anomalisi olan) ampisilin kullanılabilir (202). İYE'de amprik antimikrobiyal tedavi tablo 2.9'da gösterilmiştir.

Nitrofurantoin febril İYE'de kullanılmamaktadır, çünkü renal dokuda belirgin bir konsantrasyona ulaşamaz.

Bakteriyel sistit tedavisinde idrar kültürü ve antibiyogram beklenmeden amprik olarak antibiyotiklere başlanabilir. Hastaların çoğunda 2-3 günlük antibiyotik tedavisi sonucu klinik yanıt alınır ve 5-7 günlük tedavi yeterli olur. Eğer 3 günlük tedavi sonrasında klinik iyileşme sağlanamadıysa yeni bir idrar incelemesi ve kültürü alınmalıdır.

Tablo 2.9. İYE’de amprik antimikrobiyal tedavi (242).

Oral tedavi	Parenteral tedavi
Amoksisilin 30-50mg/kg/gün, 2-3 doz	Ampisilin-sulbaktam 100mg/kg/gün, 4 doz, iv
Amoksisilin-Klavulanik asit 20-40mg/kg/gün, 2-3 doz	Sefotaksim 100-150mg/kg/gün, 3-4 doz, iv
Sefaleksim 50-100mg/kg/doz, 3-4 doz	Seftriakson 50-75mg/kg/gün, 1-2 doz, iv/im
Sefuroksim aksetil 20-30mg/kg/gün, 2 doz	Gentamisin 5-7.5mg/kg/gün, 1-3doz, iv/im
Sefiksım 8mg/kg/gün, 1-2 doz	Tobramisin 5mg/kg/gün, 1-3 doz, iv/im
Siprofloksasin 10-20mg/kg/gün, 2 doz	Amikasin 15mg/kg/gün, 1-3 doz, iv/im
Nitrofurantoin 5-7mg/kg/gün, 3-4 doz	
TMP-SMX 6-8mg/kg/gün, 2 doz	

Fungal İYE’ler, uzun süreli antibiyotik kullanımı olan hastalarda, intravenöz kateteri olan çocuklarda, parenteral alimantasyon uygulananlarda ve immunsuprese hastalarda görülebilir. Bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi 10^5 cfu/ml’den fazla üreme olursa tedavi edilmesi önerilmektedir. Kateter varsa çıkarılır ve antifungal tedaviye başlanır. Tedavide 50 mg/l Amfoterisin B ile 24-48 saat intravezikal irrigasyonun etkili olduğu bildirilmiştir. Sistemik enfeksiyonda 10-14 gün süre ile Amfoterisin B’nin parenteral kullanımı önerilmekte ve flukonazolün de aynı derecede etkin olduğu bildirilmektedir (242).

2.1.7.3. Antibiyotik Profilaksisi

İYE tekrarlayan, üriner sistem malformasyonu olan çocuklara İYE tekrarını önlemek amacı ile düşük doz antibiyotik kullanılması önerilmektedir (248). Profilakside kullanılan antibiyotik dozu akut enfeksiyon sırasında kullanılan dozun 1/2 ‘si ile 1/4’ü olarak ayarlanmaktadır (Tablo 2.10).

Antibiyotik profilaksisi endikasyonları;

- 1) Bazı araştırmacılar VUR spontan veya cerrahi olarak düzelene kadar profilaksiyi önerirken, diğerleri düşük dereceli VUR'u olan 1-1.5 yaşından büyük çocuklarda profilaksiye gerek olmadığı görüşündedirler (243).
- 2) Sık semptomatik enfeksiyon (yılda üçten fazla) geçiren hastalara, üriner sistemde anatomik veya fonksiyonel bir anormallik olmasa da, 4-6 ay bazen yıllarca profilaksi verilmelidir.
- 3) Bir kez febril İYE geçiren yenidoğan ve infantlara bir yaşını doldurana kadar profilaksi önerilebilir.
- 4) Görüntüleme yöntemleri tamamlana kadar, rekürrensi önlemek için antibiyotik profilaksisi verilmelidir (204).

Tablo 2.10. İYE profilaksisinde en sık kullanılan antibiyotikler ve dozları

ANTİBİYOTİK	GÜNLÜK DOZLARI
Trimetoprim	1-2 mg/kg/gün
SXT	1-2/5-10 mg/kg/gün
Nitrofurantoin	1-2 mg/kg/gün
Sefadroksil	3-5 mg/kg/gün
Sulfisoksazol	10-20 mg/kg/gün
Amoksisilin	20 mg/kg/gün

2.1.7.4. Aseptomatik Bakteriüri Tedavisi

Aseptomatik bakteriüri (ASB), üriner semptomu bulunmayan bir hastada ard arda alınan iki temiz idrar örneğinde (biri direkt alınan, diğer kateter ile alınan) aynı üropatojenin $\geq 10^5$ cfu/mlümesi olarak tanımlanmaktadır. En fazla üreyen mikroorganizma E.coli'dir. Bu hastaların neden aseptomatik olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Semptomatik enfeksiyona neden olan suşlardan daha az virulan etkiye sahip olanlarının üriner sisteme olan kolonizasyonu olası bir görüştür (250).

Prospektif çalışmalara göre, renal tutulumu gösteren semptom ve bulgular mevcut değilse, CRP ve renal konsantrasyon kapasitesi normale, altta yatan anatomik ve fonksiyonel bir anormallik mevcut değilse asemptomatik bakteriüride tedavi gerekmez. Asemptomatik bakteriüri (ABÜ)'de spontan düzelme sık, rekürrens nadirdir ve semptomatik İYE gelişmez. Aksine ABÜ, düşük virulanslı bakteriyel mutantlarla oluştuğu ve daha virülan bakterilerle enfeksiyon oluşumunu engellediği için antibiyotik tedavisi verilmesi hücre duvarı intakt, daha virülan bakterilerle semptomatik enfeksiyona neden olur (204,244).

2.1.7.5. İşeme Disfonksiyonu Tedavisi

Tekrarlayan ÜSE'de işeme disfonksiyonlarının ve konstipasyonun rolünün anlaşılması ile İYE tedavisinde önemli ÜSE tedavisinde önemli başarılar elde edilmiştir. Unstabil detrusor ve küçük kapasiteli mesanede işeme alışkanlıklarının düzenlenmesi (sık işeme, 5-10 dk arayla ikili, üçlü işeme) ve antikolinergik/spasmolitik ajanlar (oksibutin hidroklorid) faydalıdır. Büyük kapasiteli mesanesi olan ve nadir miksiyona ihtiyaç duyan büyük kız çocuklarında sık işeme ve uygun bağırsak rejimi önerilmelidir. Detrüsör-sfinkter dissinerjisinde, α -adrenerjik antagonistler ve temiz aralıklı kateterizasyon faydalıdır. VUR'lu kızların üçte birinde mevcut olan işeme disfonksiyonu tedavi edilmeden üretral reimplantasyon yapılırsa başarısızlıkla sonuçlanır, aksine işeme disfonksiyonlarının tedavisi ile VUR'da spontan düzelme olur (204,245).

2.1.7.6. Cerrahi tedavi

Anatomik obstrüksiyon, divertikül, posterior üretral valv, VUR ve üriner taş oluşumunda gerekebilir.

2.1.8. İYE'de Prognoz

İYE geçiren çocukların çoğunluğu antibiyotik tedavisi ile düzelir ancak İYE'nin tekrarlamasının muhtemel olduğu gruplar; 6 aydan küçük olan çocuklar, kız çocukları, yüksek dereceli VUR'u olanlar, disfonksiyonel işeme sendromu olanlar şeklinde özetlenebilir.

Prognoz ileri derecede VUR'u olanlarda, yaygın skar gelişenlerde ve tekrarlayan enfeksiyonu olanlarda daha kötüdür. Obstrüksiyon ve diğer konjenital anomaliler de prognozu etkiler. Reflü sağlıklı infantların %1'inde saptanabilir, ancak birkaç yıl içinde geriler. Ancak piyelonefrit; renal skar, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (257).

İYE'nin uzun dönemde gelişen en önemli komplikasyonu renal skar oluşumudur. Lokalizasyonu tam olarak belirlenemeyen İYE'nin böbrekte skar bırakma olasılığı kızlarda %13, erkeklerde %5'tir. Ancak bu oran akut piyelonefrit tanısı alan çocuklarda %43'e çıkmaktadır. Renal skarlaşma çocukluk döneminde ve genç erişkinlerde hipertansiyonun en önemli nedenidir (69).

2.2. İYE ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar

2.2.1. Beta Laktamazlar

Enzim yoluyla antibiyotiğin inaktive edilmesi, bakterilerin antibiyotiklere karşı kendilerini korumada en sık kullandıkları mekanizmalardan biridir. Bu tür dirence en iyi örnek beta-laktam grubu antibiyotikleri hidrolize eden beta-laktamaz enzimleridir.β-laktamazlar; penisilinler, sefalosporinler gibi β-laktam halkası içeren antibiyotikleri hidrolize eden ve bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimine neden olan enzimlerdir. β-laktamaz üretimi bakterilerin β-laktam antibiyotiklere karşı direncinde en büyük rolü oynar. β-laktamaz enzimi ilk defa penisilinin tıbbi kullanım için piyasaya sürülmesinden önce 1940 yılında bir E.coli suşunda tanımlanmıştır (251). Penisilinin kullanıma girmesiyle Staphylococcus aureus'ta plasmid kaynaklı penisilinaz saptanmıştır. Gram negatif bakterilerin çoğu yapısal ve indüklenebilir kromozomal β-laktamaz üretirken, plasmid aracılı β-laktamazlar giderek artmıştır. Gram negatif bakterilerde ilk plazmid aracılı β-laktamaz olan TEM-1, 1965'te Yunanistan'da Temoniera adlı hastanın kan kültüründen izole edilen E.coli suşunda tanımlanmıştır (252). Plazmid ve transposon kaynaklı olması diğer bakterilere aktarımını kolaylaştırmıştır. İlk izolasyondan birkaç yıl sonra TEM-1 β-laktamaz hızla tüm dünyaya ve Enterobacteriaceae ailesinin diğer üyelerine yayılmıştır. Diğer plasmid aracılı β-laktamaz olan SHV-1 K. pneumonia ve E.coli'de bulunmuştur. SHV1; K. pneumoniae'da çoğunlukla kromozomda kodlanırken, E.coli'de genellikle plazmidde kodlanır. TEM-1 ve SHV-1 oksimino

sefalosporinlere (sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim) direnç gelişimine neden olurlar (258).

1980'li yıllardan bu yana β -laktamazların hidrolitik etkisine dirençli olarak tasarlanmış birçok yeni β -laktam antibiyotik geliştirilmiştir. Ancak hasta tedavisinde kullanıma giren her yeni sınıf antibiyotikle, o sınıfa dirençli yeni β -laktamazlar ortaya çıkmıştır. Bu sınıf antibiyotiklerden birtanesi 1980'lerde gram negatif bakterilerden kaynaklanan ciddi infeksiyonların tedavisinde kullanılan oksimino-sefalosporinlerdir. Bu genişlemiş spektrumlu β -laktam antibiyotiklere de kısa sürede direnç gelişmiştir. Bu yeni genişlemiş spektrumlu β -laktam antibiyotikleri hidrolize eden enzimlerden ilki 1983'te Almanya'da bir *Klebsiella ozaenae* suşunda bulunan plazmid aracılı SHV-2 enzimidir. Ardından aynı etkiye sahip birçok β -laktamaz bildirilmiştir (168). Özellikle oksimino-sefalosporinlere karşı aktivitelerindeki artış nedeniyle bu enzimler "Genişlemiş Spektrumlu β -laktamazlar" (GSBL) olarak isimlendirilmiştir (12).

GSBL'ler özellikle *Klebsiella* spp. ve *E.coli*'de daha sık bulunur. Günümüzde her iki grup bakteride birlikte yüzden fazla farklı enzim olduğu bildirilmektedir. Tek bir bakteride bile birden çok GSBL bulunabilmektedir. Farklı GSBL'lerin yol açtığı in vitro dirençler de farklıdır. Ayrıca GSBL'ler *Acinetobacter* spp., *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., ve *Shigella flexneri*'de de bildirilmiştir (12,260).

2.2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta laktamazlar (GSBL)

1980'li yıllarda β -laktamazlara dayanıklı, genişlemiş spektrumlu sefalosporinlerin geliştirilmesinden kısa bir süre sonra nazokomiyal enfeksiyonlardan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında plazmid kontrolünde olan çeşitli β -laktamazlar tanımlanmış ve bunlara genişlemiş spektrumlu (extended spectrum) β -laktamaz (GSBL, ESBL) adı verilmiştir. GSBL'ler aktif bölgelerinde serin bulunan, oksimino-sefalosporinleri benzilpenisiline eşit veya %10'dan daha fazla oranda hidrolize edebilen ve genellikle β -laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan β -laktamaz enzimleridir. Bu enzimlerin 1-2 aminoasit değişiklikleri ile gram negatif bakterilerdeki en önemli enzimler olan ve yine plazmidle kodlanan TEM veya SHV β -laktamazlarından

köken aldıkları belirlenmiştir.

GSBL üreten bakteriler; β -laktam antibiyotikler olan sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, sefizoksim, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi oksiminotiazolil sefalosporinleri, penisilinleri ve monobaktam olan aztreonamı hidroliz edebilmektedir. Ancak β -laktam antibiyotiklerden karbapenemler (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem) ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) GSBL üreten bakterilere dayanıklıdır. Ayrıca GSBL üreten bakteriler klavulanat, sulbaktam ve tazobaktam gibi β -laktam inhibitörlerine genellikle duyarlıdır (259).

β -laktamazlar moleküler ve fonksiyonel olarak 2 şekilde sınıflandırılır. Bunlar Ambler tarafından yapılmış olan, enzimleri kodlayan nükleotid ve aminoasit dizilimine dayanan moleküler sınıflama ile enzimin biyokimyasal özelliklerine (substrat ve inhibitör profilleri) göre Bush, Jacoby ve Medeiros tarafından yapılan fonksiyonel sınıflamadır (261,262). Ambler sınıflamasında β -laktamazlar A,B,C,D olmak üzere 4 gruba ayrılır. A,C,D grupları serin β -laktamazlar ve B grubu metallo- β -laktamazdır. A grubu enzimler plasmid kontrolünde olan penisilinazlardır. B grubundaki enzimler karbapenem dahil birçok β -laktama karşı etkilidir. C grubu enzimler çoğu kromozom kontrolünde olan sefalosporinazlardır. D grubu enzimler ise oksasilinazlardır. GSBL'ler moleküler sınıflamada A veya D grubu, fonksiyonel sınıflamada grub 2be ve 2d içinde yer alırlar (259,262). GSBL tanımında tam bir görüş birliği olmamasına rağmen, 3 tip tanımlama önerilmiştir (263). GSBL'lerin büyük çoğunluğu TEM, SHV, CTX-M ve OXA türü β -laktamazlardan oluşur. Aktif bölgelerindeki aminoasidin yer değiştirmesiyle bu enzimlerin fenotipi değişir. Dünyada günümüze kadar TEM türü β -laktamazların sayısı 200'ü, SHV türü β -laktamazların sayısı 180'i, OXA türü β -laktamazların sayısı 20'yi geçmiştir (264).

CTX-M türü β -laktamazlar substrat olarak sefotaksimi tercih ederler. CTX-M özellikle E. coli ve K. pneumoniae'da giderek artmaktadır. Bu enzimi üreten mikroorganizmalar çoğunlukla hastane enfeksiyonu etkenidirler. Ancak CTX-M, SHV ve TEM enzimlerinden farklı olarak Vibrio cholerae, tifo dışı salmonella ve shigella türleri gibi toplum kökenli enfeksiyon etkenlerinden izole edilmiştir

(265). CTX-M enziminin kaynağı TEM ve SHV gibi GSBL'lerden farklıdır. TEM ve SHV türü GSBL'ler ana enzimden aminoasit değişimleri sonucu oluşurken, CTX-M türü GSBL'ler diğer bakterilerden plasmid veya transposon aracılı horizontal gen transferi ile oluşmaktadır. Bu gen sekanslarının kodladığı CTX-M enzimi Kluyvera türlerinin β -laktamazına oldukça benzerlik göstermektedir (258). Son yıllarda CTM-X türü β -laktamazlarla toplum kaynaklı pediatrik enfeksiyonlarda da belirgin artış saptanmıştır (266,267).

TEM ve SHV türü β -laktamazlar, başta E. coli ve K. pneumoniae olmak üzere proteus, providensiya ve diğer Enterobacteriaceae türlerinde bulunabilir. GSBL üreten OXA türü β -laktamazlar Türkiye ve Fransa'dan bildirilmiştir. TEM ve SHV'den farklı olarak OXA türü sıklıkla P. aeruginosa'da bulunur (259). Klinik olarak önemli olan diğer GSBL'ler ise PER-1, PER-2, VEB-1, CME-1, TLA-1, SFO-1 ve GES-1 enzimleridir (268).

2.2.3. GSBL'de Epidemiyoloji

GSBL'ler ilk olarak 1983 yılında Almanya ve İngiltere'de tanımlanmış, klinikte yol açtığı sorun ilk kez Fransa'dan bildirilmiştir (269). Daha sonra bu enzimleri sentezleyen şuşlar yayılmış ya da bağımsız olarak ortaya çıkmış, sonuçta tüm dünyada epidemilere yol açmış ve neden oldukları bakteriyemilerde fatalitenin önemli derecede arttığı belirlenmiştir.

GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar, başta hastane kaynaklı örnekler olmak üzere toplum kökenli enfeksiyonlarda da tüm dünyadan bildirilmiştir. Prevalans ülkeden ülkeye ve hastaneden hastaneye değişmektedir. Ülkemizde de ilk kez 1992 yılında bildirilmiştir (270). Günümüzde Avrupa'da yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Klebsiella'ların %20-25'inde GSBL'ler saptanmaktadır (271).

Son yapılan çalışmalara göre GSBL'ler Akdeniz ülkelerinde daha yaygındır ve global prevalansın %25 olduğu belirtilmektedir (272). Türkiye'nin ise Avrupa ülkeleri içinde en yüksek GSBL prevalansına sahip ilk üç ülke arasında yer aldığı bildirilmiştir (273).

Enterobacteriaceae türleri arasında GSBL üretiminin oranı tüm dünyada hızla artmaktadır. Tigesiklin Değerlendirme ve Sürveyans Çalışması (Tigecycline

Evaluation and Surveillance Trial; TEST) veritabanına göre GSBL üretim oranı *K. pneumoniae* izolatları arasında en fazladır. GSBL üretimi en çok Latin Amerika'da (%44) olup bunu Asya/Pasifik bölgesi (%22.4), Avrupa (%13.3) ve Kuzey Amerika (%7.5) izlemektedir (278). TEST'in 2004-2010 yılları arası Doğu Avrupa'daki örneklerinin değerlendirilmesinde yine *K. pneumoniae* izolatları en fazladır. *K. pneumoniae* suşları arasında GSBL pozitifliğinde ilk sırada Bulgaristan (%53.8) bulunurken bunu Litvanya (50.7), Polonya (%48,3) ve Hırvatistan (%47) izlemektedir. Ancak sadece GSBL üretimi göz önüne alındığında en yüksek oran Bulgaristan (%53.8) ve Türkiye'ye (%30.9) aittir (279).

GSBL üreten Enterobacteriaceae ailesinde 2004-2007 yılları arasında 22 Avrupa ülkesinde 515 *K. pneumoniae* izolatında ve 794 *E. coli* izolatında GSBL üretim oranları sırayla %15.5 ve %9.8'dir. En çok GSBL üretimi olan ülke Yunanistan en az GSBL üretimi olan ülke ise Danimarka'dır (280).

2.2.4. İlk Kez Türkiye'den Bildirilen GSBL'ler

Genişlemiş spektrumlu enzimlerden olup TEM ve SHV enzimlerinden köken almamış enzimlerden biri PER-1 enzimidir. Bu enzim ilk kez erişkin bir Türk hastadan izole edilen bir bakteride saptanmış, daha sonra Ankara'da 14 tane *P. aeruginosa* suşunda ve İstanbul'da *Salmonella* spp.'lerde gösterilmiştir. PER-1 enzimini içeren *Pseudomonas*'ların en belirgin özellikleri, izolatların seftazidime çok dirençli olmalarına karşın piperasilin için daha düşük direnç göstermeleridir (274,275). Genel olarak Türkiye'de GSBL saptanan nazokomiyal izolatlarda *Acinetobacter* spp.'lerin yaklaşık %46'sında ve *P. aeruginosa*'nın yaklaşık %11'inde PER-1 enzimi bilirlenmiştir (276).

Son yıllarda kloksasini substrat olarak kullanan OXA enzimlerinin geniş spektrumlu mutantları saptanmıştır. Bunlardan ilki OXA-11 enzimidir ve ülkemizde erişkin bir hastadan izole edilen bir *Pseudomonas* suşunda bulunmuştur (277). Sonrasında dünyada ilk kez OXA-14, OXA-15, OXA-16 ve OXA-17 β -laktamazları yine ülkemizde izole edilen farklı *Pseudomonas* suşlarında tanımlanmıştır. OXA-11, 14, 15 ve 16 seftazidim, OXA-17 ise sefotaksime karşı direnç oluşturmaktadır. Bu enzimlerin önemi klavulanik asit ve sulbaktama dirençli olmaları ve hastane enfeksiyonlarından izole edilen suşlarda

saptanmalarını.

2.2.5. GSBL Taşıyıcılığı

GSBL üreten Enterobacteriaceae üyeleri ile gelişen enfeksiyonlar için gastrointestinal sistem kolonizasyonu temel kaynak oluşturmaktadır. Hastanede yatan hastalarda belirlenen kolonizasyon oranları toplumda belirlenen oranlara göre daha yüksektir (156). GSBL fekal taşıyıcılığı için araştırılan risk faktörleri hastane ve toplumda birbirine benzer olarak bildirilmiş, ancak hastanede yatışa bağlı olarak farklı risk faktörleri de gösterilmiştir. Taşıyıcılıkla en sık ilişkilendirilen risk faktörü antibiyotik kullanımı olmuştur. Hastanelerde yoğun antibiyotik kullanımı, örneğin oksimin-beta laktamlar, florokinolonlar, polimiksinler gibi antibiyotiklerin kullanımı, dirençli gram negatif organizmaların seçilmesine sebep olarak enfeksiyonlar için zemin oluşturmaktadır (282,288). Yoğun bakımda hastaların cilt florasının 24 saat içinde fekal flora elemanları ile kolonize olduğu bildirilmiştir. Deride uzun süre canlılığını koruyabilen bu bakteriler, antibiyotik kullanımı veya uzun süreli hastanede yatış sonucunda seçilmekte ve/veya GSBL enzimi üretme yeteneği kazanabilmekte, uygulanan bir invaziv girişimle veya farklı yollardan derin dokulara ilerleyerek enfeksiyonlara neden olmaktadır. Hemen hemen tüm sistem enfeksiyonlarına neden olabilen GSBL enzimi üreten bakteriler en sık üriner sistem olmak üzere solunum sistemi, kan dolaşımı, yara ve intraabdominal enfeksiyonlardan izol edilmektedir. GSBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, GSBL üretmeyen bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında, hastanın hastanede yatış süresini uzatmakta, tedavi maliyetlerinde ciddi artışlara, morbidite ve mortalite oranlarının yükselmesine neden olmaktadır(157).

2.2.6. GSBL İçin Belirlenen Risk Faktörleri

GSBL üreten bakterilerle enfeksiyon ve kolonizasyona neden olan risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla erişkinlerde birçok çalışma yapılmıştır. Araştırmalar daha çok hastane kaynaklı enfeksiyonlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Çeşitli çalışmalar sonucu belirlenen nazokomiyal ve toplum kaynaklı enfeksiyon risk faktörleri (281-286):

- Hastanede yatış süresi
- Yoğun bakımda yatış süresi
- Bağırak kolonizasyonu
- Uzun süreli antibiyotik kullanımı (kinolon, 3. kuşak sefalosporin)
- Ciddi hastalık varlığı
- İnvaziv medikal cihazların kalış süresinin uzaması (üriner kateter, endotrakeal tüp, santral venöz veya arteriyel kateter)
- Nazogastrik tüp, gastrostomi veya jejunostomi tüpü kullanımı
- Total parenteral nutrisyon
- Dekübit ülserleri
- Hemodiyaliz
- Solunum cihazına bağlı olma
- Yakın zamanda cerrahi işlem yapılması (örn: batına yönelik acil ameliyatlara)
- Tekrarlayan İYE
- Altta yatan renal patoloji
- İmmünesupresif ilaç kullanımı (kortikosteroid vs)
- Diabetes mellitus
- Düşük doğum ağırlığı
- Uygun olmayan süre ve dozda antibiyotik kullanımı
- Bakım evlerinde kalma
- Malnutrisyondur.

GSBL pozitif etkenler toplum kaynaklı enfeksiyonlarda sıklıkla İYE'ye ve daha az oranlarda bakteriyemi ve gastroenterite neden olurken, nazokomiyal

enfeksiyonlarda solunum yolu ve yara yeri enfeksiyonlarına ve ek olarak; İYE, sepsis, intraabdominal enfeksiyonlara neden olurlar.

Gastrointestinal sistemin GSBL üreten enterobakteriler için potansiyel bir kaynak olduğu kabul edilir. Bu bakterilerin toplumda sağlıklı insanlarda gaitada taşıyıcılık yüzdeleri önemli oranda yüksek bulunmuştur. GSBL üreten patojenin hayvansal kaynaklardan insana besin zinciri yoluyla veya hastadan hastaya taşınması toplumda GSBL pozitif bakterilerin yayılmasına katkıda bulunabilir (288,289).

GSBL üreten bakterilerin yol açtığı toplumdan kazanılmış İYE'yi inceleyen bir çalışmada 60 yaşın üzerinde olmak, diyabet hastalığı, K.pneumoniae enfeksiyonu, son 3 ayda hastanede yatmış olmak, son 3 ayda antibiyotik kullanımı risk faktörleri olarak belirlenmiştir (287).

Çocuklarda GSBL pozitif patojenlerle enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörlerini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Nazokomiyal enfeksiyonlarda son 1 ay içinde geniş spektrumlu sefalosporin kullanımı, kız cinsiyet, Klebsiella türleri ile enfeksiyon, son 1 ay içinde steroid kullanımı, mekanik ventilasyon, santal venöz kateter yerleştirilmesi, yakın zamanda cerrahi işlem yapılması, hastanede yatış ve yoğun bakım ünitesinde izlem risk faktörleri olarak saptanmıştır (290,291,292). Toplum kaynaklı enfeksiyonlarda (özellikle İYE'de) ise altta yatan hastalık, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı, son 1-3 ay içinde hastanede yatış hikayesi, İYE profilaksisi, Klebsiella türleri ile enfeksiyon, 1 yaşından küçük olmak, uzun süreli profilaksi, profilakside sefalosporin kullanımı ve temiz aralıklı kateterizasyon uygulanması risk faktörü olarak bulunmuştur (7,293,294,295,296).

2.2.7. GSBL'nin Saptanması

GSBL tayini fenotipik veya genotipik testlerle yapılabilir. Fenotipik testler klinik tanı laboratuvarlarında kullanılırken, genotipik testler referans ve araştırma laboratuvarlarında kullanılır (288). Fenotipik testler tarama ve doğrulama testlerini içermektedir. Tarama testi, sefpodoksim, sefotaksim, seftazidim, seftriakson veya aztreonama direnci değerlendirir. Doğrulama testi ise bu antibiyotiklerle klavulonik asidin arasındaki sinerjiyi değerlendirir. Çift

disk sinerji testi, E-test, combine disk yöntemi doğrulama testlerine örneklerdir (297,298).

Genotipik testler, polimeraz zincir reaksiyonu ile özgül genlerin amplifikasyonuna dayanır. Teknik olarak zor olsa da izolatta hangi özgül GSBL tipinin olduğunu saptamada önemlidir. Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilir (299).

Toplum sağlığını tehdit eden tüm mikroorganizmalarda olduğu gibi GSBL sentezleyen suşların da özellikle araştırılması ve klinisyenlere bildirilmesi gerekir. Bu konuda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de antibiyotik duyarlılık testlerinde birliktelik sağlamak amacıyla, en sık Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) temel alınmaktadır.

CLSI'a göre; standart yöntemlerle GSBL varlığından şüphelenildiğinde, kesinleştirmek için klavulanik asit içeren testler (örn: Disk yöntemi ya da Etest) kullanılmalıdır. Genel olarak; klavulanik asit ile beraberken test edilen 3. kuşak sefalosporinin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri, klavulanik asit olmadan belirlenen MİK değerlerine göre dilüsyon testinde 8 kat azalma, diffüzyon testinde de ≥ 5 mm artmagösteriyorsa GSBL varlığı düşünülmelidir. GSBL sentezleyen bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda da genişlemiş spektrumlu sefalosporinlerin yararı olmadığından, bu enzimi içerdiği kanıtlanan bakteriler sefamisinler dışında tüm sefalosporinlere, ek olarak tüm penisilinlere ve aztreonama in vitro sonuçlar dikkate alınmaksızın dirençli olarak bildirilmesi önerilmektedir. Ancak idrar izolatları için GSBL tarama testinin uygulanmasının sıklık, tedavi ve enfeksiyon kontrolleri göz önüne alınarak her merkezin kendine ait olduğu belirtilmektedir (300).

2.2.8. GSBL'de Kontrol Önlemleri ve Tedavi

Üriner sistem enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklere direncin artması, bunun yanı sıra bu enfeksiyonlardan sorumlu mikroorganizmaların GSBL üretmesi, tedavide zorluklara yol açmış ve tedavide yeni seçenekleri gündeme getirmiştir. Uygun antibiyotik seçimine karar verebilmek için bölgesel antibiyotik direnç durumlarının bilinmesi daha da önemli hale gelmiştir.

GSBL üreten Enterobacteriaceae suşları ve hastane enfeksiyonu etkeni olan

diğer gram negatif organizmalar için önerilen hastane enfeksiyonu kontrolü uygulamaları genel olarak benzerdir. Enfeksiyon kontrolünde özellikle GSBL üreten organizmaların hastadan hastaya bulaşının önlenmesi temel hedef olmalıdır. Buna uygun olarak cansız çevrenin kolonizasyonu önlenmeli, medikal aletler ve sağlık personelinin eli ile olan bulaşın engellenmesi için özen gösterilmelidir (259,288,301).

Enfeksiyon kontrolünde hastanede kullanılan antibiyotiklerin seçimi anahtar rol oynamaktadır. Özellikle 3. kuşak sefalosporinlerin kullanımının kısıtlanması ile GSBL üreten mikroorganizmaların prevalansı azalmıştır. Kinolon direnç genleri GSBL genleri ile aynı mobil genetik elemanlar üzerinde taşındığından kinolon kullanımı GSBL pozitif suşların seleksiyonuna katkı sağlayabilir (288,302).

GSBL pozitif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda antibiyotik seçenekleri sınırlıdır. Bu enfeksiyonların etkenleri in vitro olarak duyarlı görünseler bile sefamisinler hariç diğer sefalosporinlerle tedavi sonuçları kötüdür. Ayrıca GSBL pozitif izolatlar yüksek oranda florokinolon veya aminoglikozidler gibi diğer antibiyotiklere de direnç gösterir (258). GSBL pozitif patojenler ile gelişen hastalıklarda tedavi önerileri tablo 2.11’de gösterilmiştir (259).

Tablo 2.11. GSBL üreten patojenlerde tedavi önerileri (259).

Enfeksiyon tipi	İlk tercih tedavi	İkinci tercih tedavi
İYE	Kinolon*	CAM
Bakteriyemi	Karbapenem	Kinolon*
Nazokomiyal pnömoni	Karbapenem	Kinolon*
İntraabdominal enfeksiyon	Karbapenem	Kinolon* (metronidazol ile)
Menenjit	Meropenem	Polimiksin B (intratekal)

*’= patojen kinolona duyarlı ise ‘CAM’ = Amoksisilin klavulanat

GSBL pozitif patojenlerle gelişen ciddi enfeksiyonlarda etkinliği ısıpatlanmış tek ajan karbapenem ailesidir (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem) (299,303). İmipenem veya meropenem ile tedavi, sağkalım ve bakterilerin yok edilmesinde en iyi sonuçlar vermiştir. İmipenem ve meropenemin etkinlik açısından belirgin farkları yoktur. Doripenem ise daha yeni bir karbapenemdir. Doripenemin GSBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanımı ile ilgili klinik bilgiler kısıtlıdır. Fakat meropenem ve imipeneme eşdeğer etkinliğinin olduğu üzerinde durulmaktadır. Ertapenemin günde tek doz kullanım avantajı vardır (299). İn vitro aktivitesi de iyidir. Klinik kullanımını öneren çalışmalar giderek artmaktadır (309). GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu bakteriyemi, ventilatör ilişkili pnömoni ve İYE’de ertapenem kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur (151). Çok merkezli, prospektif bir kohort çalışmasında K. Pneumoniae bakteriyemisi olan 85 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tüm örneklerin meropenem veya imipeneme duyarlı olduğu, %71’inin gentamisine, %47’sinin piperasilin-tazobaktama, %20’sinin siprofloksasine dirençli olduğu, bakteriyeminin ilk 5 günlük döneminde karbapenem kullanımının düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (288). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocuk yaş grubunda GSBL üreten E.coli ve K. Pneumoniae’ye bağlı İYE geçiren 1167 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ise GSBL üreten E. coli suşlarında imipenem direnci %6, amikasin direnci %9, gentamisin direnci %10, piperasilin-tazobaktam direnci %20, siprofloksasin direnci %44, amoksisilin-klavulanik asit direnci %93, trimetoprim-sülfametoksazol direnci %96, seftriakson, sefotaksim, sefoksitin, sefuroksim ve sefazolin direnci ise %100 bulunmuştur. Benzer şekilde GSBL üreten K. pneumoniae suşlarında ise imipenem direnci gözlenmemiş, gentamisin direnci %4, siprofloksasin direnci %5, amikasin direnci %11, piperasilin-tazobaktam direnci %50, amoksisilin-klavulanik asit direnci %58, trimetoprim-sülfometoksazol direnci %77 saptanmış, seftriakson, sefotaksim, sefoksitin, sefuroksim, sefazolin direnci %100 saptanmıştır (152).

GSBL üreten Enterobacteriaceae’da piperasilin/tazobaktama artmış direnç oranı bu ajanın olası terapötik faydasını sınırlandırmaktadır. Toplum kökenli GSBL üreten izolatların neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının etkin tedavisinde CAM akılda tutulmalıdır (306).

GSBL pozitif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda sefamisinler hariç sefalosporinlerle (örn. sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim) tedavinin klinik sonuçları iyi değildir. Sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) GSBL enzimleri ile hidrolize olmazlar. Bununla birlikte GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar sefamisinlere karşı porin kaybına bağlı ve eşlik eden AmpC β -laktamaz ekspresyonuna bağlı olarak dirençli olabilir. Klinik verilere göre GSBL ilişkili enfeksiyonların tedavisinde sefamisinlerin kullanımı sınırlıdır (288).

GSBL üreten organizmalar düşük veya yüksek seviyede kinolon direnci gelişimini sağlayan genetik materyalleri taşıyabilirler. GSBL pozitif enfeksiyonların ampirik tedavisinde kinolonların tercih edilmesi durumunda olası kinolon direnci nedeniyle tedavi başarısızlığı görülebilir (288). Maalesef GSBL üreten bakterilerin florokinolonlara in vitro olarak gösterdiği direnç giderek artmaktadır. Yeni kinolonların da siprofloksasine ek bir üstünlüğü yoktur (259). Bu bulgular ile ilişkili olarak yapılan 2 geniş kapsamlı çalışmada, *K. pneumoniae* bakteriyemisinde kinolon ve karbapenemler karşılaştırılmıştır. Bir çalışmada karbapenemlerin kinolonlara göre daha etkili olduğu, diğer çalışmada ise etkinliklerinin benzer olduğu tespit edilmiştir (304,307). İdrarda çok yüksek ilaç konsantrasyonuna ulaşabildikleri için bakteriyeminin eşlik etmediği İYE'lerde florokinolonlarla tedavi göreceli olarak daha güvenilirdir (258).

Aminoglikozidler GSBL pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilirse de, GSBL taşıyan plazmidler aminoglikozid direnç genlerini de taşıyabilir. Aminoglikozidlerin ÜSE dışında hastane enfeksiyonlarında ve ampirik tedavide tek başına kullanılmaları uygun değildir (308).

GSBL pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek diğer ajanlar: tigesiklin, polimiksin, fosfomisin, pivmesilinam, nitrofurantoin ve temosilindir. Ayrıca uygun bir sefalosporin ile β -laktamaz inhibitörlerinin kombinasyonu bu ajanların GSBL pozitif enfeksiyonların tedavisinde etkinliğini artırmaktadır (288,305).

Tigesiklinin GSBL üreten bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlarda etkinliğini gösteren klinik bilgiler sınırlıdır. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, İYE ve kan yoluyla yayılan enfeksiyonlar gibi enfeksiyonlarda etkinliği konusunda belirsizliğe yol açmaktadır. Tigesiklinin sadece %10-15'i değiştirilmeden idrar geçmektedir. Dokulara fazla yayıldığı için etkin serum konsantrasyonları da elde edilememektedir (155,288).

Fosfomisin, komplike ve komplike olmayan İYE için ağız yolu ile kullanılabilir antibiyotiklerden biridir. Toplumda bu antibiyotiğin sık kullanımı GSBL üreten bakterilerde fosfomisin direncini arttırmıştır (153,154).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 6 Kasım 2017 ve 6 Ağustos 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.'nda başta Çocuk Nefroloji polikliniği olmak üzere polikliniklerde ya da yataklı servislerde GSBL pozitif İYE tanısı alan 102 hasta vaka grubunu oluşturmuştur. Kontrol grubu olarak ise aynı tarihler aralığında, vaka grubu ile aynı kriterleri taşıyan, yaş ve İYE etkeni benzer ancak GSBL negatif üriner sistem enfeksiyonu olan 102 hasta seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 1 ay-18 yaş arası ateşin eşlik ettiği ya da ateşsiz seyreden İYE tanısı alan, tam idrar analizinde lökosit ya da nitrit pozitif saptanan ya da tam idrar analizinde lökosit >5 olan, idrar kültüründe GSBL pozitif ya da negatif mikroorganizma üreyen hastalar olarak belirlendi. 1 ay altı ve 18 yaş üstü olan hastalar, idrar yolu enfeksiyonu ile beraber başka bir enfeksiyon odağı olan ya da idrar kültüründe kontaminasyon saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Sonuçta toplam 204 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar verileri, retrospektif olarak hastane sistemindeki bilgiler incelenerek elde edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm İYE geçiren çocukların ailelerinden, enfeksiyon geçirmekte iken geriye dönük olarak sorgulanmak üzere, son 6 ay içerisinde ayaktan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uygun olmayan süre ve dozda antibiyotik kullanımı, profilaktik antibiyotik kullanımı, yoğun bakımda veya hastanede yatış öyküsü, invaziv medikal cihaz kullanımı, nazogastrik tüp, periton dializ kateteri, santral venöz kateter, cerrahi veya üriner kateter öyküsü, eşlik eden ciddi hastalık varlığı, düşük doğum ağırlığı, nörolojik disfonksiyon, altta yatan renal patoloji, immunsupresif ilaç kullanım öyküsü sorgulanarak oluşturulan bilgiler bilgisayar ortamına aktarılarak toplandı. Cinsiyet, başvuru sırasındaki yaşı (ay olarak), başvuru yakınması, tam idrar analizi, idrar kültür sonucu, tam kan sayımı, CRP, görüntüleme yöntemleri (USG, DMSA, VSUG) kaydedildi.

Çalışma grubuna, Kırıkkale Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı tarafından değerlendirilmiş, idrar kültüründe $\geq 10^5$ CFU/mL GSBL pozitif gram negatif bakteri üremesi olan 0-17 yaş grubundaki ateşli veya ateşsiz İYE geçiren hastalar dahil edilmiştir. Yatan hastalarda hastaneye yatıştan 72 saat geçtikten sonra alınan kültürlerde raporlanan üremeler hastane enfeksiyonu olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle yatan hastalarda, vaka ve kontrol grubuna yatışta ve yatıştan sonraki 72 saat içerisinde alınan idrar kültüründe üreme olan hastalar dahil edilmiştir. İdrar örnekleri idrar kontrolü olan çocuklarda perine temizliği yapıldıktan sonra alınan orta akım idrarı ile alınarak besiyerine ekilmiştir.

Hastaların yaş sınıflaması WHO kriterlerine göre 1-11 ay, 12-59 ay, 60 ay ve üstü şeklinde yapılmıştır (7).

Suprapubik bölgede ağrı, dizüri ve pollaküri gibi bulguları olanlar alt İYE olarak kabul edilirken, kostovertebral hassasiyet, yüksek ateş, hipotermi, karın ağrısı, kusma ve akut faz reaktanlarında pozitiflik saptananlar üst İYE olarak kabul edildi.

Çalışma bulguları anlatılırken GSBL üreten mikroorganizmalardan “GSBL(+)”, üretmeyenlerden “GSBL(-)”; vaka grubundan “GSBL pozitif grup” veya “GSBL pozitif İYE tanısı alanlar”, kontrol grubundan “GSBL negatif grup” veya “GSBL negatif İYE tanısı alanlar” olarak bahsedilmiştir.

3.1. Laboratuvar Tetkikleri

Tam kan sayımı, Kırıkkale Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı’ndaki Abott Cell Dyn cihazı kullanılarak yapıldı. CRP turbidimetrik yöntemle, eritrosit sedimentasyon hızı ise Westergren yöntemiyle çalışıldı.

Mikroskopik inceleme: Piyüri ve bakteriüri açısından alınan 10 ml idrar örneği 2 saat içerisinde 3000 rpm hızında 5 dakika süreyle santifüj edildikten sonra, x40 büyütmede her mikroskop sahasında 5 veya daha fazla lökosit görülmesi piyüri, herhangi bir sayıda bakteri görülmesi ise bakteriüri olarak değerlendirildi. Bazı idrarların mikroskopik incelemesi ise UF-1000 i Sysmex (Roche) markalı cihazda yapıldı. Her mikrolitre idrarda 10’un üzeri lökosit piyüri, 10’un üzeri eritrosit hematüri ve 100’ün üzeri bakteri bakteriüri olarak

değerlendirildi.

İdrar analizi: Biyokimyasal inceleme için santrifüj edilmemiş, taze idrar kullanıldı. İdrarın asitliği, dansitesi, nitrit reaksiyonu, lökosit esteraaz aktivitesi ve diğer biyokimyasal özellikleri için Urisys 2400 Casette (Roche) stripler kullanıldı.

İdrar kültürü çalışması: Kırıkkale Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen idrar kültürlerinden 10 ml idrar örneği kanlı agar ve EMB agar besiyerine ekilmiştir. 35°C'de bir gecelik inkübasyon sonrası ml'de 100.000 cfu üzerinde bakteri üreyen kültürlerdeki bakteriler tanımlanmış ve antibiyotik duyarlılık testleri (Crystal, BBL, Becton, Dickinson and Company, Sparks, U.S.A.) uygulanmıştır. Çeşitli antibiyotiklere (ampisilin, SAM, CAM, amikasin, gentamisin, sefiksim, sefepim, sefprozil, sefazolin, sefalotin, sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefepim, nitrofurantoin, TMP-SMX, siprofloksasin, imipenem ve meropenem) in vitro duyarlılık disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testlerinde ve GSBL enzimlerinin tanımlanmasında CLSI'nın standartları uygulanmıştır (300).

GSBL üretiminin belirlenmesi için CLSI önerileri doğrultusunda tarama ve doğrulama testleri yapılmıştır. Bu testlerde klavulanik asit içeren kombinasyon diskleri kullanıldı. Sefotaksim (30 µg) ve seftazidim (30 µg) disklerine 10 µg klavulanik asit eklenerek bir gece 35°C'de inkübasyon sonrası klavulanik asit içeren ve içermeyen disklerin etrafındaki inhibisyon zonları karşılaştırıldı. Kombinasyon diskleri etrafındaki zon, klavulanik asit içermeyen disk etrafındaki zona göre 5 mm veya daha genişse, GSBL pozitif kabul edildi.

Çalışma protokolü için Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı Etik Komisyonu'nun 17/01 sayılı, 03.10.2017 tarihli kararı ile onay alınmıştır. Çalışmaya alınan çocukların aileleri çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgilendirildi, yazılı olamları alındı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median (minimum-maksimum) değerler ile özetlendi. Normal dağılım göstermeyen

sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. İstatistiksel anlamlılık testi olarak ki kare testi veya Fisher kesin test kullanılmıştır. GSBL (+) risk faktörlerinin belirlenmesi için “odds” oranı (tahmini rölatif risk) hesaplanması yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. 'de 6 Kasım 2017 ve 6 Ağustos 2018 tarihleri arasında başta Çocuk Nefroloji ve Romatoloji polikliniği olmak üzere polikliniklerde ya da yataklı servislerde üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan 204 (102 GSBL pozitif ve 102 GSBL negatif) hastanın yaşa, cinsiyete ve GSBL pozitiflik durumuna göre dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş, Cinsiyet ve GSBL Pozitiflik Durumuna Göre Dağılımı

	GSBL(Negatif) (n=102)		GSBL(Pozitif) (n=102)		P Değeri*
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	13	%12,7	16	%15,7	0,548
Kız	89	%87,3	86	%84,3	
Yaş					
1-11 ay	17	%16,6	16	%15,7	0,656
12-59 ay	29	%28,4	27	%26,4	
60-143 ay	36	%35,4	44	%43,2	
>144 ay	20	%19,6	15	%14,7	
Toplam	102	%100	102	%100	

*Ki-kare testi

Vaka grubu ve kontrol grubu toplam 204 hastanın yaşları değerlendirildiğinde GSBL pozitif İYE'li gruptaki hastaların yaş ortalaması $6,2\pm 4,7$ yıl (1 ay-17,5 yıl), GSBL negatif gruptaki hastaların yaş ortalaması $6,6\pm 5,1$ yıl (1 ay-17 yıl) bulundu. Toplam 204 hastanın %85,8'i (n=175) kız, %14,2'si (n=29) erkek olarak saptandı.

GSBL pozitif İYE saptanan 102 çocuk hastanın %15,7'si (n=16) erkek, %84,3'ü (n=86) kızdı. Bu gruptaki hastaların %15,7'si 1-11 ay, %26,4'i 12-59 ay, %43,2'si 60-143 ay, %14,7'si 144 ay ve üzerindedir. GSBL negatif İYE saptanan 102 çocuk hastanın %12,7'si erkek, %87,3'ü kızdı. Bu gruptaki hastaların %16,6'si 1-11 ay, %28,4'ü 12-59 ay, %35,4'ü 60-143 ay, %19,6'sı 144 ay ve üzerindedir (Tablo 4.1). Her iki grupta da 60-143 ay arası olan hastalar diğer yaş gruplarındaki

hastalardan daha fazlaydı ve bu grupta kızların sayısı daha fazlaydı (%96,2). Bütün yaş gruplarında baktığımızda ise kız hastaların baskınlığı söz konusuydu. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre GBSL durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P=0,548,P=0,656) (Tablo 4.1).

Hastaların semptom ve bulguları incelendiğinde GBSL pozitif grupta ateş 35 hastada (%34,3), dizüri 23 hastada (%22,5), karın ağrısı 17 hastada (%16,6), hematüri 6 hastada (%5,9); GBSL negatif grupta ise ateş 32 hastada (%31,4), dizüri 44 hastada (%43,1), bulantı veya kusma 19 hastada (%18,6), karın ağrısı 20 hastada (%19,6) saptanmıştır (Tablo 4.2) .

Dizüri GBSL negatif grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur (p=0,002). Ateş, idrar kaçırma, huzursuzluk, iştahsızlık, halsizlik ve uzamış sarılık semptomlarının GBSL pozitif İYE tanısı alan hastalarda daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Tablo 4.2. GBSL Pozitif ve Negatif İYE Tanısı Alan Hastaların Başvuru Belirtilerine Göre Dağılımı

Şikayet	GSBL(Negatif) (n=102)		GSBL(Pozitif) (n=102)		Toplam	P*
	n	%	n	%		
Karın ağrısı	20	%54,1	17	%45,9	37 (%100)	0,586*
Bulantı/kusma	19	%50,0	19	%50,0	38 (%100)	1,000*
Ateş	32	%47,8	35	%52,2	67 (%100)	0,655*
Dizüri	44	%65,7	23	%34,3	67 (%100)	0,002*
Sık idrar yapma	5	%55,6	4	%44,4	9 (%100)	1,000**
İdrar kaçırma	17	%47,2	19	%52,8	36 (%100)	0,713*
Büyüme gelişme geriliği	2	%66,7	1	%33,3	3 (%100)	1,000**
Hematüri	12	%66,7	6	%33,3	18 (%100)	0,139*
İdrarda koku	4	%66,7	2	%33,3	6 (%100)	0,683**
Huzursuzluk	1	%33,3	2	%66,7	3 (%100)	1,000**
İştahsızlık	1	%20,0	4	%80,0	5 (%100)	0,369**
İdrarda akıntı	5	%50,0	5	%50,0	10 (%100)	1,000*
Yan ağrısı olan	4	%66,7	2	%33,3	6 (%100)	0,683**
Halsizlik	0	%0,0	3	%100	3 (%100)	0,246**
Uzamış sarılık	0	%0,0	1	%100	1 (%100)	1,000**

*Ki-kare testi

**Fisher's testi

Başvuru sırasındaki klinik durum açısından karşılaştırıldığında GSBL pozitif hasta grubundaki hastaların 65 tanesi (%63,7) sistit, 37 tanesi (%36,3) akut piyelonefrit tanısı almıştır. GSBL negatif hasta grubundaki hastaların 70 tanesi (%68,6) sistit, 32 tanesi (%31,4) akut piyelonefrit tanısı almıştır.

Sistit, her iki grupta da yüksek görülmüştür. Belirgin olarak GSBL negatif grupta (%68,6) daha fazla görülmüştür, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,459). Akut piyelonefrit (APN) ise GSBL pozitif grupta daha fazladır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,459).

Tablo 4.3. GSBL Pozitif ve Negatif İYE Tanısı Alan Hastaların Başvuru Sırasındaki Klinik Durumuna Göre Dağılımı

Klinik durum	GSBL(Negatif) (n=102)		GSBL(Pozitif) (n=102)		P Değeri*
	n	%	n	%	
Alt üriner sistem enfeksiyonu (Sistit)	70	%68,6	65	%63,7	0,459
Üst üriner sistem enfeksiyonu (APN)	32	%31,4	37	%36,3	
Toplam (sayı+yüzde)	102	%100	102	%100	

*Ki-kare testi

Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde GSBL pozitif grupta 1-11 ay arasında %37,5 akut piyelonefrit, %62,5 sistit; 12-59 ay arasında %48,1 akut piyelonefrit, %51,9 sistit; 60-143 ay arasında %31,8 akut piyelonefrit, %68,2 sistit; 144 ay üstünde ise %26,7 akut piyelonefrit, %73,3 sistit görülmektedir.

GSBL pozitif İYE geçirmek için olası risk faktörü olduğu düşünülerek değerlendirmeye alınan İYE' den önceki son 6 ayda geçirilmiş İYE değerlendirilmiş, 204 hastanın verilerine ulaşılabilmektedir. GSBL pozitif İYE tanısı alan hastaların %43,1'inin (n=44), GSBL negatif İYE tanısı alan hastaların %27,4'ünün (n=28) son 6 ay içerisinde İYE geçirdiği saptandı. Son 6 ay içerisinde İYE geçirme öyküsü GSBL pozitif hasta grubunda daha fazla (n=44, %43,1) görülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,019) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. GSBL Durumuna Göre Son 6 Ayda İYE Öyküsünün Karşılaştırılması

Son 6 ayda İYE öyküsü	GSBL (Negatif) (N=102)		GSBL (pozitif) (N=102)		P Değeri*
	N	%	N	%	
Yok	74	%72,6	58	%56,9	0,019
Var	28	%27,4	44	%43,1	
Toplam (sayı+yüzde)	102	%100	102	%100	

*Ki-kare testi

Olası risk faktörü olduğu düşünülerek son 6 ayda herhangi bir enfeksiyon sebebiyle antibiyotik kullanımı değerlendirmeye alınmıştır. GSBL pozitif ve GSBL negatif grupta son 6 ayda antibiyotik kullanım oranı yüksekti. GSBL pozitif İYE tanısı alan grupta toplam 78 hastanın (%76,4), GSBL negatif İYE tanısı alan grupta ise toplam 66 hastanın (%64,7) antibiyotik kullandığı görüldü. Son 6 ay içinde GSBL pozitif grupta antibiyotik kullanımının daha fazla olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,065).

Son 6 ay içinde sefalosporin grubu antibiyotiklerden seftriakson kullanımı iki grup arasına karşılaştırıldığında GSBL pozitif grupta seftriakson kullanımı daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,011).

Son 6 ayda antibiyotik kullanım sıklığına bakıldığında GSBL pozitif grupta ilk sırayı sefalosporin grubu antibiyotikler alırken, GSBL negatif grupta ise ilk sırayı Penisilin ve grubu antibiotikler almaktadır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. GSBL Pozitif ve Negatif İYE Tanısı Alanlarda Son 6 Ayda Kullanılan Antibiyotiklere Göre Dağılımı

Son 6 ayda kullanılan antibiyotikler	GSBL (pozitif) (N=102)		GSBL (Negatif) (N=102)	
	N	%	N	%
Sefalosporin grubu	58	%56,8	36	%35,2
Sefiksım	33	%32,3	27	%26,4
Sefuroksım aksetil	6	%5,8	2	%1,9
Seftriakson	16	%15,6	5	%4,9
Sefdinir	2	%1,9	1	%0,9
Sefpodoksım	2	%1,9	1	%0,9
Penisilin ve grubu	48	%47	43	%42
Penisilin G	1	%0,9	1	%0,9
Amoksisilin	3	%2,9	4	%3,9
Amoksisilin-klavulanat	42	%41	34	%33
Ampisilin-sulbaktam	2	%1,9	4	%3,9
Makrolid	3	%2,9	10	%9
Kinolon	3	%2,9	2	%1,9
Karbapenem	0	%0,0	1	%0,9
Aminoglikozit	3	%2,9	2	%1,9
TMP-SMX	1	%0,9	1	%0,9
Nitrofurantoin	3	%2,9	5	%4,9
Fosfomisin	0	%0,0	3	%2,9

GSBL pozitif olan gruptaki hastaların 29'u (%28,4), GSBL negatif olan gruptaki hastaların 6'sı (%5,9) İYE profilaksisi için antibiyotik tedavisi alıyordu. Çalışma dâhilinde toplam 35 hasta İYE için profilaktik antibiyotik kullanmıştır. Her iki grupta da en çok kullanılan profilaktik antibiyotik TMP-SMX'dir (Tablo 4.6).

Sonuç olarak GSBL pozitif İYE tanısı alan hastalarda İYE'nin önlenmesi için profilaktik antibiyotik kullanımı, GSBL negatiflere göre daha fazla bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 4.6). Ancak hangi antibiyotiğin bu farkı oluşturduğu bazı antibiyotiklerin düzenli kullanılmaması ve antibiyotik grup sayısının fazla olması nedeniyle istatistiksel olarak gösterilememiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Profilaktik antibiyotik kullanan hastalarda GSBL pozitif veya negatif İYE gelişimi

Profilaksi ajanı	GSBL (Negatif) (N=102)		GSBL (pozitif) (N=102)		P Değeri*
	n	%	n	%	
Profilaksi almıyor (n=169)	96	%94,1	73	%71,6	0,000
Profilaksi alıyor (n=35)	6	%5,9	29	%28,4	
Amoksisilin (n=6)	0		6		
TMP-SMX (n=20)	5		15		
Nitrofurantoin (n=6)	1		5		
Sefiksım (n=1)	0		1		
Sefaleksın (n=2)	0		2		
Toplam (Sayı+Yüzde)	102	%100	102	%100	

*Ki-kare testi

Hastaların idrar tetkiki bulguları incelendiğinde; GSBL pozitif grupta piyüri varlığı 68 hastada (%50,7), GSBL negatif grupta piyüri varlığı 66 hastada (%49,3) saptandı. GSBL pozitif grupta nitrit pozitifliği 48 hastada (%60,8), GSBL negatif grupta 31 hastada (%39,2) saptandı. GSBL durumu ile nitrit pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,015$); GSBL durumu ile piyüri varlığı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,768$) (Tablo 4.7).

Tam idrar analizinde lökosit sayısı açısından her iki grup karşılaştırıldığında GSBL pozitif grupta her sahada ortalama $284,41 \pm 581,58$ (ortanca 64) lökosit, GSBL negatif grupta her sahada $178,87 \pm 371,56$ (ortanca 78) lökosit saptandığı görüldü. GSBL pozitif grupta idrarda lökosit sayısı, GSBL negatif gruptakinden yüksektir. İdrarda lökosit değerleri ile GSBL durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,825$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tam İdrar Analizinde Piyüri Ya Da Nitrit Pozitifliği Varlığının GSBL Pozitif ve GSBL Negatif İYE Üzerine Etkisi

Tam İdrar Analizi	GSBL (Negatif) (N=102)		GSBL (pozitif) (N=102)		Topam (Sayı+Yüzde)	P*	
	n	%	n	%			
Piyüri varlığı							
Yok	36	%51,4	34	%48,6	70	%100	0,768*
Var	66	%49,3	68	%50,7	134	%100	
Nitrit							
Negatif	71	%56,8	54	%43,2	125	%100	0,015*
Pozitif	31	%39,2	48	%60,8	79	%100	
Lökosit sayısı	102		102		204		0,825* *
Ortalama±SS	178,87±371,56		284,41±581,58		231,64±489,66		
Ortanca(en az-en çok)	78 (6-3200)		64 (5-3782)		74,5 (5-3782)		

*Ki-kare testi

**Mann-Whitney U testi

Hastalar kanda lökosit sayısı ve CRP değeri açısından karşılaştırıldığında, GSBL pozitif İYE gelişen hasta grubunda ortalama beyaz küre sayısının $11,25 \pm 5,28 \times 10^3/uL$, ortanca lökosit sayısının $10,30 \times 10^3/uL$ olduğu saptandı. GSBL negatif İYE gelişen hasta grubunda hastaların ortalama beyaz küre sayısı $12,13 \pm 5,73 \times 10^3/uL$, ortanca lökosit sayısı $10,55 \times 10^3/uL$ idi. GSBL pozitif grupta ortalama lökosit sayısı daha düşük oranlarda bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,368$) (Tablo 4.8).

Akut faz reaktanları çalışılan hastalarda GSBL pozitif İYE gelişen grupta CRP'nin ortalama değeri $54,22 \pm 75,59$ mg/L idi. GSBL negatif İYE gelişen grupta CRP'nin ortalama değeri $44,20 \pm 65,38$ mg/L idi. Akut faz reaktanı çalışılan hastalarda CRP düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,233$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kanda Lökosit Sayısının ve CRP Düzeyinin GSBL Pozitif ve GSBL Negatif İYE ile Karşılaştırılması

Serum	GSBL (Negatif)		GSBL (Pozitif)		P***
	N	%	N	%	
Lökosit*	64	%62,7	62	%60,7	0,368
Ortalama±SS**	12,13±5,73		11,25±5,28		
Ortanca (en az-en çok)	10,55 (4,80-31,70)		10,30 (3,90-30,80)		
CRP*	55	%53,9	57	%55,8	0,233
Ortalama±SS**	44,20±65,38		54,22±75,59		
Ortanca (en az-en çok)	10,0 (0,01-317,0)		17,0 (0,0-299,0)		

* Serumda lökosit sayısı ve CRP düzeyi çalışılan hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

** SS; standart sapma

*** Mann-Whitney U testi

Çalışmadaki GSBL pozitif İYE tanısı alan 71 hastanın (%69,6), GSBL negatif İYE tanısı alan 47 hastanın (%46,1) altta yatan bir hastalığı mevcuttu. Altta yatan hastalık varlığı ile GSBL durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001) (Tablo 4.9) .

Hastaların altta yatan hastalık durumu, işeme disfonksiyonu ve VUR öyküsü ile GSBL durumu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,155)(p=0,121)(p=0,176) (Tablo 4.9)

İşeme disfonksiyonu GSBL negatif grupta (n=15) (%14,7) daha fazla saptanmış, veziköüretal reflü (VUR) ise GSBL pozitif grupta (n=18) (%17,6) daha fazla saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların altta yatan hastalıklara göre dağılımı

Altta yatan hastalıklar	GSBL (Negatif)		GSBL(Pozitif)		P*
	N	%	N	%	
Altta yatan hastalık					
Yok	55	%53,9	31	%30,4	0,001
Var	47	%46,1	71	%69,6	
Altta yatan hastalık varsa;					
1) Üriner hastalıklar**	14	%29,7	23	%32,3	0,155
2) İşeme bozuklukları***	18	%38,2	16	%22,5	
3) Diğer****	15	%31,9	32	%45	
İşeme disfonksiyonu					
Yok	87	%85,2	94	%92,1	0,121
Var	15	%14,7	8	%7,8	
VUR öyküsü					
Yok	8	%7,8	14	%13,7	0,176
Var	4	%3,9	18	%17,6	

*Ki-kare testi

** VUR, HN/HUN, antenatal hidronefroz, UP/UV darlık, PUV, nefrolitiazis, konjenital anatomik bozukluk (Böbrekte atrofi veya hipoplazi, ektopik böbrek, tek böbrek, atrofik böbrek, çift toplayıcı sistem, üretral darlık, ureterosal, megaüreter),

*** Nörojenik mesane, işeme disfonksiyonu,

**** Konjenital veya akkiz nötropeni, meningosel/meningomiyelosel, immunsupresif hastalıklar (Ağır kombine immün yetmezlik, Bruton hastalığı, selektif IgA eksikliği, süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi), hidrosefali/VP şant, lösemi/lenfoma, astım/hışıltılı çocuk, periyodik ateş sendromları, ABY/KBY, enürezis noktürna, hipotiroidi

GSBL pozitif grupta 90 hastanın, GSBL negatif grupta ise 93 hastanın USG sonuçlarına ulaşılmıştır. GSBL pozitif hastaların %53,3'ünün, GSBL negatif hastaların %41,9'unun USG'si anormal bulunmuştur. GSBL pozitif grupta USG'de anormal bulgusu olanlar GSBL negatif gruba göre daha fazladır. Hastaların USG rapor verileri ile GSBL durumu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,123) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların USG bulgularının dağılımı

USG Bulguları**	GSBL (Negatif)		GSBL (Pozitif)		P *
	N	%	N	%	
Normal	54	%58,1	42	%46,7	0,123
Patolojik	39	%41,9	48	%53,3	
Toplam (Sayı+yüzde)	93	(%100)	90	%100	

*Ki-kare testi

**İstatistiksel değerlendirme USG yapılmış olanlar ve ana gruplar üzerinden yapılmıştır.

GSBL pozitif ve negatif grupta VCUG'si olan hastaların bulguları Tablo 4.12'de gösterilmiştir. VCUG'nin akut piyelonefrit (APN) gelişen hastalarda yapılması nedeniyle GSBL pozitif grupta 29 hastanın, GSBL negatif grupta 12 hastanın VCUG sonuçlarına ulaşılmıştır. VCUG bulguları olan GSBL pozitif grupta 18 hastanın (%62,1), GSBL negatif grupta 5 hastanın (%41,6) VCUG sonucu patolojik saptandı. VCUG bulguları iki grup arasında karşılaştırıldığında, VCUG sonucu patolojik olanlar GSBL pozitif grupta daha fazlaydı, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,231) (Tablo 4.11).

VCUG sonucuna göre GSBL pozitif grupta 11 hastada VUR saptanmazken, 11 hastada Evre I-III VUR, 7 hastada Evre IV-V VUR saptanmıştır. GSBL negatif grupta 7 hastada VUR saptanmazken, 5 hastada Evre I-III VUR saptandı. GSBL pozitif hasta grubunda Evre I-III VUR ve Evre IV-V VUR saptanma oranları GSBL negatif gruba oranla daha fazla bulundu (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların VCUG bulgularına göre dağılımı

VCUG Bulguları	GSBL (Negatif)		GSBL (Pozitif)		P Değeri*
	N	%	N	%	
Normal	7	%58,3	11	%37,9	0,231
Patolojik	5	%41,6	18	%62,1	
VSUG patolojikse; Evre I-III VUR (uni/bilateral)	5	%100	11	%61,1	
Evre IV-V VUR (uni/bilateral)	0	%0,0	7	%38,8	
Toplam (sayı+yüzde)	12	%100	29	%100	

*Ki-kare testi

GSBL pozitif grupta 19 hastanın, GSBL negatif grupta 4 hastanın DMSA sonuçlarına ulaşılmıştır. GSBL pozitif İYE tanısı alan hastaların %52,6'sının (n=10), GSBL negatif İYE tanısı alan hastaların ise %50'sinin (n=2) DMSA'sında renal skar bulunmaktaydı (Tablo 4.12). GSBL pozitif grupta renal skarı olanların oranı GSBL negatif gruba göre fazlaydı. Renal skar durumu ile GSBL durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,000) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastaların DMSA sonuçlarına göre renal skar varlığı

DMSA**	GSBL (Negatif)		GSBL (Pozitif)		P Değeri*
	N	%	N	%	
Normal	2	%50	9	%47,3	0,100
Patolojik (Renal skar mevcut)	2	%50	10	%52,6	
Toplam (sayı+yüzde)	4	%100	19	%100	

* Fishers testi

** İstatistiksel değerlendirme DMSA yapılmış olanlar üzerinden yapılmıştır.

Genel olarak her iki grupta *E. coli* daha fazla üremiştir. Ancak GSBL negatif gruptaki hastalarda *Klebsiella pneumoniae* üremesi, GSBL pozitif gruptakilere göre daha fazla bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0,158).

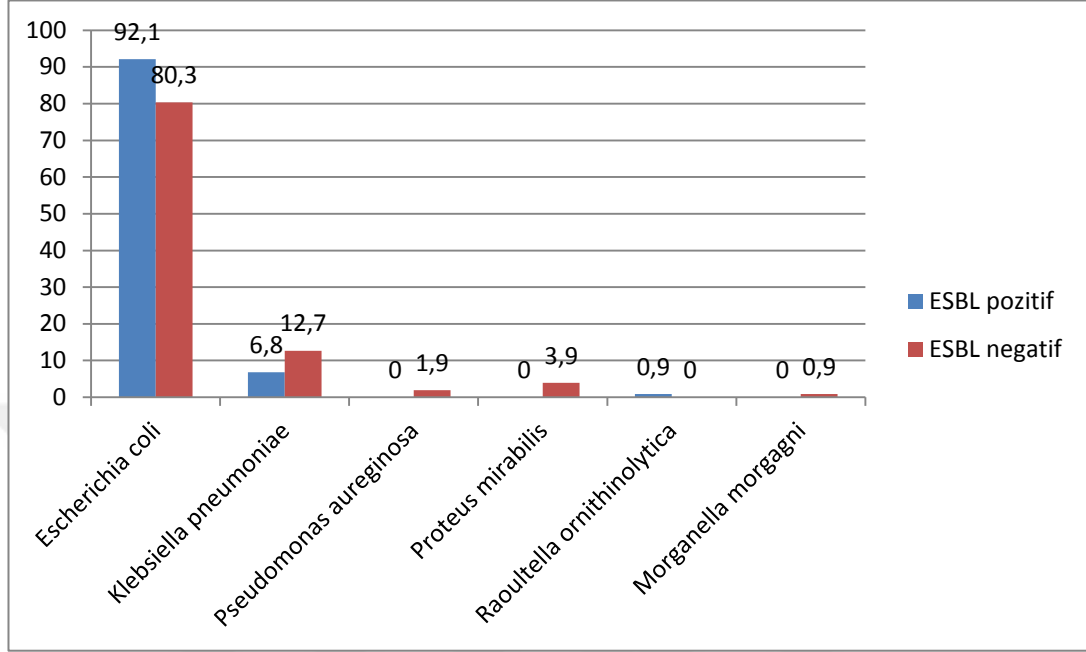
Mikroorganizma türlerine bakıldığında GSBL pozitif grupta *E. coli* %92,1, *K. pneumoniae* %6,8, *R. ornithinolytica* %0,9 oranında izole edilmiştir. GSBL negatif grupta ise *E. coli* %80,3, *K. pneumoniae* %12,7, *P. Aureginosa* %1,9, *P. Mirabilis* %3,9, *M. Morgagni* %0,9 oranında izole edilmiştir (Tablo 4.13)(Şekil 4.1).

Hastaların GSBL pozitif ve negatif İYE’lerde üreyen bakterilerin dağılımı tablo 4.13. gösterilmiştir.

Tablo 4.13. GSBL pozitif ve negatif İYE’lerde üreyen bakteriler

Kültürde üreyen bakteri	GSBL (Negatif)		GSBL (Pozitif)	
	N	%	N	%
<i>Escherichia coli</i>	82	%80,4	94	%92,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	%12,7	7	%6,9
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	2	%2,0	0	%0,0
<i>Proteus mirabilis</i>	4	%3,9	0	%0,0
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	0	%0,0	1	%0,9
<i>Morganella morgagni</i>	1	%1,0	0	%0,0
Toplam (sayı+yüzde)	102	%100	102	%100

Şekil 4.1. GSBL pozitif ve negatif İYE'lerde idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar (%)



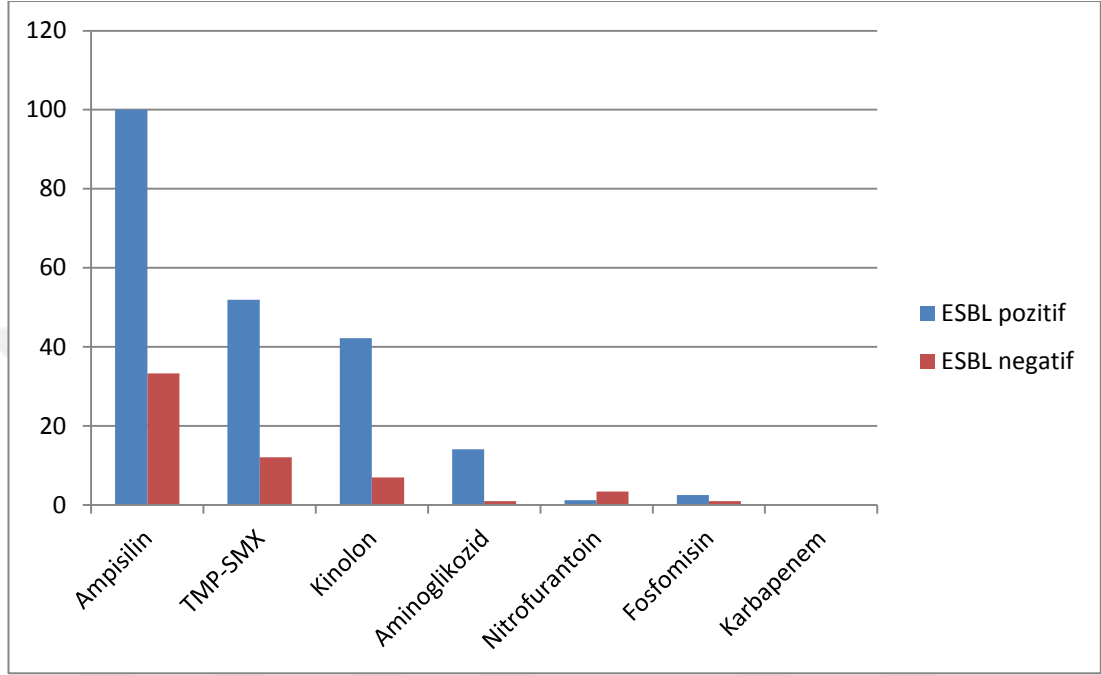
Çalışmaya aldığımız GSBL pozitif İYE'li vakalarda ampisiline %100 (n=9), amoksisilin-klavulanata %71,4 (n=5), sefiksim %100 (n=1), sefuroksim aksetile %100 (n=17), seftriaksona %100 (n=13), seftazidime %100 (n=1), TMP-SMX'e %51,9 (n=40), siprofloksasine %42,5 (n=40), levofloksasine %33,3 (n=1), piperasilin tazobaktama %31,8 (n=7), gentamisine %26,5 (n=17), tigesikline %25 (n=1), fosfomisine %2,5 (n=2), nitrofurantoine %1,2 (n=1) direnç saptanmıştır. Karbapenem grubu antibiyotiklere (meropenem, ertapenem, imipenem), amikasine, kolistine direnç gelişmemiştir (Tablo 4.14) (Şekil 4.2).

Çalışmaya aldığımız GSBL negatif İYE'li vakalarda ampisiline %33,3 (n=20), amoksisilin-klavulanata %0 (n=2), sefiksim %2,2 (n=1), sefuroksim aksetile %8,4 (n=7), seftriaksona %4,3 (n=3), seftazidime %2,6 (n=1), TMP-SMX'e %12,1 (n=9), siprofloksasine %7,1 (n=6), levofloksasine %0 (n=2), piperasilin tazobaktama %4,5 (n=1), gentamisine %2,1 (n=1), tigesikline %0 (n=2), fosfomisine %1 (n=1), nitrofurantoine %3,4 (n=3) direnç saptanmıştır. Karbapenem grubu antibiyotiklere (meropenem, ertapenem, imipenem), amikasine, kolistine, tigesikline, levofloksasine direnç gelişmemiştir (Tablo 4.14) (Şekil 4.2).

Tablo 4.14. Bakterilerin GSBL pozitif ve negatif olmalarına göre antibiyogramlarında çalışılan antibiyotiklere karşı direnç gelişenlerin dağılımları

Antibiyotikler*	GSBL Negatif				GSBL Pozitif				p
	Dirençli		Duyarlı		Dirençli		Duyarlı		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Penisilin ve grubu;									
Ampisilin	20	%33,3	40	%66,6	9	%100	0	%0,0	
Amoksisilin+klavul.	0	%0,0	2	%100	5	%71,4	2	%28,5	
Sefalosporinler									
Sefiksım	1	%2,2	44	%97,8	1	%100	0	%0,0	
Sefuroksım aksetil	7	%8,4	76	%91,5	7	%100	0	%0,0	
Seftriakson	3	%4,3	66	%95,6	13	%100	0	%0,0	
Seftazidim	1	%2,6	37	%97,4	1	%100	0	%0,0	
Sefepim	0	%0,0	2	%100	0	%0,0	1	%100	
Sefoksitin	0	%0,0	29	%100	0	%0,0	5	%100	
Karbapenemler									
Meropenem	0	%0,0	17	%100	0	%0,0	75	%100	
Ertapenem	0	%0,0	7	%100	0	%0,0	51	%100	
İmipenem	0	%0,0	5	%100	0	%0,0	51	%100	
Aminoglikozidler									
Gentamisin	1	%2,1	46	%97,9	17	%26,5	47	%73,5	
Amikasin	0	%0,0	46	%100	0	%0,0	56	%100	
Kinolonlar									
Siprofloksasin	6	%7,1	78	%92,9	40	%42,5	54	%57,5	
Levofloksasin	0	%0,0	2	%100	1	%33,3	2	%66,7	
Fosfomisin	1	%1	91	%99	2	%2,5	75	%97,5	
Nitrofurantoin	3	%3,4	85	%96,6	1	%1,2	81	%98,8	
TMP-SMX	9	%12,1	65	%87,9	40	%51,9	37	%48,1	
Tigesiklin	0	%0,0	2	%100	1	%25	3	%75	
Kolistin	0	%0,0	3	%100	0	%0,0	3	%100	
Piperasilin tazobaktam	1	%4,5	21	%95,5	7	%31,8	15	%68,2	

Şekil 4.2. GSBL Pozitif ve Negatif İYE Etkenlerinde Çeşitli Antimikrobiyal İlaçlara Belirlenen Dirençler (%)



GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin dağılımı Tablo 4.15’de gösterilmiştir.

Genel olarak çalışmada GSBL pozitif gruptaki hastaların %65,7’sinde 3. kuşak sefalosporinlerin, % 9,8’inde fosfomisinin, %5,8’inde penisilin ve grubu antibiyotiklerin, %4,9 nitrofurantoinin, %2,9’unda aminoglikozidlerin, %2,9’unda karbapenem grubu antibiyotiklerin verildiği belirlenmiştir. GSBL negatif gruptaki hastaların çok büyük bir kısmının (%75,5) tedavisinde 3. kuşak sefalosporinlerin kullanıldığı görülmüştür. GSBL negatif İYE gelişen hastalarda 3. kuşak sefalosporinlerin ilk tercih olarak ve GSBL pozitif gruba göre daha yüksek oranda kullanıldığı saptandı. Karbapenem grubu antibiyotiklerin GSBL negatif grupta tercih edilmediği gözlemlendi (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. GSBL pozitif ve GSBL negatif İYE tanısı alan hastaların tedavisinde uygulanan antibiyotikler

Antibiyotikler *	GSBL (Negatif)		GSBL (Pozitif)		Toplam hasta sayısı
	N	%	N	%	
Sefalosporinler	78	%76,4	69	%67,6	147
Sefiksim	49	%48	41	%40,2	90
Sefuroksim aksetil	1	%0,9	2	%1,9	3
Seftriakson	24	%23,5	23	%22,5	47
Sefaperazon	0	%0,0	2	%1,9	2
Sefpodoksim	2	%1,9	1	%0,9	3
Sefdinir	2	%1,9	0	%0,0	2
Penisilin ve grubu	3	%2,9	6	%5,8	9
Amoksisilin	1	%0,9	1	%0,9	2
Ampisilin	1	%0,9	1	%0,9	2
Amoksisilin-klavulanat	0	%0,0	4	%3,9	4
Ampisilin-sulbaktam	1	%0,9	0	%0,0	1
Karbapenemler	0	%0,0	3	%2,9	3
Meropenem	0	%0,0	1	%0,9	1
Ertapenem	0	%0,0	1	%0,9	1
İmipenem	0	%0,0	1	%0,9	1
Aminoglikozitler	4	%3,9	3	%2,9	7
Gentamisin	2	%1,9	0	%0,0	2
Amikasin	2	%1,9	3	%2,9	5
Siprofloksasin	2	%1,9	2	%1,9	4
Fosfomisin	2	%1,9	10	%9,8	12
Nitrofurantoin	4	%3,9	5	%4,9	9
TMP-SMX	1	%0,9	1	%0,9	2

* Hastanın aldığı tedavi; ampirik başlanan antibiyotik idrar kültürü sonucu duyarlı ise verilen tedavi olarak kabul edilmiş, idrar kültürü sonucu duyarlı değilse kültür sonucuna göre başlanan antibiyotik verilen tedavi olarak kabul edilmiştir.

GSBL pozitif İYE geçirmek için olası risk faktörü olarak düşündüğümüz özelliklerden altta yatan renal patoloji, eşlik eden hastalık, immunsupresif ilaç kullanımı, son 6 ayda hastaneye yatışı, son 6 ayda geçirilmiş İYE, son 6 ayda seftriakson kullanımı, son 6 ayda ürolojik girişim, son 6 ayda idrar sondası uygulanması, TAK uygulanması, profilaktik antibiyotik kullanımı araştırılmıştır.

Altta yatan renal patoloji bulunması (GSBL pozitiflerde %32,3, GSBL negatiflerde %12,7), eşlik eden hastalık (GSBL pozitiflerde %69,6, GSBL negatiflerde %44,1), immunsupresif ilaç alımı (GSBL pozitiflerde %4,9, GSBL negatiflerde %0,9), son 6 ay içerisinde herhangi bir nedenle hastaneye yatma hikayesi (GSBL pozitiflerde %34,3, GSBL negatiflerde %15,6), son 6 ayda geçirilmiş İYE (GSBL pozitiflerde %43,1, GSBL negatiflerde %27,4), son 6 ayda seftriakson kullanımı (GSBL pozitiflerde %15,6, GSBL negatiflerde %4,9), son 6 ayda idrar sondası takılması (GSBL pozitiflerde %20,5, GSBL negatiflerde %9,8), temiz aralıklı kateter uygulaması (GSBL pozitiflerde %7,8, GSBL negatiflerde %1,9), profilaktik antibiyotik kullanımı (GSBL pozitiflerde %28,4, GSBL negatiflerde %5,8) GSBL pozitif İYE tanısı alanlarda, GSBL negatif İYE tanısı alanlara göre daha fazlaydı. Her iki grupta son 6 ayda ürolojik girişim (GSBL pozitiflerde %3,9, GSBL negatiflerde %3,9) oranları benzerdi (Tablo 4.16).

Altta yatan renal patoloji, eşlik eden hastalık, son 6 ayda hastaneye yatış, son 6 ayda geçirilmiş İYE, son 6 ayda seftriakson alımı, son 6 ayda idrar sondası, profilaktik antibiyotik kullanımı ile GSBL durumu karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001, p<0,001, p=0,002, p=0,019, p=0,011, p=0,032, p<0,001) (Tablo 4.16).

İmmunsupresif ilaç alımı, son 6 ayda ürolojik girişim ve son 6 ayda temiz aralıklı kateter öyküsü ile GSBL durumu karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,212, p=1,000, p=0,052) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. GSBL Pozitif İYE'ler İçin Olası Risk Faktörleri

Olası risk faktörleri	GSBL Negatif		GSBL (Pozitif)		P *
	n	%	n	%	
Altta yatan renal patoloji					
Yok	89	%87,3	69	%67,7	0,001*
Var	13	%12,7	33	%32,3	
Eşlik eden hastalık					
Yok	57	%55,9	31	%30,4	<0,001*
Var	45	%44,1	71	%69,6	
İmmüsupresif ilaç alımı					
Yok	101	%99,1	97	%95,1	0,212**
Var	1	%0,9	5	%4,9	
Son 6 ayda hastaneye yatış					
Yok	86	%84,4	67	%65,7	0,002*
Var	16	%15,6	35	%34,3	
Son 6 ayda geçirilmiş İYE					
Yok	74	%72,6	58	%56,9	0,019*
Var	28	%27,4	44	%43,1	
Son 6 ayda seftriakson alımı					
Yok	97	%95,1	86	%84,4	0,011*
Var	5	%4,9	16	%15,6	
Son 6 ayda ürolojik girişim					
Yok	98	%96,1	98	%96,1	1,000**
Var	4	%3,9	4	%3,9	
Son 6 ayda idrar sondası					
Yok	92	%90,2	81	%79,5	0,032*
Var	10	%9,8	21	%20,5	
Son 6 ayda temiz aralıklı kateter					
Yok	100	%98,1	94	%92,2	0,052*
Var	2	%1,9	8	%7,8	
Profilaktik antibiyotik kullanımı					
Yok	96	%94,2	73	%71,6	<0,001*
Var	6	%5,8	29	%28,4	
Toplam (n+%)	102	%100	102	%100	

*Ki-kare testi

**Fishers testi

İki değişkenli analizlerde (Tablo 4.16) anlamlı olduğu görülen bu yedi risk faktörü incelendiğinde, eşlik eden bir hastalığa sahip olma (OR=2,010; GA=1,034-3,909) (p=0,040) ile profilaktik antibiyotik kullanımı (OR=3,869; GA=1,373-10,903) (p=0,010) durumlarının GSBL pozitif İYE geçirmede tek başına risk faktörü oldukları belirlenmiştir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. GSBL pozitif İYE’lerde regresyon sonucuna göre belirlenen risk faktörleri

Risk faktörleri	OR*	Güven aralığı (%95)	P değeri
Eşlik eden hastalık	2,010	1,034-3,909	0,040
Profilaktik antibiyotik kullanımı	3,869	1,373-10,903	0,010

*Odds oranı



5. TARTIŞMA

İYE çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra en sık karşılaşılan enfeksiyonlardır. Erken tedaviye başlamak komplikasyonların gelişmesini önlediği ve morbidite oranını düşürdüğü için oldukça önemlidir. Bu nedenle İYE şüphesi olan tüm hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. Ancak etkisiz bir antibiyotik seçimi hem etkin olmayan bir tedaviye hem de selektif baskılama yoluyla dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Son yıllarda antibiyotik kullanımındaki artış ile birlikte her geçen gün antibiyotiklere karşı direnç gelişimi artmaktadır. Bakterilerin antibiyotiklere karşı kendilerini korumada en sık kullandıkları mekanizmalardan birisi; enzimler yoluyla antibiyotiğin inaktive edilmesidir. Günümüzde beta-laktam antibiyotiklerin hemen tamamı, 350'den fazla beta-laktamazlardan bir ya da daha fazlası tarafından hidrolize edilerek inaktif hale dönüştürülmektedir. Özellikle 1981'de oksimino-sefalosporinleri kullanıma girmesinden hemen sonra 1983 yılında Almanya'da bir Klebsiella ozaenae suşunun ürettiği plasmid aracılı SHV-2 enziminin saptanmasıyla ortaya çıkan ve daha sonra dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı gram negatif basillerde saptanan; geniş spektrumlu beta laktam antibiyotiklere direnç gösterdikleri için GSBL olarak adlandırılan bu enzimler tedavide oluşturdukları zorluklar nedeniyle günümüzde halen önemini korumaktadır (12,168). GSBL üreten suşlar önceleri hastane kaynaklı enfeksiyonlarda saptanırken zamanla dünyanın çeşitli bölgelerinde toplum kökenli enfeksiyon etkeni olarak bildirilmeye başlanmıştır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda etkenin GSBL üretmesi ciddi bir sorun olarak varlığını sürdürürken toplum kökenli enfeksiyonlarda da artan GSBL pozitifliği tedavi başarısını ciddi ölçüde olumsuz etkilemektedir.

Günümüzde birçok ülkeden GSBL üreten bakterilerle meydana gelen toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonları ve bakteriyemiler rapor edilmektedir (287). Çocukluk çağında GSBL üreten gram negatif bakterilerin neden olduğu İYE ile ilgili sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır (293, 294, 295, 296). Çalışmamızda hastanemiz polikliniklerine ayaktan başvuran ya da yataklı servislerde yatan çocuk hastalarda GSBL pozitif İYE gelişimine katkıda bulunan risk faktörleri

araştırılmıştır. Bununla birlikte GSBL pozitif İYE'ye neden olan gram negatif mikroorganizmaların antimikrobiyal dirençleri, bu enfeksiyonlarda uygulanan tedaviler de çalışmaya dahil edilmiştir. Bu şekilde bu tür enfeksiyonların gelişimine katkıda bulunan risk faktörlerini belirlemek ve tedavi protokollerine katkıda bulunabilmek amaçlanmıştır.

Hastanemiz Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.'ında 6 Kasım 2017 ve 6 Ağustos 2018 tarihleri arasında başta Çocuk Nefroloji ve Romatoloji polikliniği olmak üzere polikliniklerde ya da yataklı servislerde GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu saptanan 102 vakayı incelediğimizde İYE'lerin genel olarak kızlarda daha fazla (kızlarda %84,3, erkeklerde %15,7) olduğu gözlenmiştir. Yaş grubu olarak değerlendirdiğimizde ise 60-143 ay yaş grubu %43,2 ile çoğunluğu oluşturan gruptu ve bu grupta kızların sayısı daha fazlaydı (%95,4). Bu sonuçlar İYE'ye ait genel epidemiyolojik bilgilerle uyumludur (47). Vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldığında her iki grupta da 60-143 ay arası olan hastalar diğer yaş gruplarındaki hastalardan daha fazlaydı ve bu grupta kızların sayısı daha fazlaydı (%96,2). Bütün yaş gruplarında kız hastaların baskınlığı söz konusuydu. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre GSBL durumu arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (P=0,548, P=0,656).

Literatürde GSBL pozitif bakterilerle gelişen İYE'li çocuk vakaların semptom ve bulgularının GSBL negatif bakteriler ile gelişen İYE'li çocuk vakaların semptom ve bulgularından farklı olmadığı bildirilmektedir (7,293, 294, 295). Çalışmamızda GSBL pozitif gruptaki hastalarda başvuru anındaki belirtiler değerlendirildiğinde ateş, idrar kaçırma, huzursuzluk, iştahsızlık, halsizlik ve uzamış sarılık semptomlarının GSBL pozitif İYE tanısı alan hastalarda daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında dizürinin GSBL negatif grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır (p=0,002). Benzer çalışmalarda belirtiler ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Topaloğlu ve ark.'nın (7) yürüttüğü çalışmada ateş, kusma, dizüri, karın ağrısı, işeme disfonksiyonu, huzursuzluk, iştahsızlık ve kilo alamama değerlendirilmiştir. Hiçbir belirti için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Fan ve ark.'nın (296) yürüttüğü çalışmada ateş

yüksekliğinin süresi ve karın ağrısı için anlamlı istatistiksel fark olduğu bildirilmiştir ($p<0,05$). Ateş yüksekliğinin GSBL pozitif grupta daha uzun ve karın ağrısının daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Çalışmamızda başvuru sırasındaki klinik durum değerlendirildiğinde GSBL pozitif grubun %63,7'sinde sistit, %36,3'ünde akut piyelonefrit saptanmıştır. GSBL negatif grupta ise %68,6 oranında sistit, %31,4 oranında akut piyelonefrit görülmektedir. Sistit GSBL negatif grupta (%68,6) daha fazla görülmüştür, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,459$). Akut piyelonefrit (APN) ise GSBL pozitif grupta daha fazladır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,459$). Özçakar ve ark. (159) 2011 yılında yayınladıkları çalışmalarında sadece GSBL pozitif İYE geçiren hastaları değerlendirmiştir. Yaş gruplarına (<12 ay, 12-60 ay, >60ay) göre klinik durumun değerlendirilmesinde akut piyelonefrit oranının artan yaşla giderek azaldığı, sistit oranının ise arttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hem GSBL pozitif hasta grubunda hem de GSBL negatif hasta grubunda akut piyelonefrit (APN) oranı 12. aydan sonra giderek azalma göstermiş, sistit oranı ise 12. aydan sonra giderek artış göstermiştir.

Yapılan çalışmalarda başta 2. ve 3. kuşak sefalosporinler olmak üzere TMP-SMX, florokinolon, aminoglikozit ve metronidazol gibi antibiyotiklerin kullanımı hem erişkinlerde hem de çocuklarda GSBL pozitif patojenlerle enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdir (290,291). Bu nedenle İYE geçiren çocuklarda sefalosporinlerin fazla kullanıldığı dikkate alınır, GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu İYE gelişiminde risk faktörleri arasında son 6 ayda İYE geçirme öyküsü olabileceği düşünülerek vaka ve kontrol grubundaki hastalar bu açıdan araştırılmıştır. Çalışmamızda GSBL pozitif grupta son 6 ayda İYE geçirenler %43,1 oranında iken (44 hasta), GSBL negatif grupta bu oran %27,4 (28 hasta) saptanmıştır. GSBL pozitif İYE'lerin son 6 ayda geçirilmiş İYE öyküsü olanlarda daha fazla olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,019$). Benzer şekilde çalışmamızda son 6 ayda herhangi bir enfeksiyon sebebiyle antibiyotik kullanımı vaka ve kontrol grubunda araştırılmıştır. Son 6 aydaki antibiyotik kullanımının GSBL pozitif İYE tanısı alan grupta GSBL negatiflere göre daha fazla (GSBL pozitif grupta %76,4, GSBL negatif grupta %64,8) olduğu gözlenmiştir. Ancak çalışmamızda her iki

grupta bulunan hastaların son 6 ayda antibiyotik kullanım oranlarının yüksek olduğu görülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,065$). Yüksel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GSBL pozitif İYE saptadıkları 13 çocuktan 10'unun enfeksiyon öncesinde en az bir kez İYE için antibiyotik kullandığını, 8 çocuğun ise enfeksiyon anında profilaksi aldığını bildirmişlerdir. Ancak bunların hangi antibiyotikler olduğundan bahsedilmemiştir (160). Antibiyotik kullanımı enterik florayı değiştirerek GSBL üreten mikroorganizmaların gastrointestinal sistem kolonizasyonuna temel kaynak oluşturmaktadır. Hastanede yatan hastalarda belirlenen kolonizasyon oranları yoğun antibiyotik kullanımı nedeniyle daha da yüksektir. Deride uzun süre canlılığını koruyabilen Enterobacteriaceae üyesi olan GSBL direnci geliştirebilen bu bakteriler, antibiyotik kullanımı veya uzun süre hastanede yatış sonucu seçilebilmekte ve GSBL enzimi üretme yeteneği kazanabilmekte, uygulanan bir invaziv girişimle veya farklı yollardan derin dokulara ilerleyerek dirençli enfeksiyonlara neden olmaktadır (156, 157).

Antibiyotik (özellikle TMP-SMX) profilaksisinin orofarengeal ve enterik florayı etkileyerek antibiyotiklere direnci artırma olasılığından bahseden yayınlar bulunmaktadır (161,162). Çalışmamızda GSBL pozitif gruptaki hastaların 29'u (%28,4), GSBL negatif gruptaki hastaların 6'sı (%5,9) İYE profilaksisi için antibiyotik tedavisi alıyordu. GSBL pozitif İYE tanısı alan hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı, GSBL negatiflere göre daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Her iki grupta da en çok kullanılan profilaktik antibiyotik TMP-SMX'dir.

Çalışmamız GSBL pozitif İYE'li çocukların idrarlarındaki lökosit sayısının ve piyüri varlığının GSBL pozitif grupta daha fazla olduğunu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ($p=0,768$, $p=0,825$). Ancak çalışmamızda nitrit pozitifliği GSBL pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0,015$). Dayan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GSBL pozitif bakterilerle gelişen İYE'si olan vakaların idrar tetkiklerinde lökosit sayılarının ve nitrit pozitifliğinin GSBL negatif vakalardan farklı olmadığı bildirilmiştir (293).

Çalışmamızda GSBL pozitif grupta altta yatan herhangi bir hastalığı olanlar %69,6 oranında iken, GSBL negatif grupta bu oran %46,1 saptandı. Altta yatan hastalık GSBL pozitif grupta daha fazla olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Çalışmamızda işeme disfonksiyonu GSBL negatif grupta daha fazla, VUR öyküsü ise GSBL pozitif grupta daha fazlaydı, ancak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,121$, $p=0,176$). Topaloğlu ve arkadaşlarının (7) 2010 yılında yapmış olduğu çalışmada disfonksiyonel işeme GSBL negatif grupta (%8,4), GSBL pozitif gruba göre (%5,8) daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$).

GSBL pozitif İYE gelişen hastalarda daha fazla USG anomalisi olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, altta yatan hastalıklarının (özellikle veziköüretal reflü) daha fazla İYE gelişimine, sonrasında ampirik tedavi oranının daha fazla olmasına bağlı olabilir. Hastalarımızın üriner sistem USG'leri gruplar arasında değerlendirildiğinde GSBL pozitif hasta grubunda anormal USG sonuçları daha fazla saptandı, ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,123$). Dayan ve arkadaşlarının (293) 2013 yılında yaptığı çalışmada GSBL pozitif vakalarda USG'de anormal bulgu saptanma oranında (%32) yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

VCUG bulguları GSBL pozitif grubun %62,1'inde, GSBL negatif grubun %41,6'sında patolojik saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,231$). GSBL pozitif hasta grubunda Evre I-III VUR ve Evre IV-V VUR saptanma oranları GSBL negatif gruba oranla daha fazla bulundu. Megged ve arkadaşlarının (295) 2014 yılında çocuklarda yaptığı çalışmada GSBL pozitif vakalarda VCUG'nin daha yüksek oranda anormal bulgular ortaya koyduğu belirlenmiştir ($p=0,001$). Dotis ve arkadaşlarının (165) yaptığı çalışmada ise GSBL pozitif ve negatif vakaların VCUG'de anormal bulgu saptanma açısından farklılık göstermediği bildirilmiştir ($p=0,38$).

Çalışmamızda her iki grupta da en sık izole edilen mikroorganizma E. coli'dir. GSBL pozitif grupta E. coli 94 hastada (%92,2), K. pneumoniae 7 hastada (%6,9), Raoultella ornithinolytica 1 hastada (%0,9) saptanmıştır. GSBL negatif grupta E. coli 82 hastada (%80,4), K. pneumoniae 13 hastada (%12,7), Proteus mirabilis 4 hastada (%3,9), Pseudomonas auroginosa 2 hastada (%2),

Morganella morgagni 1 hastada (%0,9) saptanmıştır. İzole edilen mikroorganizma türleri gruplar arasında karşılaştırıldığında GSBL pozitif grupta Klebsiella spp. üremesi GSBL negatif gruptakilere göre daha fazla bulunmuştur, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0,158). Çocukluk çağındaki hastalarda yürütülen benzer özellikteki yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda da E. coli her iki grupta en sık izole edilen patojendir (7, 293, 294). Literatürde İYE'li çocuk serilerde GSBL üreten grupta klebsiella türleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (7, 287, 293). Araştırmacılar klebsiella türlerinde GSBL'lerin daha yaygın bulunmasının, antibiyotik direncinin (GSBL üretiminin) plazmidler yoluyla klebsiella türlerine daha kolay aktarılabilmesinin, klebsiella türlerinin deride ve cansız yüzeylerde diğer enterik bakterilere göre daha uzun süre canlı kalabilmelerinin bu sonuca yol açtığını belirtmektedirler (60).

Vaka grubumuzda GSBL pozitif mikroorganizmalarda belirlenen in vitro antibiyotik dirençleri; ampisilin için %100, amoksisilin-klavulanat için %71,4, sefiksime için %100, sefuroksim aksetil için %100, seftriakson için %100, seftazidim için %100, TMP-SMX için %51,9, siprofloksasin için %42,5, levofloksasin için %33,3, piperasilin tazobaktam için %31,8, gentamisin için %26,5, tigesiklin için %25, fosfomisin için %2,5, nitrofurantoin için %1,2 direnç saptanmıştır. GSBL negatif İYE'li vakalarda ampisiline %33,3 (n=20), amoksisilin-klavulanata %0 (n=2), sefiksime %2,2 (n=1), sefuroksim aksetile %8,4 (n=7), seftriaksona %4,3 (n=3), seftazidime %2,6 (n=1), TMP-SMX'e %12,1 (n=9), siprofloksasine %7,1 (n=6), levofloksasine %0 (n=2), piperasilin tazobaktama %4,5 (n=1), gentamisine %2,1 (n=1), tigesikline %0 (n=2), fosfomisine %1 (n=1), nitrofurantoinine %3,4 (n=3) direnç saptanmıştır. Çalışmamızda hem GSBL pozitif hem GSBL negatif grupta karbapenemlere, amikasine, kolistine direnç saptanmamıştır. GSBL pozitif grupta üreyen mikroorganizmalarda ampisiline, amoksisilin-klavulanata, sefalosporinlere, siprofloksasine, TMP-SMX'ye direnç daha fazladır. Calbo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplum kaynaklı GSBL üreten E. coli'lerin %70'den fazlasının çoklu dirençli olduğunu, özellikle kinolon ve TMP-SMX'e direnç gözlendiğini bildirmişlerdir (61). Bizim sonuçlarımız da bu sonuçlarla örtüşmektedir. Topaloğlu ve arkadaşlarının 2004-2006 yıllarında yaptığı çalışmada GSBL

pozitif mikroorganizmalarda belirlenen antibiyotik dirençleri; aminoglikozidler için %21,3, kinolonlar için %32,9, TMP-SMX için %63,8'dir (7). Pitout ve arkadaşlarının (62) GSBL pozitif E. coli suşları üzerinde yaptıkları çalışmada amoksisilin-klavulanat direnci %82, TMP-SMX direnci %72, siprofloksasin direnci %65, gentamisin direnci %54, amikasin direnci %8, nitrofurantoin direnci ise %6 saptanmıştır. Literatürde benzer şekilde Tayvan'da 2006-2010 yıllarında çocuklarda yapılan bir çalışmada izlem süreci boyunca siprofloksasin direncinin yıllar içinde anlamlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir (p=0,006) (296). Kızılca ve arkadaşlarının 2012 yılında İstanbul'da çocuklarda toplum kökenli İYE'de risk faktörlerini araştıran çalışmasında GSBL pozitif mikroorganizmalarda; aminoglikozidlere direnç %39,9, kinolonlara direnç %47,3, nitrofurantoin direnç 18,2 ve TMP-SMX'e direnç %83,1 oranlarında bulunmuştur (294). Ülkeler ve merkezler arasında antibiyotik direnç profili arasında farklar olduğu görülmekle beraber her merkezin verisinin o bölgeye ait direnç profilini yansıtması klinisyeni antibiyotik seçimi konusunda yönlendireceği için çok önemlidir.

Çalışmamızda GSBL pozitif ve GSBL negatif İYE'lerin tedavisinde en fazla sefalosporinlerin tercih edildiği gözlenmiştir. Genel olarak çalışmada GSBL pozitif gruptaki hastaların %65,7'sinde 3. kuşak sefalosporinlerin, % 9,8'inde fosfomisin, %5,8'inde penisilin ve grubu antibiyotiklerin, %4,9'unda nitrofurantoinin, %2,9'unda aminoglikozidlerin, %2,9'unda karbapenem grubu antibiyotiklerin verildiği belirlenmiştir. GSBL negatif gruptaki hastaların da çok büyük bir kısmının (%75,5) tedavisinde 3. kuşak sefalosporinlerin kullanıldığı görülmüştür. Karbapenemlerin GSBL negatif grupta tercih edilmediği görülmüştür.

Literatürde yapılan çalışmaların birçoğunda karbapenem grubu antibiyotiklerin, GSBL pozitif İYE geliştiren mikroorganizmaların tedavisinde en iyi seçenek olduğu kanıtlanmıştır. Karbapenemler, beta laktamaz hidrolizine oldukça dayanıklıdır ve GSBL'lere karşı in vitro ve in vivo olarak %100'e yakın etkilidir (64, 281). Çalışmamızda da GSBL pozitif İYE'de karbapenemlere in vitro duyarlılık %100 bulunmuştur. Literatürde karbapenem direncine bakıldığında, 1996 yılında Japonyada plazmid aracılı karbapenemazlar bildirilmiştir. Günümüzde ise bu durumun nadir olduğu belirtilse de AmpC ve

karbapenemazlarla plazmid aracılı karbapenem direncinden bahsedilmektedir (65,66). Ayrıca GSBL üreten mikroorganizmaların tedavisinde karbapenemlerin yaygın kullanılması durumunda *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* ya da *Pseudomonas spp.* gibi karbapenem direnci geliştirebilecek diğer mikroorganizmaların gündeme gelmesine neden olabileceği de bildirilmektedir (269).

Aminoglikozid tedavisinin GSBL üreten mikroorganizmaların tedavisinde bakterilerin çoklu direnç mekanizmaları dikkate alındığında riskli olabileceğini bildirenlerin yanı sıra, kendi deneyimlerine dayanarak özellikle ayaktan izlenen GSBL pozitif İYE tanısı almış hastalarda uygun bir alternatif olabileceğini belirten yayınlar da mevcuttur (63,269). Hasta grubumuzda sefalosporinler kolay ulaşılabilmesi ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle ilk tercih olarak seçilmiş olabilirler. Ancak sefalosporin grubu antibiyotik verilecek hastaların GSBL pozitif hasta grubunda yüksek oranlarda antibiyotik direnci nedeniyle yakın takip edilmesi gerekebilir.

GSBL pozitif İYE geçirmek için olası risk faktörleri olarak düşündüğümüz özellikler değerlendirildiğinde GSBL negatif gruba göre; altta yatan renal patoloji olması ($p<0,005$), eşlik eden hastalık olması ($p<0,005$), son 6 ayda hastaneye yatış öyküsü ($p<0,005$), son 6 ayda geçirilmiş İYE ($p<0,05$), son 6 ayda seftriakson kullanımı ($p<0,05$), son 6 ayda idrar sondası kullanımı ($p<0,05$), profilaktik antibiyotik kullanımı ($p<0,005$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak bu olası risk faktörlerine ikili lojistik regresyon analizi yapıldığında ise eşlik eden hastalığı sahip olma ($OR=2,010$; $GA=1,034-3,909$) ($p=0,040$) ve profilaktik antibiyotik kullanımının ($OR=3,869$; $GA=1,373-10,903$) ($p=0,010$) bağımsız risk faktörü oldukları belirlenmiştir.

Çocukluk yaş grubunda GSBL pozitif patojenler zamanla giderek artmaktadır ve önemli bir problem haline gelmiştir. GSBL pozitif İYE gelişimine katkıda bulunan risk faktörlerinin belirlenmesi, bu konuda alınabilecek tedbirler ve sonrasında etkili bir tedavi ile komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir. Çalışmamızda saptanan risk faktörlerini taşıyan hastalarda GSBL pozitif üreme olabileceğini, bu hastaların izlemlerinde ve tedavi planlamasında bu faktörlerin akılda tutulmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada 204 hastanın %85,8'i kız, %14,2'si erkek olarak saptandı.
2. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde bütün yaş gruplarında kızlar (1-11 ay grubu hastaların %63,6'sı, 12-59 ay grubu hastaların %80,3'ü, 60-143 ay grubu hastaların %96,2'si, 144 ay ve üzeri hastaların %91,4'ü) baskındı.
3. Vaka ve kontrol grubu yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında GSBL pozitif İYE genel olarak erkeklerde daha fazla görülmüştür, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,548$). Hem GSBL pozitif grupta hem de GSBL negatif grupta 60-143 ay arası hastalar diğer yaş gruplarındaki hastalardan daha fazlaydı ve bütün yaş gruplarında olduğu gibi bu yaş grubunda da kızların sayısı daha fazlaydı (%96,2).
4. Semptom ve bulgular açısından vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında dizüri GSBL negatif grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur ($p=0,002$). Ateş, idrar kaçırma, huzursuzluk, iştahsızlık, halsizlik ve uzamış sarılık semptomlarının GSBL pozitif İYE tanısı alan hastalarda daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).
5. Başvuru sırasındaki klinik durumlar gruplar arasında karşılaştırıldığında sistit GSBL negatif grupta daha fazla, akut piyelonefrit (APN) GSBL pozitif grupta daha fazla görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).
6. Değerlendirmeye aldığımız İYE öncesi son 6 ayda İYE geçiren hastalar GSBL pozitif grupta daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$).
7. Son 6 ayda antibiyotik kullanımı ile ilgili verisi olan hastalardan olgu grubundakilerin %76,4'ü, kontrol grubundakilerin %64,7'si değerlendirmeye aldığımız İYE öncesi son 6 ayda antibiyotik kullanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,065$). Ancak son 6 ayda sefalosporin grubu antibiyotiklerden seftriakson kullanımı iki grup arasında

karşılaştırıldığında GSBL pozitif grupta hastaların %15,6'sında, GSBL negatif grupta hastaların %4,9'unda mevcuttu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$)

8. GSBL pozitif İYE tanısı alan hastalarda İYE'nin önlenmesi için profilaktik antibiyotik kullanımı (%28,4), GSBL negatiflere göre (%5,8) daha fazla olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).
9. Hastaların idrar incelemesinde mikroskopide lökosit sayısı ve piyüri varlığı GSBL pozitif grupta daha fazla bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). İdrarda nitrit pozitifliği ise GSBL pozitif grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0,015$).
10. GSBL pozitif grupta, GSBL negatif gruba göre ortalama lökosit sayısı daha düşük oranlarda bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Akut faz reaktanları çalışılan hastalarda CRP düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,233$).
11. GSBL pozitif grupta altta yatan hastalık oranı %69,6 saptanırken, GSBL negatif grupta %46,1 oranında saptandı. Altta yatan hastalık GSBL pozitif grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,001$). Hastaların altta yatan hastalık durumu (üriner hastalıklar, işeme bozuklukları ve diğer hastalıklar) GSBL durumu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,155$). İşeme disfonksiyonu GSBL negatif grupta daha fazla, vezikoüretal reflü (VUR) ise GSBL pozitif grupta daha fazla saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,121$, $p=0,176$).
12. GSBL pozitif grupta 90 hastanın, GSBL negatif grupta 93 hastanın Üriner USG sonuçlarına ulaşılmıştır. GSBL pozitif hastaların %53,3'ünün, GSBL negatif hastaların %41,9'unun Üriner USG sonucu anormal bulunmuştur. GSBL pozitif grupta USG'de anormal bulgusu olanlar GSBL negatif gruba göre daha fazladır, ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

13. GSBL pozitif grupta 29 hastanın VCUG sonuçlarına ulaşılmıştır. VCUG sonucuna göre GSBL pozitif grupta 11 hastada (%37,9) VUR saptanmazken, 11 hastada (%37,9) Evre I-III VUR, 7 hastada (%24,2) Evre IV-V VUR saptandı. GSBL negatif grupta ise 12 hastaya VCUG yapılmış olup bunlardan 7 hastada (%58,3) VUR saptanmazken, 5 hastada (%41,7) Evre I-III VUR saptandı. GSBL negatif grupta Evre IV-V VUR saptanmadı. GSBL pozitif hasta grubunda Evre I-III VUR ve Evre IV-V VUR saptanma oranları GSBL negatif gruba oranla daha fazla bulundu.
14. GSBL pozitif hasta grubundan %18,6'sının, GSBL negatif hasta grubundan %3,9'unun DMSA'sı bulunmaktaydı. Bu hastalardan GSBL pozitif gruptaki hastaların renal skar oranı (%52,6), GSBL negatif gruba göre daha fazlaydı. Ancak iki grup arasında renal skar varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
15. Her iki grupta da en fazla izole edilen mikroorganizma E. coli'dir. Klebsiella pneumoniae üremesi GSBL negatif grupta, GSBL pozitif gruba göre daha fazladır, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,158$).
16. GSBL pozitif İYE etkenleri; ampisiline %100, amoksisilin-klavulanata %71,4, sefiksim %100, sefuroksim aksetile %100, seftriaksona %100, seftazidime %100, TMP-SMX'e %51,9, siprofloksasine %42,5, levofloksasine %33,3, piperasilin tazobaktama %31,8, gentamisine %26,5, tigesikline %25, fosfomisine %2,5, nitrofurantoine %1,2 dirençli saptanmıştır. GSBL negatif İYE etkenleri; ampisiline %33,3 (n=20), amoksisilin-klavulanata %0 (n=2), sefiksim %2,2 (n=1), sefuroksim aksetile %8,4 (n=7), seftriaksona %4,3 (n=3), seftazidime %2,6 (n=1), TMP-SMX'e %12,1 (n=9), siprofloksasine %7,1 (n=6), levofloksasine %0 (n=2), piperasilin tazobaktama %4,5 (n=1), gentamisine %2,1 (n=1), tigesikline %0 (n=2), fosfomisine %1 (n=1), nitrofurantoine %3,4 (n=3) dirençli saptanmıştır. Çalışmamızda hem GSBL pozitif hem GSBL negatif grupta karbapenemlere, amikasine, kolistine direnç saptanmamıştır. GSBL pozitif grupta üreyen mikroorganizmalarda ampisiline, amoksisilin-kalvulonata, sefalosporinlere, siprofloksasine, TMP-SMX'ye direnç daha fazladır.

17. Çalışmamızda GSBL üreten mikroorganizmalar beklenildiği üzere sefalosporin grubu antibiyotiklere yüksek oranda dirençli saptanmıştır.
18. Genel olarak çalışmada GSBL pozitif gruptaki hastaların %65,7'sinde 3. kuşak sefalosporinlerin, % 9,8'inde fosfomisin, %5,8'inde penisilin ve grubu antibiyotiklerin, %4,9 nitrofurantoinin, %2,9'unda aminoglikozidlerin, %2,9'unda karbapenem grubu antibiyotiklerin verildiği belirlenmiştir. GSBL negatif gruptaki hastaların çok büyük bir kısmının (%75,5) tedavisinde 3. kuşak sefalosporinlerin kullanıldığı görülmüştür. GSBL negatif İYE gelişen hastalarda 3. kuşak sefalosporinlerin ilk tercih olarak ve GSBL pozitif gruba göre daha yüksek oranda kullanıldığı saptandı. Karbapenem grubu antibiyotiklerin GSBL negatif grupta tercih edilmediği gözlemlendi
19. Sefalosporinler her iki grupta da en çok tercih edilen antibiyotik gruplarından birisiydi. Antibiyogram sonuçlarına göre GSBL pozitif grupta yüksek sefalosporin direnci (%78,5) nedeniyle amprik antibiyotik seçimi için sefalosporin grubu antibiyotikler uygun değildi.
20. GSBL pozitif İYE geçirmek için olası risk faktörleri olarak düşündüğümüz özelliklerden altta yatan renal patoloji olması, eşlik eden hastalık olması, son 6 ayda hastaneye yatış öyküsü, son 6 ayda geçirilmiş İYE, son 6 ayda seftriakson kullanımı, son 6 ayda idrar sondası kullanımı, profilaktik antibiyotik kullanımı GSBL pozitif grupta daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$).
21. Anlamlı fark saptanan olası risk faktörlerine ikili lojistik regresyon analizi uygulandığında eşlik eden hastalığa sahip olma ve profilaktik antibiyotik kullanımının bağımsız risk faktörü oldukları belirlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998;87:549-552.
2. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:302-308.
3. Lamcorbe J. Urinary tract infection in children. *BMJ* 1999;319:1173-1175.
4. Zaki M, Mutari GA, Badawi M, Ramadan D, Al deen Hanafy. E.Vesicoureteric reflux in Kuwaiti children with first febrile urinary tractinfection. *Pediatr Nephrol* 2003;18:898-901.
5. Bauernfeind A, Horl G. Novel R-factor-borne β -laktamase conferringresistance to cephalosporins. *Infection* 1987; 15: 257-9.
6. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiologyof chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995;9:549-552.
7. Topaloglu R., Er İ., Doğan B. G., et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by GSBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(5): 919-25.
8. Marra AR, Wey SB, Castelo A, et al. Nosocomial bloodstreaminfections caused by Klebsiella pneumoniae: impact ofextended-spectrum β -lactamase (GSBL) production on clinical outcome in a hospital with high GSBL prevalance. *BMCInfectious Diseases* 2006; 6: 24 doi:10.1186/1471-2334-6-24.
9. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, et al. CeftazidimeresistantKlebsiella pneumoniae and Escherichia coli bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 1996; 174: 529-36.
10. Mulvey MR, Bryce ED, Boyd M, et al. Ambler class Aextended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichiacoli and Klebsiella spp. in Canadian hospitals. *Antimicrob.Agents Chemother* 2004; 48: 1204-14.
11. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O,Yaylı G. *KLİ MİK Derg* 2004; 17(1): 47-9.

12. Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century. Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microb Rev* 2001;14:933-51.
13. Bush K. New beta-lactamases in gram negative bacteria. Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:1085-9.
14. Steward CD, Rasheed JK, Hubert SK, et al. Characterization of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from 19 laboratories using the National Committee for Clinical Laboratory Standards extended spectrum beta-lactamase detection methods. *J Clin Microbiol* 2001;39(8):2864-72.
15. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:322-4.
16. Ertuğrul T, Tanman B. Solunum Sistemi Enfeksiyonları,. In: Neyzi O, T E, eds. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002:870-916.
17. Evans JHC. Investigation of urinary tract infection in children. *Curr Paediatr* 2006;16:248-53.
18. Svanborg C. In: Encyclopedia of Immunology Roitt I, Dewes P (eds). 2nd edn. Elsevier, 1998;2452-4.
19. Becknell B, Schober M, Korbel L, et al. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:81-90.
20. Hellerstein S, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. *Clin Pediatrics (Phila)* 2003;42:43-9.
21. Pelle G, Vimont S, Levy PP, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007;7:899-907.
22. Falcao MC, Leone CR, D'Andrea RA, Berardi R, Ono NA, Vaz FAC. Urinary tract infection in full-term newborn infants: risk factor analysis. *Revista do Hospital das Clinicas*. 2000;55(1):9-16.
23. Gorelick MH, Shaw KN. Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2000;154(4):386-90.

24. Mishra OP, Abbinay A, Prasad R. Urinary infections in children. *Indian J Pediatr* 2013;80(10):838-43.
25. Akil İ, Egemen A. Çocuklukta idrar yolu enfeksiyonları. *Sted* 2002, 11(5): 186-8.
26. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *The Pediatric infectious disease journal*. 1997;16(1):11-7.
27. Schoen EJ, Colby CJ, Ray GT. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics*. 2000;105(4):789-93.
28. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. *Dis Mon* 2003;49(2):53-70.
29. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, Yakscoe NM, Schwartz JS. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998;102:e16.
30. Lin DS, Huang SH, Lin CC, Tung YC, Huang TT, Chiu NC, et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics* 2000;105:e20.
31. Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1999;103:e54.
32. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric urinary tract infections. *Emerg Med Clin North Am* 2011; **29**:637–53.
33. Nuutinen M and Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol* 2001;16:69-72.
34. Saux NL, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *CMAJ* 2000;163:523-9.
35. Swerkersson S, Jodal U, Ahren C, Hansson S. Urinary tract infection in small outpatient children: the influence of age and gender on resistance to oral antimicrobials. *Eur J Pediatr* 2014;173:1075–81.
36. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:11–7.

37. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993;123:17–23.
38. Schoen EJ, Colby CJ, Ray GT. Newborn circumcision decreases incidence and cost of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics* 2000;105(4Pt1):789-93.
39. Vachvanichsanong P. Urinary tract infection: one lingering effect of childhood kidney diseases: review of the literature. *J Nephrol* 2007;20:21-8.
40. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:417–22.
41. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:713–29.
42. Bakkaloglu SA, Ekim M, Sever L, Noyan A, Aksu N, Akman S, et al. Chronic peritoneal dialysis therapy in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:644-51.
43. Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloğlu R, Çalışkan S, Peru H, Cengiz N, Söylemezoğlu O et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* April 2009, Volume 24, Issue 4, pp 797–806.
44. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infections In: Avner DE, Harman WE, Niaudet P, Yoshikawa N. (ed) *Pediatric Nephrology*. Springer 2009;1299-310.
45. Homer CJ, Miles PV, Shook JE, Zurthellen WM. The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Journal of American Academy of Pediatrics* 1999; 103:843-52.
46. Steven L, Chang MD, Linda D, et al. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 2006;53(3):376-400.
47. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric Urinary Tract Infections. *Pediatr Clin N Am* 2006;53:379–400.
48. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10–41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998;12:727–36.
49. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997;349:17–9.

50. Aliotta PJ, Alvero R. Urinary tract infections In: Ferri's Clinical Advisor Ferri FF. 1st edn Elsevier, 2012;1060-1.
51. Riccabona M. Management of recurrent urinary tract infection and vesikouretral reflú in children. *Curr Opin Uro* 2000;10:25-8.
52. Kung C.H., Ku W. W., Lee C. H., et al. Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: A prospective cohort study. *J Microbiol Immunol Infect* 2013.
53. 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* 2013. pii: S1684-1182(13)00126-6.doi: 10.1016/j.jmii.2013.07.010.
54. Schlager TA, Hendler JO, Bell AL, Whittam TS. Clonal diversity of Escherichia coli colonizing stools and urinary tracts of young girls. *Infect Immun* 2002;70:1225-9.
55. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. *Pediatric nephrology*. 2004;5:1007-25.
56. Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cordinjured patient. *Am J Med* 2002; **113** Suppl 1A: 67S-79S.
57. Elliott SP, Villar R, Duncan B. Bacteriuria management and urologicalevaluation of patients with spina bifida and neurogenic bladder: a multicenter survey. *J Urol* 2005; **173**:217-20.
58. Yang Y.S., Kuo C. H., Lin J. C., et al. Impact of Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae on the outcome of community-onset bacteremic urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43(3): 194-9.
59. Tolkoff-Rubin N, Cotran RS, Rubin RH. Urinary tract infection,pyelonephritis, and reflux nephropathy. *Brenner & Rector s-The Kidney*. 2004;11:1449-508.
60. Philippon A., Arlet G., Lagrange P. H. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13(1): 17-29.

61. Calbo E, Romani V, Xercavins M, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrums-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:780-3.
62. Pitout JD, Le P, Church DL, Gregson DB, Laupland KB. Antimicrobial susceptibility of well-characterised multiresistant CTX-M-producing *Escherichia coli*: failure of automated systems to detect resistance to piperacillin/tazobactam. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(4):333-8.
63. Yuksel S, Ozturk B, Kavaz A, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:413-6.
64. Paterson DL, Ko WC, Mohapatra S. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: impact of extended spectrum β -lactamases production in a global study of 216 patients. Abstract J210. Present at the 37th Interscience Congress on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 28- October 1, 1997, Toronto, Canada.
65. Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, et al. PCR detection of metallo-s-lactamase gene (bla_{imp}) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum s-lactams. *J Clin Microbiol* 1996;34:2909-13.
66. Colodner R. Extended-spectrum beta-lactamases: A challenge for clinical microbiologists and infection control specialists. *Am J Infect Control* 2005;33:104-7.
67. Soraas A., Sundsfjord A., Sandven I., Brunborg C., Jenum P. A. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae--a case-control study in a low prevalence country. *PLoS One* 2013; 8(7): e69581.
68. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108:311-6.
69. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. Urinary Tract Infection. *Nelson textbook of pediatrics: Elsevier Health Sciences*;2016:2556-62.
70. Freedman AL, Project UDiA. Urologic diseases in North America Project:trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *The Journal of urology*. 2005;173(3):949-54.

71. Gökçe İ, Alpay H, Bıyıklı N, Özdemir N. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. *Pediatric Nephrology*.2006;21(9):1327-8.
72. Friedman S, Reif S, Assia A, Levy I. Clinical and laboratory characteristics of non-E coli urinary tract infections. *Archives of disease in childhood*.2006;91(10):845-6.
73. C B. Çocukluk Çağı idrar Yolu Enfeksiyonları ve Yaklaşım Prensipleri.
74. Li PS, Ma LC, Wong SN. Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants? *J Paediatr Child Health* 2002;38:377-81.
75. Wu CS, Wang SM, Ko WC, Wu JJ, Yang YJ, Liu CC. Group B streptococcal infections in children in a tertiary care hospital in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:169-75.
76. Langley JM, Hanakowski M, Leblanc JC. Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. *Am J Infect Control* 2001;29:94-8.
77. Arthur RR, Shah KV, Charache P, Saral R. BK and JC virus infections in recipients of bone marrow transplants. *J Infect Dis* 1988;158:563-9.
78. Runde V, Ross S, Trenchel R, Lageman E, Basu O, Renzing-Köhler K, et al. Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:51-7.
79. Emre S. Üriner sistem enfeksiyonları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric II (3.Baskı)* İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2002;1203-8.
80. Norman S. The Kidneys. In: Rudolph CD. *Rudolph's Pediatrics*, Rudolph AM United States of America, McGraw Hill, 2002;1629-73.
81. Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections, *Indian J Pediatr* 2001 Dec; 68 (12):1135-8.
82. Mo L, Zhu XH, Huang HY, et al. Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;256:F795-F802.
83. Hellerstein S. Urinary tract infections in children: Pathophysiology, risk factors, and management. *Infections in medicine*. 2002;19(12):554-60.

84. Yamamoto S, Tsukamoto T, Terai A, et al. Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. *J Urol* 1997;157(3):1127-9.
85. Snyder JA, Haugen BJ, Buckles EL, Lockatell CV, Johnson DE, Donnenberg MS, Welch RA, Mobley HL. Transcriptome of uropathogenic *Escherichia coli* during urinary tract infection. *Infect Immun* 2004;72:6373-6381.
86. Tullus K, Jacobson SH, Katouli M, Brauner A. Relative importance of eight virulence characteristics of pyelonephritogenic *Escherichia coli* strains assessed by multivariate statistical analysis. *J Urol* 1991;146:1153-1155.
87. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2002;4:257-271.
88. Elder JS. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1785-812.
89. Wult B, Bergsten G, Connel H, et al. P fimbriae enhance the early establishment of *Escherichia coli* in human urinary tract. *Mol Microbiol* 2000;38(3):456-64.
90. Bergsten G, Wult B, Schembri MA, Leijonhufvud I, Svanborg C. Do type 1 fimbriae promote inflammation in the human urinary tract? *Cell Microbiol* 2007;9:1766-1781.
91. Allison C, Emody L, Coleman N, Hughes C. The role of swarm cell differentiation and multicellular migration in the uropathogenicity of *Proteus mirabilis*. *J Infect Dis* 1994;169:1155-1158.
92. Jacobson SH, Tullus K, Wretling B, Brauner A. Aerobactin-mediated uptake of iron by strains of *Escherichia coli* causing acute pyelophritis and bacteraemia. *J Infect* 1998;16:147-152.
93. Jones BD, Lockatell CV, Johnson DE, Warren JW, Mobley HL. Construction of a urease-negative mutant of *Proteus mirabilis*: analysis of virulence in a mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immun* 1990;58:1120-1123.
94. Bahrani-Mougeot FK, Buckles EL, Lockatell CV, Hebel JR, Johnson DE, Tang CM, Donnenberg MS. Type 1 fimbriae and extracellular polysaccharides are preeminent uropathogenic *Escherichia coli* virulence determinants in the murine urinary tract. *Mol Microbiol* 2002;45:1079-1093.

95. Cross AS, Gemski P, Sadoff JC, Orskov F, Orskov I. The importance of the K1 capsule in invasive infections caused by *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1984;149:184-193.
96. Justice SS, Hung C, Theriot JA, Fletcher DA, Anderson GG, Footer MJ, Hultgren SJ. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:1333-1338.
97. Mysorekar lu, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:14170-14175.
98. Wu XR, Sun TT, Medina JJ. In vitro binding of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins Ia and Ib: relation to urinary tract infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9630-9635.
99. Chromek M, Brauner A. Antimicrobial mechanisms of the urinary tract. *J Mol Med* 2008;86:37-47.
100. Alexander C, Rietschel ET. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J Endotoxin Res* 2001;7:167-202.
101. Heimer SR, Rasko DA, Lockatell CV, Johnson DE, Mobley HL. Autotransporter genes *pic* and *tsh* are associated with *Escherichia coli* strains that cause acute pyelonephritis and are expressed during urinary tract infection. *Infect Immun* 2004;72:593-597.
102. Uhlen P, Laestadius A, Janukain T, et al. Alpha-haemolysin of uropathogenic *E. coli* induces Ca^{2+} oscillations in renal epithelial cells. *Nature* 2000;405(6787):694-7.
103. Toth I, Hérault F, Beutin L, et al. Production of cytolethal distending toxins by pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from human and animal sources: establishment of existence of a new *cdt* variant (Type IV). *J Clin Microbiol* 2003;41(9):4285-91.
104. Guyer DM, Radulovic S, Jones FE, et al. Sat, the secreted autotransfer toxin of uropathogenic *Escherichia coli*, is a vacuolating cytotoxin for bladder and kidney epithelial cells. *Infect Immun* 2002;70(8):4539-46.
105. Russo TA, Carlino UB, Johnson JR. Identification of a new iron-regulated virulence gene, *ireA*, in an extraintestinal pathogenic isolate of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2001;69(10):6209-16.

106. Güler T, Yağcı N. Urinary incontinence in women and physical therapy.
107. Chowdhury P, Sacks SH, Sheerin NS. Functions of renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. *Kidney Int* 2004;66:1334-40.
108. Wennerström M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens*. 2000;18:485-491.
109. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uremia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ*. 1989;299:703-706.
110. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, Van Duijn CM, Witteman JCM. ACE polymorphisms. *Circ Res* 2006;98:1123-1133.
111. Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I converting enzyme gene. *J Biol Chem* 1991;266:15377-15383.
112. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:11343-1346.
113. Mizuiri S, Hemmi H, Kumanomidou H, Iwamoto M, Miyagi M, Sakai K, Aikawa A, Ohara T, Yamada K, Shimatake H, Hasegawa A. Angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genotype and renal ACE gene expression. *Kidney Int* 2001;60:1124-1130.
114. Ozen S, Alikasifoglu M, Saatçi U, Bakkaloğlu A, Besbas N, Kara N, Kocak H, Erbas B, Unsal I, Tuncbilek E. Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism. *Am J Kidney Dis* 1999;34:140-145.
115. Erdoğan H, Mir S, Serdaroglu E, Berdeli A, Aksu N. Is ACE gene polymorphism a risk factor for renal scarring with low grade reflux? *Pediatr Nephrol* 2004;19:734-737.
116. Kostic M, Stankovic A, Zivkovic M, Peco-Antic A, Jovanovic O, Alavantic D, Krusic D. ACE and AT1 receptor gene polymorphisms and renal scarring in urinary bladder dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2004;19:853-857.
117. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Esteban V, Rodriguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Carvajal G, Edigo J. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and

- fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:16-20.
118. Chromek M, Tullus K, Lundahl J, Brauner A. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 activates normal human granulocytes, protects them from apoptosis and block their transmigration during inflammation. *Infect Immun* 2004;72:82-88.
119. Sharma K, Ziyadeh FN. The emerging role of transforming growth factor-beta in kidney diseases. *Am J Physiol* 1994;266:829-842.
120. Ataei N, Madani A, Habibi R, Khorosani M. Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age of 5 years. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1439-1444.
121. Martinelli J, Claesson I, Lidin-Janson G, Jodal U. Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13-38 years. *Pediatr Nephrol* 1995;9:131-136.
122. Cendron M. Reflux nephropathy. *J Pediatr Urol* 2008;4:414-421.
123. Ginsburg CM, McCracken GH. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics* 1982; 69:409.
124. Wiswell TE, Roscelli JD. Corroborative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics* 1986; 78:96.
125. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandeli GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practise of Infectious Disease*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:773-805.
126. Gökalp A, Mutlu N, Küpeli. Ürogenital sistemin nonspesifik infeksiyonları. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, Göğüş O (eds). *Temel Üroloji*. İstanbul: Güneş Kitabevi, 1998:449-535.
127. Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol Suppl* 1975;13:1-26.
128. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res* 1975;3:105-109.
129. Akaoka K, White RH, Raafat F. Glomerular morphometry in childhood reflux nephropathy, emphasizing the capillary changes. *Kidney Int* 1995;47:1108-1114.

130. Stork JE. Urinary tract infection in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1987;2:115-134.
131. Svanborg EC, Briles D, Habberg L, et al. Genetic factors in host resistance to urinary tract infections. *Infection* 2002, 12:1286-93.
132. Quereshi ST, Lariviere L, Leveque G, et al. Endotoxin-tolerant mice have mutations in toll-like receptor 4. *J Exp Med* 1999;189:615-25.
133. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, et al. Relevance of mutations in TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med* 2002, 162:1028-32.
134. Karoly E, Fereke A, Banki NF, et al. Heat shock protein 72 (HSPA1B) gene polymorphism and Toll-like receptor (TLR) 4 mutation are associated with increased risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Res.* 2007 Mar; 61(3):371-4.
135. Webb NJ, Brechley PE. Cytokines and cell adhesion molecules in inflammatory response during acute pyelonephritis. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 96:e1-e6.
136. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child* 2005; **90**:853-8.
137. Fussell EN, Kaack MB, Cherry R, Roberts JA. Adherence of bacteria to human foreskins. *J Urol* 1988; **140**:997-1001.
138. Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M. Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection. *Pediatr Int* 2002; 44:658-62.
139. Shim YH, Lee JW, Lee SJ. The risk factors of recurrent urinary tract infection in infants with normal urinary systems. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:309-12.
140. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Male circumcision. *Pediatrics* 2012; 130: e756-85.
141. Simon DM, Koenig G, Trenholme GM. Differences in release of tumor necrosis factor from THP-1 cells stimulated by filtrates of antibiotic-killed *Escherichia coli*. *Journal of Infectious Diseases*. 1991;164(4):800-2.
142. Winberg J, Andersen H, Bergström T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta*

- Paediatrica. 1974;63(S252):1-20.
143. Milliken J, Gordon A, Cathy M, Mullins R. Nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Critical care medicine*. 1988;16(3):233-7.
144. Feld L, Malek R, Ornt D, Geenfield S. Consequences of urinary tract infections in childhood. In; Gonick H. *Current Nephrology*;2:76-85.
145. Hansen MH, Wang B-Y, Afzal N, Boineau FG, Lewy JE, Shortliffe LM. Effect of urinary tract infection on ureteropelvic junction obstruction in a rat model. *Urology*. 2003;61(4):858-63.
146. Yalçinkaya F, Fatoş. Çocukluk Çağında İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Vezikoüreteral Reflü. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2008;4(1):42-8.
147. Bauer R, Kogan BA. New developments in the diagnosis and management of pediatric UTIs. *Urologic Clinics of North America*. 2008;35(1):47-58.
148. Aygün C., Tekgül S. Çocuklarda İdrar Kontrolü ve İşeme Disfonksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1998; 19(1): 65-71.
149. Yoshimura N., Chancellor M.B. *Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra*. Campbell-Walsh *Urology* Saunders Elsevier: Philadelphia 2011. 1786-1833.
150. Franco I. Overactive bladder in children. 1. Kısım: Pathophysiology. *J Urol* 2007; 178(3 Pt 1): 761-8; tartışma 768.
151. Berg ML, Crank CW, Philbrick AH, Hayden MK. Efficacy of ertapenem for consolidation therapy of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative infections: a case series report. *Ann Pharmacother* 2008; 42:207-12.
152. Conkar S, Demirkaya S, Çocuklarda idrar örneklerinden saptanan toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve 2013 yılı antibiyotik dirençleri 2015; 42(2):181-185.
153. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomicin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:5744-8.
154. Oteo J, Bautista V, Lara N, et al. Parallel increase in community use of fosfomicin and resistance to fosfomicin in extended-spectrum beta-lactamase (GSBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob*

Chemother 2010; 65:2459-63.

155. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62:895–904.
156. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R. Dramatic Increase in Prevalence of Fecal Carriage of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae during Nonoutbreak Situations in Spain. *Journal Of Clinical Microbiology*, p. 4769–4775, 2004.
157. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case control study in district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect*; 53:39-45, 2003.
158. Polhamus B, Dalenius K, Thomson D, et al. Pediatric Nutrition Surveillance 2002 Report, Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2004. www.cdc.gov/pednss/pednesstable/htm/pednss-national-table16.htm.
Erisim tarihi: 4 Ağustos 2007.
159. Özçakar ZB, Yalçınkaya F, Kavaz A, Kadioğlu G, Elhan AE, Aysev D, Güriz H, Ekim M. Urinary infections owing to ESBL-producing bacteria: microorganisms change – clinical pattern does not. *Acta Paediatr* 2011; 100:e61-4.
160. Yuksel S, Ozturk B, Kavaz A, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:413-6.
161. Murray BE, Rensimer ER, DuPont HL. Emergence high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim-sulfamethoxazole. *N Engl J Med* 1982;306:130-5.
162. Abdel-Haq N, Abuhammour W, Asmar B, et al. Nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* in children receiving trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. *Pediatr Infect Dis* 1999;18:647-9.
163. Chromek M, Slamova Z, Bergman P, Kovacs L, Podracka L, Ehren I, Hokfelt T, Gumundsson GH, Gallo RL, Agerberth B, Brauner A. The

- antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 2006;12:636-641.
164. Khalil A, Brauner A, Bakhie M, Burman LG, Jaremko G, Wretlind B, Tullus K. Cytokine gene expression during experimental *Escherichia coli* pyelonephritis in mic. *J Urol* 1997;158:1576-1580.
165. Dotis J., Printza N., Marneri A., Gidaris D., Papachristou F. Urinary tract infections caused by extended-spectrum betalactamase-producing bacteria in children: a matched casecontrol study. *Turk J Pediatr* 2013; 55(6): 571-4.
166. Kim B., Kim J., Seo M. R., et al. Clinical characteristics of community-acquired acute pyelonephritis caused by ESBL-producing pathogens in South Korea. *Infection* 2013, 41(3): 603-12.
167. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology* 1983;21:248.
168. Joseph D.B. The effect of medium-fill and slow-fill saline cystometry on detrusor pressure in infants and children with myelodysplasia. *J Urol* 1992; 147(2): 444-6.
169. Herndon C.D.A., Joseph D. B. Urinary Incontinence. *Pediatric Clinics of North America* 2014.
170. Wise BV, Gerson AC, Kinsman K, et al. Voiding dysfunction. In: Gerhart JP, ed. *Pediatric urology*, vol 1. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1994:798-823.
171. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. *Textbook of Pediatrics*, 16th. America:WB Saunders Company. 2000:23-61.
172. Neveus T., von Gontard A., Hoebeke P., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006; 176(1): 314-24.
173. Elder John S. Voiding Dysfunction. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Elsevier/Saunders; Philadelphia, PA. 2011: 1847-1851.
174. Mundry A, Borzyskowski M, Santon H, et al. Videodynamic evaluation of neuropathic vesourethral dysfunction in children. *Br J Urol* 1982;54:645-9.
175. Simoes RR, Poirel L, Da Costa PM, Nordmann P. Seagulls and beaches as reservoirs for multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2010;16:110-2.
176. Alpay H., Bıyıklı N. İşeme Bozuklukları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve*

Transplantasyon Dergisi 2003; 12(3): 122-126.

177. Ewers C, Bethe A, Semmler T, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:646-55.
178. Averbeck M.A., Madersbacher H. Constipation and LUTS - how do they affect each other? *Int Braz J Urol* 2011; 37(1): 16-28.
179. Pohl H.G., Bauer S. B., Borer J. G., et al. The outcome of voiding dysfunction managed with clean intermittent catheterization in neurologically and anatomically normal children. *BJU Int* 2002; 89(9): 923-7.
180. Elder John S. Obstruction of Urinary Tract. *Nelson Textbook of Pediatrics Elsevier/Saunders: Philadelphia, PA; 2011: 1838-1846.*
181. Lebowitz R.L., Griscom N.T. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. *Radiol Clin North Am* 1977; 15(1): 49-59.
182. Elder John S. Neuropathic Bladder. *Nelson Textbook of Pediatrics Elsevier/Saunders Philadelphia, PA. 2011: 536-4.*
183. Joseph D. B., Bauer S. B., Colodny A. H., Mandell J., Retik A. B. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. *Pediatrics* 1989; 84(1): 78-82.
184. Committee IRS. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics*. 1981;67(3):392-400.
185. Lebowitz R. L. Olbing H. Parkkulainen K. V. Smellie J. M. Tamminen T. E. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* (1985) 15:105-109.
186. Hamburger EK. Urinary tract infections in infants and children: Guidelines for averting permanent damage. *Postgraduate medicine*. 1986;80(6):235-41.
187. O'Brien W, Gibbons M. Pediatric urinary tract infections. *American family physician*. 1988;38(1):101-12.
188. Lyon R, Marshall S, Tanagho E. The ureteral orifice: its configuration and competency. *The Journal of urology*. 1969;102(4):504.
189. Smellie J, Poulton A, Prescod N. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *Bmj*. 1994;308(6938):1193-6.

190. Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. *The Journal of urology*. 1989;142(2 Pt 2):494-8; discussion 501.
191. Tekgül S. Vesikoüreteral reflü ve işeme disfonksiyonu. *T Klin Ped Özel*. 2004;2:168-74.
192. Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin N Am* 2006;53(3):413-27.
193. Arant Jr BS. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: followup studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1683-7.
194. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: A multicenter, randomised, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32.
195. Ismaili K, Avni FE, Piepsz A, et al. Vesicoureteric reflux in children. *EAUEBU Update Series* 2006;4:129-140.
196. Olbing H, Smellie JM, Jodal U, et al. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol* 2003;18(11):1128-31.
197. McAchrans SE, Palmer JS. Bilateral extravesical ureteral reimplantation into toilet trained children: is 1-day hospitalization without urinary retention possible? *J Urol* 2005;174(5):1991-3.
198. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, et al. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within intramural ureter. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2413-6.
199. Zelikovic I, Adelman RD, Nancarrow PA. Urinary tract infections in children. An update. *West J Med* 1992;157:554-561.
200. Roberts K.B. Revised AAP Guideline on UTI in Febrile Infants and Young Children. *Am Fam Physician* 2012; 86(10): 940-6.
201. Elder S. J. Urinary tract infections. *Nelson Textbook of Pediatrics Elsevier/Saunders: Philadelphia, PA; 2011: 1829-1833.*
202. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on

- Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 2000 ; 105: 141.
- 203.Fennell RS, Wilson SG, Garin EH, Pryor ND, Sorgen CD, Walker RD, et al. Bacteriuria in Families of Girls with Recurrent Bacteriuria A Survey of 112 Family Members Showed Similar Infections in 14 Per Cent of the Female Siblings. *Clinical pediatrics*. 1977;16(12):1132-5.
- 204.Rushton HG. Urinary tract infections in children: epidemiology, evaluation, and management. *Pediatric Clinics of North America*. 1997;44(5):1133-69.
- 205.Mims CA, Playfair J, Roitt IM, Wakelin D, R. W. *Medical microbiology*. In: st, ed. London: Mosby Co.; 1993:23-4.
- 206.Sussman M. Microbiology and defences of the urinary tract. Cameron, Davison, Grunfeld, Kerr, Ritz, eds. *The Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 1998;3:1213-30.
- 207.Yüksel S, Yüksel G, Çakar N. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu. *T Klin J Pediatr*, 2002; 11:41-9.
- 208.Çaktır Arman D. Çocukluk çağı üriner sistem infeksiyonlarına yol açan etkenlerindeki dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması (tez). İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
- 209.Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2001; 48:1441-59.
- 210.Lambert H, Coulthard M. The child with urinary tract infection. *Clinical paediatric nephrology*. 2003;3:197-225.
- 211.Barkemeyer BM: Suprapubic aspiration of urine in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1993; 92:457-9.
- 212.Robins DG, Rogers KB, White RHR. Urine microscopy as an aid to detection of bacteriuria. *Lancet* 1975;1:476.
- 213.American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103(4):842-52.
- 214.Jones KV, Asscher AW. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux. In: Edelmann CM (ed). *Pediatric Kidney Disease*. Boston, Toronto, London: Little, Brown and Company, 1992:1943-91.

- 215.Schumann GB, SC S. Examination of urine In: JB H, ed. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory methods. 18 ed. New York: Saunders Company; 1991:387-443.
- 216.Davis I, Avner E. Clinical evaluation of the child with hematuria. Nelsontextbook of Pediatrics, 18th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2007:2168-88.
- 217.İ M. İdrar analizleri. In: İ M, ed. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı.2 ed. Konya; 2002:175-227.
- 218.E L, DJ N. Kidney function tests. In: Burtis CA, Ashwood ER, DE B, eds.Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4 ed. USA:USA: Elsevier Saunders; 2006:808-12.
- 219.Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children.Pediatric Nephrology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.2004:557-73.
- 220.Pyrles CV. The diagnosis of urinary tract infection. *Pediatrics* 1960; **26**:441-51.
- 221.Whiting P., Westwood M., Watt I., Cooper J., Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005; 5(1): 4.
- 222.Vaillancourt S., McGillivray D., Zhang X., Kramer M. S. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics* 2007; 119(6): 1288-93.
- 223.D. ÇA. Çocukluk çağıüriner sistem infeksiyonlarına yol açan etkenlerindağıılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması (tez). İstanbul: T.C.Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim veAraştırma Hastanesi 2008.
- 224.Shortliffe Linda M. Dairiki. Infection and Inflammation of the Pediatric Genitourinary Tract. Campbell-Walsh Urology Saunders Elsevier: Philadelphia. 2011: 3085-3122.
- 225.Pecile P., Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20(1): 83-7.
- 226.Sobel J.D., Vazquez J. A. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol* 1999; 17(6): 410-4.
- 227.Dunnick R, Sandler C, Newhouse J, Amis Jr E. Nephrocalcinosis

- andnephrolithiasis. Text book of uroadiology. 2001:178-94.
- 228.Çocukluk Çağı idrar Yolu Enfeksiyonlarında Ultrasonografinin Rolü.
23.Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi,poster no: 81; 2006.
- 229.SB L. Medical versus surgical-treatment of primary vesicoureteral reflux-
aprospective international reflux study in children. Journal Of Urology.1981;125(3):277-83.
- 230.Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and
Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 65
Months, American Academy Of Pediatrics Clinical Practice Guideline,
Pediatrics 2011;128;595-610.
- 231.Ell PJ, Gambhir SS. Nuclear medicine in clinical diagnosis and
treatment.2004.
- 232.Shortliffe L. Urinary tract infections in infants and children. et al,
editors.Campbell's urology. 8th edition. Philadelphia7 WB Saunders.
2002:1846-84.
- 233.Tamgaç F, T. E. Klinik Uygulamada Nükleer Tıp. İstanbul: Ünal
Ofset;2001:120-40.
- 234.Ismaili K, Hall M, Piepsz A, et al. Insights into the pathogenesis and
naturalhistory of fetuses with renal pelvis dilatation. Eur Urol 2005;48:207-
14.
- 235.Feter S, Ellsworth P. Prenatal hydronephrosis. Pediatr Clin N
Am2006;53:429-47.
- 236.Lim DJ, Park JY, Kim JH, et al. Clinical characteristics and outcome
ofhydronephrosis detected by prenatal ultrasonography. J Korean Med
Sci2003;18(6):859-62.
- 237.Bacius V, K. V-J. Urinary tract infection. European Society for
PediatricNephrology Handbook. In: P. C, ed. European Society for
PediatricNephrology Handbook. Lyon: Medcom; 2002:153-57.
238. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G,
Konstantopoulos A, Sinaniotis K. Does early treatment of urinary tract
infection prevent renal damage? Pediatrics 2007;120:922-928.
- 239.Committee MRCB. Recommended terminology of urinary tract infection.
BrMed J. 1979;2(717):9.

240. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994; 124:513-7.
241. Noyan A. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında tanı, tedavi ve görüntüleme yöntemleri. *T Klinik Ped Özel* 2004; 2:138-43.
242. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011; 128(3):595-610.
243. Winberg J. Management of primary vesicoureteral reflux in children: Operation ineffective in preventing the progressive renal damage. *Infection* 1994; 22(suppl):4.
244. Linshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int* 1996; 50:312.
245. Homsy YL. Dysfunctional voiding syndromes and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:116-21.
246. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, Johnson J, Noreddin A, Low DE, Karlowsky JA, Hoban DJ. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27:468-475.
247. Fabre R, Merens A, Lefebvre F, Epifanoff G, Cerutti F, Pupin H, Tardif D, Cavallo JD, Ternois I. Susceptibility to antibiotics of *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect* 2010; 40:555-559.
248. Williams GJ, Hodson EH, Isaacs D, Craig JC. Diagnosis and management of urinary tract infection in children. *J Pediatr Child Health*. 2012; 48:296-301.
249. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 121:1489-94.
250. Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. *Int*

- JAntimicrob Agents 2003;22:S45-S47.
251. Abraham E.P., Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis* 1988; 10(4): 677-8.
252. Datta N., Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature* 1965; 208(5007): 239-41.
253. Robert JA. Mechanisms of renal damage in chronic pyelonephritis. *Curr Top Pathol* 1995; 88:265.
254. Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scarring. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore: 1999;851-71.
255. Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. End-stage reflux nephropathy. *Ren Fail* 1994;16:27-35.
256. Cotran RS. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int* 1982; 21:528-34.
257. Jakobsson B, Jacobson S, Hjälmås K. Vesico-ureteric reflux and other risk factors for renal damage: identification of high- and low-risk children. *Acta Paediatr*. 1999;88(s431):31-9.
258. Harada S., Ishii Y., Yamaguchi K. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. *Korean J Lab Med* 2008; 28(6): 401-12.
259. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; **18**:657-86.
260. Hall LM, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalin HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; **37**: 1637-44.
261. Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 1980; 289(1036): 321-31.
262. Bush K., Jacoby G. A., Medeiros A.A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(6): 1211-33.
263. Lee J.H., Bae I. K., Lee S. H. New definitions of extended-spectrum beta-

- lactamase conferring worldwide emerging antibiotic resistance. *Med Res Rev* 2012; 32(1): 216-32.
264. www.lahey.org/studies. β -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes. 2014.
265. Livermore D.M., Canton R., Gniadkowski M., et al. CTX-M: changing the face of GSBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(2): 165-74.
266. Chandramohan L., Revell P. A. Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a pediatric patient population. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(9): 4765-70.
267. Pitout J.D. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010; 70(3): 313-33.
268. Endimiani A., Luzzaro F., Pini B., Amicosante G., Rossolini G. M., Toniolo A. Q. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment 111 outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 52.
269. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum s-lactamase (GSBL)-Producing Enterobacteriaceae. *Drugs* 2003;63(4):353-65.
270. Gur D, Pitt TL, Hall LMC, et al. Diversity of klebsiellae with extended spectrums-lactamases at a Turkish university hospital. *J Hosp Infect* 1992;22:163-78.
271. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* ssp. collected from intensive care units in southern and western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:183-9.
272. Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, et al. SENTRY APAC Study Group. Prevalence of extended spectrum s-lactamase (GSBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY94 Antimicrobial Surveillance Program (1998-99). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:193-8.
273. Garcia-Rodriguez JA, Jones RN, MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test

- InformationCollection (MYSTIC) programme. *J Chemother* 2002;14:25-32.
274. Danel F, Hall LMC, Gur D, et al. Transferable production of PER-1 β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:281-94.
275. Vahaboglu H, Hall LMC, Mulazimoglu L, et al. Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 β -lactamase in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. *J Med Microbiol* 1995;43:294-9.
276. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun Y, et al. Widespread detection of PER-1 type extended-spectrum β -lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.
277. Hall LMC, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalin HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1637-44.
278. Reinert R.R., Low D. E., Rossi F., Zhang X., Wattal C., Dowzicky M. J. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(5): 1018-29.
279. Balode A., Punda-Polic V., Dowzicky M. J. Antimicrobial susceptibility of gram-negative and gram-positive bacteria collected from countries in Eastern Europe: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) 2004-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41(6): 527-35.
280. Hackel M., Badal R., Bouchillon S., et al. Extended-spectrum β -lactamase production in Europe. Abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) Barcelona, Spain: 2008.
281. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum β -lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*. 2004;140:26-32.
282. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new β -lactamases. *N Engl J Med* 2005;352: 380-91.

283. Park YS, Adams-Haduch JM, Shutt KA, et al. Clinical and microbiologic characteristics of cephalosporin-resistant *Escherichia coli* at three centers in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1870-6.
284. Kang CI, Wi YM, Lee MY, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol* 2012; 50:312-7.
285. Rodriguez-Baño J, Picón E, Gijón P, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010; 50:40-8.
286. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, et al. Pretransplant fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and infection after liver transplant, France. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:908-16.
287. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, Raz R. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 163-7.
288. Falagas M.E., Karageorgopoulos D. E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect* 2009; 73(4): 345-54.
289. Calbo E., Freixas N., Xercavins M., et al. Foodborne nosocomial outbreak of SHV1 and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and control. *Clin Infect Dis* 2011; 52(6): 743-9.
290. Zaoutis T.E., Goyal M., Chu J. H., et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005; 115(4): 942-9.
291. Kuo K.C., Shen Y.H., Hwang K.P. Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in children: a case-control retrospective study in a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40(3): 248-54.
292. Kim Y.K., Pai H., Lee H. J., et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(5): 1481-91.

293. Dayan N., Dabbah H., Weissman I., Aga I., Even L., Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr* 2013; 163(5): 1417-21.
294. Kizilca O., Siraneci R., Yilmaz A., Hatipoglu N., Ozturk E., Kiyak A. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by GSBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int* 2012; 54(6): 858-62.
295. Megged O. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(9): 1583-7.
296. Fan N.C., Chen H. H., Chen C. L., et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47(5): 399-405.
297. Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V. Phenotypic detection of extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14(Suppl. 1):90–103.
298. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Sturenburg E, Seifert H. Detection of extended-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1167–1174.
299. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159-66.
300. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. CLSI document. M100-S17 [ISBN 1-56238-625-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA 2007.
301. Warren R.E., Harvey G., Carr R., Ward D., Doroshenko A. Control of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in hospitals and the community. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 1: 124-33.
302. Canton R., Novais A., Valverde A., et al. Prevalence and spread of

- extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 1: 144-53.
303. Ayalew K., Nambiar S., Yasinskaya Y., Jantusch B. A. Carbapenems in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2003; 25(5): 593-9.
304. Paterson D.L., Ko W. C., Von Gottberg A., et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39(1): 31-7.
305. Fournier D., Chirouze C., Leroy J., et al. Alternatives to carbapenems in GSBL-producing *Escherichia coli* infections. *Med Mal Infect* 2013; 43(2): 62-6.
306. Lagace-Wiens P.R., Nichol K. A., Nicolle L. E., et al. Treatment of lower urinary tract infection caused by multidrug-resistant extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* with amoxicillin/clavulanate: case report and characterization of the isolate. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(6): 1262-3.
307. Kang C.I., Kim S. H., Park W. B., et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(12): 4574-81.
308. Leblebicioğlu H. GSBL'lerin Klinik Önemi ve Tedavi Yaklaşımları. Editörler: Köksal İ. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar 1. baskı: Bilimsel Tıp Yayınevi; Ankara: 2004: 31-34.
309. Jacoby G, Han P, Tran J. Comparative in vitro activities of carbapenem L-749, 345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1830-1.