

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GEÇİRİLEN İDRAR YOLU
ENFEKSİYONLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU
BETA LAKTAMAZ POZİTİF BAKTERİLERİN YERİ,
RİSK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİSİ**

Dr. Nihal UYAR AKSU

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2014

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GEÇİRİLEN İDRAR YOLU
ENFEKSİYONLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU
BETA LAKTAMAZ POZİTİF BAKTERİLERİN YERİ,
RİSK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİSİ**

Dr. Nihal UYAR AKSU

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zelal Ekinci

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Şükrü HATUN

Etik Kurul Onayı: 04.06.2013 - KAEK 2013/166

2014

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖNSÖZ	1
KISALTMALAR DİZİNİ	2
TABLolar DİZİNİ	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2. Sınıflandırma.....	5
2.2.1. Sistit.....	5
2.2.2. Akut piyelonefrit	6
2.2.3. Asemptomatik bakteriüri.....	7
2.2.4. Tekrarlayan İYE.....	7
2.3. Etiyoloji.....	8
2.4. Patofizyoloji	8
2.5. Risk faktörleri.....	10
2.5.1. Yaş.....	10
2.5.2. Sünnet.....	10
2.5.3. Cinsiyet	11
2.5.4. Irk/etnik köken	11
2.5.5. Fonksiyonel bozukluklar	11
2.5.6. Üriner sistemde obstrüksiyon ve vezikoureteral reflü	11
2.6. İYE’de tanı:	12
2.6.1. Başvuru anındaki klinik durum.....	12
2.6.2. Laboratuvar	13
2.6.2.1. İdrar ölçüm çubukları	14
2.6.2.2. İdrar mikroskopisi	14
2.6.2.3. İdrar kültürü	15
2.6.2.4. İdrar örneği alma yöntemleri.....	16
2.7. Tedavi.....	18
2.7.1. Tedavinin uygulanma yolu.....	18
2.7.2. Antibiyotik seçimi.....	19

2.7.2.1. Ağız yoluyla kullanılan antibiyotikler:	20
2.7.2.2. Parenteral tedavi.....	21
2.7.3 Tedavi süresi ve cevabı	22
2.7.4. Antibiyotik profilaksisi	22
2.7.5. Antibiyotik kullanımını kısıtlayıcı durumlar	23
2.8. İYE’de görüntüleme.....	24
2.8.1. Ultrasonografi (USG).....	24
2.8.2. Voiding sistoüretrografi (VCUG)	25
2.8.3. Renal sintigrafi	26
2.9. Prognoz	27
2.10. İYE ve Genişlemiş Spektrumlu β -laktamazlar	28
2.10.1. Epidemiyoloji.....	29
2.10.2. Risk faktörleri.....	30
2.10.3. GSBL’ nin saptanması	31
2.10.4. Tedavi.....	32
2.10.4.1. Sefalosporinler	32
2.10.4.2. β -laktam - β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları	33
2.10.4.3. Karbapenemler	33
2.10.4.4. Diğer antibiyotikler	34
2.10.5. GSBL’lerin klinik önemi.....	35
3. HASTALAR VE YÖNTEM	36
3.1. İdrar kültürü örneği alma ve değerlendirme.....	37
3.2. Terminolojinin tanımlanması	38
3.3. Tedavi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi	39
3.4. Çalışmadan dışlanma kriterleri	40
3.5. İstatistiksel değerlendirme	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	68
7. TÜRKÇE ÖZET.....	72
8. İNGİLİZCE ÖZET	74
9. KAYNAKLAR.....	76

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlayan, bilgi, deneyim ve tecrübelerinden faydalandığım ve örnek aldığım hocalarım, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kurucu Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp'e ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şükrü Hatun'a, çalışmamda benden yardım, deneyim ve desteğini esirgemeyen, ufkumu genişleten tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Zelal Ekinci'ye ve anabilim dalımızın bütün öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık süreci boyunca desteğini ve dostluğunu esirgemeyen tüm uzman doktor, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezim için gerekli verileri toplayabilmem adına bana yardımcı olan Tıbbi Mikrobiyoloji AD. öğretim görevlisi Doç. Dr. Devrim Öztürk Dünder'a ve tezimin istatistik hesaplamalarında bana sabırla destek veren Doç. Dr. Canan Baydemir'e teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımda bugünlere gelmemi sağlayan ve tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleri ile her an yanımda olan annem Esmâ Uyar'a, babam Nihat Uyar'a ve yoluma ışık tutan ablam Dr. Lema Uyar Abatay'a; sevgi, anlayış ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen eşim Dr. Can Aksu'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nihal Uyar Aksu

KISALTMALAR DİZİNİ

APA: Amerikan Pediatri Akademisi

CFU: Colony forming unit

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CTX-M: Bir beta-laktamaz tipi

DMSA: Dimerkaptosüksinik asit

EARS-net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

Gİİ: Geliştirilmiş idrar incelemesi

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

HN: Hidronefroz

HUN: Hidroüreteronefroz

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

LPS: Lipopolisakkarit

MAG3: Merkaptoasetiltriglisin

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

MYSTIC: Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

PUV: Posterior üretral valv

RIVUR: Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux

SHV: Bir beta-laktamaz tipi

SPA: Suprapubik aspirasyon

TAK: Temiz aralıklı kateterizasyon

TEM: Bir beta-laktamaz tipi

TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

UP: Üreteropelvik

USG: Ultrasonografi

UV: Üreterovezikal

VCUG: Voiding sistoüretrografi

VUR: Vezikoüreteral reflü

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1: Çocukluk çağında İYE’de sık kullanılan antibiyotikler ve dozları	21
Tablo 4.1: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, yıl ve mevsimlere göre dağılımı	41
Tablo 4.2: GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların başvuru belirtilerine göre dağılımı	43
Tablo 4.3: GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların başvuru sırasındaki klinik durumuna göre dağılımı	44
Tablo 4.4: GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların altta yatan hastalıklara göre dağılımı	45
Tablo 4.5: Hastaların USG bulgularının dağılımı	46
Tablo 4.6: Hastaların DMSA sonuçlarına göre renal skar varlığı	47
Tablo 4.7: Hastaların VCUG bulgularına göre dağılımı	48
Tablo 4.8: Hastaların MAG3 bulgularına göre dağılımı	49
Tablo 4.9: Hastaların ürodinami bulguları	49
Tablo 4.10: İYE ön tanısı ile idrar kültürü alınan hastalarda kültür sonucu çıkmadan başlanan ampirik antibiyotiklerin dağılımı	50
Tablo 4.11: GSBL pozitif ve negatif İYE’lerde üreyen bakteriler	51
Tablo 4.12: GSBL pozitif ve negatif İYE’lerde üreyen bakterinin kaynağına göre dağılım	51
Tablo 4.13: Bakterilerin GSBL pozitif ve negatif olmalarına göre antibiyogramlarında çalışılan antibiyotikler ve direnç durumları	52
Tablo 4.14: İYE ön tanısı ile ampirik antibiyotik tedavisi başlanan hastaların 48-72. saat sonunda idrar mikroskopileri ile tedaviye yanıtının değerlendirilmesi	53
Tablo 4.15: Ampirik tedaviye cevap vermeyen hastaların kültür sonuçlarına göre verilen antibiyotiklerin dağılımı	54
Tablo 4.16: GSBL pozitif İYE’ler için olası risk faktörleri	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), çocukluk çağında sık görülen, önemli bir klinik sorundur. Enterobacteriaceae ailesine ait gram negatif enterik bakteriler çocuklarda İYE'ye en sık yol açan etkenlerdir (1). Gram negatif bakterilerin son zamanlarda artan antibiyotik direnci tedaviyi zorlaştırmaktadır. Genellikle geniş spektrumlu sefalosporinler ampirik olarak kullanılır; fakat artmış antibiyotik kullanımı ile dirençli suşlar ortaya çıkmıştır. Beta-laktamaz üretimi Gram negatif bakterilerde beta-laktam direncini oluşturan en önemli etmendir (2-4). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL), antibiyotiklerin beta-laktam halkasını hidrolize eden bir enzimdir (5). GSBL pozitif bakteriler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve monobaktamlar dahil yeni beta-laktam antibiyotiklerin çoğuna dirençlidir (6,7). GSBL üreten *Klebsiella pneumoniae* ilk defa 1983 yılında tanımlanmıştır (8). Daha sonra 1987 yılında GSBL üreten *Escherichia coli* bildirilmiştir (9). O yıllardan itibaren GSBL üreten bakteriler tüm dünyada giderek artmaktadır (10-13).

Çocukluk çağında GSBL pozitif bakterilerin etken olduğu İYE'ler ile ilgili klinik çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Risk faktörleri, alınması gereken önlemler ve tedavisi henüz net değildir (14-23). Bu bağlamda hastanemizde takip ve tedavi edilen İYE'li çocuklar;

- Yaş gruplarına göre GSBL pozitif bakterilerle İYE gelişimine neden olan risk faktörleri,
- GSBL pozitif bakterilerle oluşan İYE'nin klinik özelliklerindeki farklılıklar,
- GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu İYE'lerde antibiyogram sonuçları,
- Uygulanan tedavi ve tedaviye yanıt konularında değerlendirilerek, güncel bilimsel veriler ışığında bu konuları yorumlamak amacıyla bu retrospektif çalışma planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

İYE çocukluk çağında en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. Prevalansı çocukluk çağında %2 - %8 arasında değişir. Çocuklarda İYE'yi değerlendiren çalışmaların çoğu gözleme dayalıdır. Bu yüzden bu çalışmaların sonuçları kısıtlıdır (24). Ancak eldeki verilere göre, 1 yaş altında erkek çocuklarda İYE insidansı daha yüksektir. Sıklığı ilerleyen yaşla azalmaktadır. Diğer yaş gruplarında kızlar İYE geçirmeye daha meyillidir. Kızların yaklaşık %8'i, erkeklerin yaklaşık %2'si yedi yaşına kadar en az bir kez İYE geçirir (25). Kızlarda bir yaşına kadar İYE insidansı %0,7 iken erkeklerde %2,7'dir (26). İlk altı ayda sünnetsiz erkeklerin İYE geçirme riski sünnetsiz olanlara göre 10-12 kat artmıştır (27). Kızlarda 1-5 yaşları arasında yıllık insidans %0,9-1,4'e yükselir. Erkeklerde ise %0,1-0,2'dir (28). Okul çağındaki kızlarda %0,7-2,3 oranında görülürken, erkeklerde %0,04-0,2 arasında değişir (29). İlk kez geçirilen İYE çocuklarda %5 oranında renal skara yol açabilir (30). Geçici renal hasar ise İYE geçiren çocukların %40'ında görülebilir (31).

2.2. Sınıflandırma

2.2.1. Sistit

Mesane mukozasının enfeksiyonuna sistit denir. Mesane disfonksiyonu veya

nörojen mesanesi olanlarda sık görülen bir komplikasyondur (32,33). İdrarın mesanede uzamış stazı enfeksiyona yatkınlık yaratır.

Büyük çocuklarda disüri, sık idrara çıkma, ani sıkışma, karın veya suprapubik bölgede ağrı ve/veya hematüri akut sistiti düşündürür (34). Fakat bu belirtiler her zaman İYE'ye ait olmayabilir. Bu yüzden mesane disfonksiyonu, vulvovajinit, üretrit, epididimo-orşit, nefrolitiazis, üretral yapışıklıklar ve mesaneye baskı oluşturabilecek tümörler açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır (34).

Süt çocukları ve idrar kontrolünü henüz kazanmamış çocuklarda akut piyelonefrit ve sistit ayırımı yapmak güç olsa da hafif ateş yüksekliği (<38°C), idrar yaparken rahatsızlık veya ağlama, idrarda kötü koku, renk değişikliği sistit belirtileri olabilir (35).

Ateş yüksekliği ve sistemik yakınmalar genellikle akut sistitin bir parçası değildir. Ateş yüksekliği (> 38°C), titreme, böğür ağrısı üst üriner sistem enfeksiyonunu düşündüren belirtilerdir.

Nörojen mesanesi olan hastalarda disüri veya sık idrara çıkma gibi belirtiler genellikle olmaz. Böyle mesane disfonksiyonu ve idrar stazı olan hastalarda idrar sedimentinde ve/veya idrarın kokusunda değişiklik akut sistit ile kolonizasyona bağlı kronik bakteriürinin ayırıcı tanısında yardımcıdır (34).

2.2.2. Akut piyelonefrit

Böbrek parankiminin enfeksiyonudur. Ateş yüksekliği ile başvurup idrar kültüründe anlamlı üremesi olan hastada akut piyelonefrit düşünülür (1). Akut piyelonefriti düşündüren diğer belirtiler büyük çocuklarda karın ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti, bulantı ve kusmadır (36). Küçük çocuklarda ve süt çocuklarında ateş yüksekliğine ek olarak aşırı ağlama, huzursuzluk, kusma, beslenme sorunları ve letarji gibi lokalize edilemeyen belirtiler sıklıkla görülür (1). İki yaşın altında odağı bilinmeyen ateş ile başvuran çocuklarda en sık rastlanan ciddi bakteriyel enfeksiyon piyelonefrittir (37).

2.2.3. Asemptomatik bakteriüri

Asemptomatik bakteriüri, infantil ve okul öncesi dönemde %1-3 oranında, daha büyük çocuklarda yaklaşık olarak %1 oranında görülür (26,38). Asemptomatik ve piyürisi olmayan çocuklardan alınan idrar kültürü örneğinde, anlamlı sayıda tek bakteri üremesine denir. Genellikle tesadüfen saptanır ve tekrarlayan kültürlerde de gösterilebilir. En sık saptanan bakteriler virulansı düşük, üriner sistemi kolonize eden *E. coli* suşlarıdır (38). Antibiyotik tedavisine kolaylıkla cevap verir. Ancak çocukların çoğunda renal skar, azalmış glomeruler filtrasyon hızına neden olmadan veya böbrek gelişimini etkilemeden kendiliğinden iyileşir (39-41). Bu nedenle antibiyotik tedavisi önerilmemektedir (41-44). Asemptomatik bakteriüri özellikle temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) uygulayanlar olmak üzere nörojen mesanesi olan çocuklarda da görülür. Çalışmalar bu grup hastalarda renal skar gelişiminin artmadığını ve antibiyotik profilaksisinin gerekli olmadığını göstermiştir (42).

2.2.4. Tekrarlayan İYE

Çocuklarda daha kolay ve pratik bir yaklaşım İYE'yi ilk enfeksiyon ve tekrarlayan enfeksiyon şeklinde sınıflandırmaktır. Tekrarlayan enfeksiyon düzelmeyen bakteriüri, bakteriyel persistans ve reenfeksiyon olmak üzere 3 grupta toplanabilir (45).

Tekrarlayan İYE çeşitli nedenlerden ötürü meydana gelebilir. Düzelmeyen bakteriüri genellikle yetersiz antibiyotik kullanımına bağlıdır. Uygun şekilde alınmış idrar kültürünün antibiyogram sonuçlarına göre tedavi değiştirildiğinde genellikle enfeksiyon düzelir (45).

Bakteriyel persistans ve reenfeksiyon idrar sterilize olduktan sonra meydana gelir. Bakteriyel persistansta tedavi sonrası negatif kültür elde edilse de tekrarlanan kültürlerde aynı bakteri üremektedir. Enfeksiyon odağı eradike edilememektedir. Üropatojen sık olarak antimikrobiyal tedaviden korunabileceği bir odakta yerleşmektedir. Bu korunaklı alanlar anatomik bozukluklar, enfekte üriner sistem taşları, nekrotik rezidüel veya steril olmayan kalıcı kateterler, stentler gibi yabancı

cisimler olabilir (46-50).

Her yeni enfeksiyonda, uygun idrar kültürü örneklerinde farklı patojen üremesine reenfeksiyon denir. Genellikle periüretral kolonizasyon ve fekal-perineal-üretral yolla oluşur (51,52). Nadir olarak üriner sistem ile gastrointestinal sistem arasında fistül olabilir (53).

2.3. Etiyoloji

E. coli çocukluk çağı İYE'sinin %80-85'inden sorumludur (54-56). Diğer sık görülen gram negatif etkenler *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* ve nadir olarak *Pseudomonas*'tır (55,56). *Proteus mirabilis* erkeklerde ve böbrek taşı olanlarda sık görülür (57). Gram pozitif etkenlerden grup B *Streptococcus* ve *Enterococcus* neonatal dönemde ve infantlarda sık görülür (58). *Staphylococcus saprophyticus* ise ergenlik çağındaki kızlarda sık görülmektedir (59). Mantara bağlı İYE'ler çok daha nadir görülür. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, diyabet hastalarında, mesane kateterizasyonu olanlarda veya uzun dönem antibiyotik tedavisi alanlarda görülebilir (60,61). *Lactobacillus* spp., *Corynebacterium* spp., koagülaz negatif stafilkoklar ve alfa-hemolitik streptokoklar sıklıkla kontaminasyona yol açan etkenlerdir (62).

2.4. Patofizyoloji

Sağlıklı çocuklarda toplayıcı sistem ve mesanedeki idrar sterildir. İdrarın böbreklerden mesaneye sürekli ileriye doğru akımı ve mesanenin üretra yoluyla

aralıklı olarak boşaltılması İYE'ye karşı koruyucu temel mekanizmadır. İdrar akımının bu yıkama etkisi idrar yolunu patojenlerden arındırır. Bakteriler idrar yolu mukozasına tutunduğunda yıkama etkisi ile yeterince temizlenemezse kolonizasyon ve inflamatuvar yanıt başlayabilir (63). İdrarın da kendine has antimikrobiyal özellikleri vardır. Bu özellikler; düşük pH, polimorfonükleer hücreler ve bakterilerin mesane mukozasına tutunmasını engelleyen Tamm-Horsfall glikoproteinidir (64).

Bakteriler genellikle dışkı-perine-üretra yolunu izleyerek idrar yoluna girer ve mesaneye doğru ters yönde ilerler (52). Anatomik farklılıkları nedeni ile bir yaş üstü kızların erkeklere göre İYE geçirme riski daha yüksektir. Kızlarda periüretral ve vajinal alanların nemli olması üropatojenlerin üremesine zemin yaratmaktadır. Üretranın kısa olması patojenlerin mesaneye ulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Mesaneye ulaştıktan sonra da tam olarak tanımlanmamış mekanizmalarla ureterlere ve böbreklere doğru ilerleyebilmektedir. Sistemik enfeksiyon varlığında veya bağışıklık sistemi başkılanmış hastalarda hematojen yol ile yayılım, bağırsak veya vajinada fistül varlığında doğrudan yayılım ve enstrümantasyon İYE'ye yol açabilecek diğer yollardır (65).

İYE'ye en sık yol açan bakteriler konağın savunma mekanizmalarının üstesinden gelmek için belirgin özelliklere sahiptir. Bunlara virulans faktörleri denir (66-68). İYE'ye sık yol açan *E. coli* serotiplerinde bulunan adhesinlerden fimbriya, üroepitelin spesifik reseptörlerine tutunmayı sağlar (67-69). Fimbriyanın reseptöre bağlanması ile bakteri hücre içine alınır. Apoptoza ve hiperenfeksiyona neden olarak diğer üroepitel hücrelere yayılır veya tekrarlayan İYE için odak oluşturur (68-70). *E. coli*'nin üropatojen suşları alfa hemolizin, sitotoksik nekrotizan faktör-1 gibi hücrelerin parçalanmasına neden olan, hücrelerde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açan toksinler üretirler (71-73). Çeşitli üropatojenler demirin az bulunduğu koşullarda konağın demirini kullanarak hayatta kalırlar. Bunu sağlayan bakterilerdeki sideroforlardır (74). *E. coli*'nin üropatojenik suşlarında bulunan glikozile polisakkarit kapsül, kendilerini fagositozdan ve kompleman aracılı parçalanmadan koruyan diğer bir virulans faktörüdür (75). Bakterinin yüzeyinde bulunan endotoksik lipopolisakkarit (LPS) inflamatuvar cevabı başlatan sitokin sentezine yol açar. LPS'nin bazı antijenik tipleri insan serumunun bakteriyi öldürücü etkilerine karşı dirençte rol oynar (76,77).

2.5. Risk faktörleri

2.5.1. Yaş

İYE'nin prevalansı bir yaş altı erkekler ve dört yaş altı kızlarda en yüksektir (28,78).

2.5.2. Sünnet

Süt çocukluğu döneminde ateş yüksekliği ile başvuran sünnetsiz erkeklerde İYE prevalansı sünnetsizlere göre 4-8 kat artmıştır (78,79). Bu durumu açıklayan akla yatkın iki mekanizma mevcuttur:

- Sünnet derisinin mukozası üropatojenik bakteri türlerinin yerleşmesine daha elverişli ortam yaratmaktadır (80). Erkeklerde bir yaşında mukoza keratinizasyonunun büyük oranda tamamlanmasıyla İYE prevalansı azalır.
- Üretral meanın gergin sünnet derisi ile kısmi obstrüksiyonu İYE insidansının sünnetsizlerde sık görülmesinin diğer bir açıklaması olabilir (81,82). Sünnet derisinin gerginliği zamanla azalır ve bir yaşından sonra nadiren görülür (81). Artmış risk bildirilmesine rağmen çoğu sünnetsiz erkekte İYE gelişmez (83).

2.5.3.Cinsiyet

Kızlar bir yaşından sonra erkeklere göre daha fazla oranda İYE geçirirler. Bu durum kızların üretrasının daha kısa olması ve kızlarda periüretal mukozaya bakterilerin yerleşmesinin daha kolay olması ile açıklanmaktadır (84).

2.5.4. Irk/etnik köken

Nedeni bilinmemekle birlikte beyaz çocuklar siyah çocuklara göre 2-4 kat daha yüksek İYE prevalansına sahiptir (78).

2.5.5. Fonksiyonel bozukluklar

Bağırsak ve mesane disfonksiyonu; anormal işeme şekli (sık veya nadiren idrar yapma, ani sıkışma, kabızlık), idrar ve/veya dışkı inkontinansı ve idrar ve/veya dışkı bekletme manevraları ile karakterizedir. Davranışsal olarak pelvis, mesane ve/veya sfinkter kaslarının anormal kasılması ile oluşur. Tuvalet eğitimi almış, ilk İYE'sini geçiren çocukların %40'ında, tekrarlayan İYE geçiren çocukların %80'inde bağırsak ve mesane disfonksiyonuna ait belirtiler vardır (85,86).

2.5.6. Üriner sistemde obstrüksiyon ve vezikoüreteral reflü

Obstrüktif üriner sistem hastalığı olan çocukların İYE geçirme riski artmıştır. Durağan idrar birçok üropatojen için iyi bir kültür ortamıdır. İYE gelişimine elverişli

ortam sağlayan obstrüktif hastalıklar anatomik (posterior üretral valv, üreteropelvik bileşke darlığı), nörolojik (örn. miyelomeningoselin sebep olduğu nörojen mesane) veya fonksiyonel (bağırsak ve mesane disfonksiyonu) olabilir (84).

Veziköüreteral reflü (VUR) mesaneden üst üriner sisteme idrarın geriye doğru akımına denir. VUR'lu çocuklarda tekrarlayan İYE riski yüksektir. VUR'un küçük çocuklarda piyelonefrit ve renal skar gelişimine yol açtığı inanılır. Bu konudaki araştırmalar kısıtlı sayıdadır (84).

2.6. İYE'de tanı:

2.6.1. Başvuru anındaki klinik durum

Belirtiler ve bulgular yaşa göre değişir ve yaş ilerledikçe daha belirgin hale gelir. İYE'ye özgü tipik bulgular eşlik etmese bile yüksek ateşi olan olgularda İYE ayırıcı tanıda mutlaka düşünölmelidir (87).

Erken infantil dönemde belirtiler çoğunlukla belirgin değildir. Uykuya eğilim, iştahsızlık, azalmış uyku, kusma, idrar çıkışında azalma belirtiler arasındadır (45,88). Yenidoğan dönemindeki gizli İYE geç başlangıçlı ve konjuge bilirubin yüksekliğinin eşlik ettiği sarılıkla kendini gösterebilir (89).

İki yaşından küçük çocuklarda, gastroenterit, bronşiolit, üst solunum yolu enfeksiyonu, otitis media gibi diğer ateş yüksekliği yapabilecek enfeksiyonlar İYE olasılığını dışlamaz (90,91).

Büyük çocuklar ateş yüksekliği, üriner belirtiler (disüri, ani sıkışma, sık idrar çıkma, idrar kaçırma, makroskopik hematüri) ve karın ağrısı ile başvurabilir (92,93). Bu yaş grubundaki çocuklarda sistit ve akut piyelonefrit ayrımı daha kolay yapılır. Ateş yükseliği, titreme ve böğür ağrısı piyelonefriti düşöndürür (94). Seyrek olarak büyük çocuklar boy kısalığı, kilo alamama veya daha küçük yaşlarda tanı alamamış

İYE'ler sonucu gelişen renal skara bağlı hipertansiyon ile başvurabilir (95,97). Suprapubik hassasiyet ve kostovertebral açı hassasiyeti muayene esnasında saptanabilir. Şikayetlerini ifade edebilen çocuklarda İYE belirti ve bulgularının tanısal açıdan doğruluğunu test eden bir meta-analizde karın ağrısı, bel ağrısı, disüri, sık idrara çıkma, yeni başlayan idrar inkontinansı en yardımcı belirti ve bulgular olarak saptanmıştır (97).

İYE düşünüldüğünde fizik muayenede dikkat edilmesi gereken noktalar (45,97):

- Tansiyon ve ateş ölçümü
- Büyüme-gelişme değerlendirmesi (Yavaş tartı alımı, büyüme geriliği kronik veya tekrarlayan İYE'nin bulgusu olabilir.)
- Hassasiyet ve kitle açısından batin muayenesi (örn. mesanede genişleme, üriner sistem obstrüksiyonuna bağlı böbrekte genişleme)
- Suprapubik ve kostovertebral açı hassasiyetinin değerlendirilmesi
- Dış genital bölgenin anatomik sorunlar (örn. fimozis, labial yapışıklık) ve vulvoajinit, epididimit, epididimoorşit açısından değerlendirilmesi
- Nörojen mesaneye yol açabilecek gizli miyelodisplazi bulguları açısından sakral bölgenin değerlendirilmesi (sakral gamze, bölgesel kıllanma artışı, lipom, sakral sinüs, vasküler lezyonlar)
- Ateş yüksekliğine sebep olabilecek diğer nedenler açısından değerlendirme

2.6.2. Laboratuvar

İYE tanısını koymada altın standart idrar kültürüdür. Fakat bakterilerin üremesi için en az 18 saat, sonucun ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi için 48-72 saat geçmesi gerekmektedir. Hızlı tarama testleri (örn. dipstick, idrar analizi) idrar kültürü sonuçlarının tahmin edilmesine ve ampirik tedavinin hızlıca başlanmasına yardımcı olur. Erken tanı böbrek hasarını önlemede önemlidir. Ancak hızlı tarama testlerinin küçük çocuklarda duyarlılık ve seçiciliği düşüktür. Bu yüzden, tedavinin

hızlıca başlanması gereken olguları seçmede kullanılabilirler, fakat hiçbir zaman idrar kültürünün yerini tutamazlar (88,98).

2.6.2.1. İdrar ölçüm çubukları

İdrar ölçüm çubukları ile idrar örneğinde lökosit esteraz veya nitrit varlığına bakılır. Lökosit esteraz idrardaki lökositlerden salınır. Ortalama duyarlılığı %83'tür. Klinik olarak İYE'den şüphe edildiğinde oran %94'e yükselir. Ortalama seçiciliğinin %72 olması İYE dışı piyüri sebeplerinden (örn. ağır egzersiz, Kawasaki hastalığı) kaynaklanan yalancı pozitifliğe bağlıdır (99). Lökosit esterazın asemptomatik bakteriüride negatif olması teste önemli avantaj sağlar (99). Gram negatif bakteriler tarafından idrar nitratları nitrite çevrilir (100). Gram pozitif bakteriler nitrit üretmezler ve bu yüzden yalancı negatifliğe yol açabilirler. Nitrit testinin yüksek seçiciliği mevcuttur fakat duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle İYE'yi dışlamada değeri düşüktür (99). İki test birlikte kullanıldığında duyarlılık ve seçicilik artar (99).

2.6.2.2. İdrar mikroskopisi

İdrar örneğinin santrifüj edilerek mikroskopik değerlendirilmesi piyüriyi saptamada kullanılan standart yöntemdir. Büyük büyütme ile bir alanda 5 ve 5'ten fazla lökosit (lökosit/high power field) varlığı piyüri; büyük büyütme ile bir alanda herhangi bir sayıda bakteri, bakteriüri olarak tanımlanır (96). Bu yöntemin piyüri için duyarlılığı %73, seçiciliği %81'dir. Bakteriüri için ise duyarlılık %81, seçicilik %83'dir (99).

Mikroskopik değerlendirmede taze, santrifüj edilmemiş idrarın Gram boyama ile incelenmesi ve lökositlerin hemositometre ile sayılması ile doğruluk artırılabilir. Bu yöntem geliştirilmiş idrar incelemesi (Gİİ) denir. Gİİ'de milimetreküpde 10 ve daha

fazla lökosit varlığı piyüri; immersiyon yağı damlatılmış 10 alanda herhangi bir sayıda bakterinin görülmesi bakteriüri ile uyumludur (101-103). Gİİ daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar; ancak özel malzeme ve eğitilmiş personel gerektirir (104).

2.6.2.3. İdrar kültürü

İYE tanısı koymak için idrar kültürünün pozitif olması gerekir. Mililitredeki koloni bakteri sayısına göre kültür sonuçları pozitif veya negatif olarak değerlendirilir. Pryles 1960 yılında sonlandığı çalışmada çocuklarda pozitif idrar kültürünü bir ml'de 10^5 'in üzerinde koloni bakteri sayısı olmasıyla tanımlamıştır. Mililitrede 10^3 koloni bakteri sayısı bulaş olarak değerlendirilirken, mililitrede 10^4 - 10^5 koloni bakteri sayısı saptandığında testin tekrarlanması gerektiği belirtilmiştir (105). Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarda 10^5 'in altındaki koloni bakteri sayısında da İYE olabileceği gösterilmiştir. Araştırmacıya ve kültür örneği alma yöntemlerine bağlı olarak pozitif idrar kültürü için çeşitli sınır değerler belirlenmiştir. Temiz orta akım idrar örneğinde 10^5 koloni bakteri sayısı (CFU)/ml yıllardır kullanılan sınır değerdir (88,106). Kateter ile alınan idrar kültüründe 1ml'de 10^5 'in üzerinde koloni bakteri sayısı %95 oranında İYE olasılığını gösterir. 10^4 - 10^5 koloni bakteri sayısı semptom varlığında olası İYE düşündürür. 10^3 - 10^4 koloni bakteri sayısı şüphelidir. Test tekrarlanabilir. 10^3 'ün altında koloni bakteri sayısında ise İYE olası değildir. Suprapubik aspirasyonla (SPA) alınan idrar kültürü örneğinde Gram negatif bakteriler için her sayıda üreme, Gram pozitif bakteriler için birkaç binin üzerinde koloni bakteri sayısı anlamlı kabul edilmektedir (98). Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) 2011 yılında yayınladığı kılavuzda, piyüri varlığında uygun şekilde alınmış, tek bakteri türünün ürettiği idrar kültürü örneğinde ml'de 50000 koloni bakteri sayısının İYE tanısı koydurabileceği belirtilmiştir. Bu şekilde duyarlılığın artacağı bildirilmiştir. Seçicilik azalmış gibi gözükse de İYE tanısı koymak için pozitif kültür sonuçlarının piyüri ile desteklenmesi gerektiğinden yalancı pozitiflik oranı azalacaktır (99). Klinik olarak İYE düşünülen fakat idrar

kültüründe üremesi olamayan olgularda akla getirilmesi gereken durumlar (107,108):

- İdrarda bakteriyostatik antimikrobiyal ajan bulunması
- İdrar akımının hızlı olduğu düşük inkübasyon zamanı
- Bakterilerin mesaneye geçişine engel olan üreter obstrüksiyonu varlığı

Düşük sayıda koloni, birden fazla bakteri türü veya üriner sistemde enfeksiyon oluşturması beklenmeyen bir bakteri ürettiğinde idrar kültüründe bulaş olduğundan şüphelenilmelidir. *Lactobacillus* spp., *Corynebacterium* spp., koagülaz negatif stafilokoklar üremesi beklenmeyen bakterilere örnektir (99).

2.6.2.4. İdrar örneği alma yöntemleri

İdrar kültürünün güvenilirliği idrar örneği alma yöntemlerine bağlıdır. Tuvalet eğitimi almış çocuklar temiz orta akım idrar örneği verebilirler. Henüz tuvalet eğitimi almamış çocuklardan ise steril idrar torbası, SPA veya kateter yoluyla alınabilir. SPA ve kateter ile idrar örneği alma girişimsel yöntemlerdir; fakat iki yaş altındaki çocuklarda idrar kültürü için en geçerli yöntemlerdir (98).

Steril idrar torbası girişimsel olmaması nedeniyle aileler ve tıbbi personel tarafından tercih edilse de hiçbir zaman idrar kültürü için kullanılmamalıdır (98). Steril idrar torbası ile uygun şekilde idrar toplamak için perinenin temizlenmesi, kurulanması, idrar toplandıktan sonra torbanın hemen çıkarılması ve idrarın hemen işleme alınması gerekmektedir. Steril idrar torbası ve kateter ile alınan idrar kültür örneklerini karşılaştıran çalışmalarda steril idrar torbasının yanlış pozitiflik oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Örnek olarak, 7584 idrar kültürü örneğinin çalışıldığı gözlemsel bir çalışmada steril idrar torbası ile alınan kültür örneklerinin %63'ünde, kateter ile alınan kültür örneklerinin %9'unda bulaş saptanmıştır (109-111).

APA'nın 2011 kılavuzuna göre iki ay-iki yaş arası sebebi bilinmeyen ateşi olan ve hızlı antibiyotik tedavisi gerektiren çocuklarda idrar örneği hem kültür hem de idrar analizinde kullanılmak üzere SPA veya kateter yoluyla alınmalıdır. Hızlı

antibiyotik tedavisi gerektirmeyen çocuklarda ise idrar analizi için steril idrar torbası kullanılabilir. Fakat hiçbir zaman antibiyotik tedavisi steril idrar torbasından alınan idrarın analizine göre başlanmamalıdır. Analize göre İYE düşünüldüğünde (pozitif lökosit esteraz veya nitrit testi, santrifüj edilmiş idrar örneğinin mikroskopisinde büyük büyütmede bir alanda 5'ten fazla lökosit görülmesi, santrifüj edilmemiş idrar örneğinde Gram boyamada bakteri görülmesi) kültür örneği girişimsel yöntemlerle alınmalıdır. Ancak idrar analizininin negatif olması da İYE'yi dışlamaz (99).

Tuvalet eğitimi almış çocuklarda temiz orta akım idrar yöntemi ile örnek alınabilir. İdrar örneğini vermeden önce perine temizliği bulaşı azaltır (112). Perine antiseptik solüsyon veya sabunlu su ile iki üç kez temizlenmelidir. Sünnetsiz çocuklarda sünnet derisi geriye çekilmelidir. Hasta kesintisiz olarak işlemeli ve steril bir kaba orta akım idrarı alınmalıdır (113).

SPA iki yaşından küçük çocuklarda kullanılan güvenli ve etkili bir yöntemdir. İYE tanısında altın standarttır (114). SPA için hasta düz ve sert bir zemine sırt üstü yatırılır. Povidon iyot ile cilt temizliği yapıldıktan sonra simfis pubisin 1-2 cm üzerinden 70-80 derece açıyla girilerek negatif basınç ile idrar çekilir. USG, perküsyon veya palpasyon eşliğinde yapıldığında ve hasta işlemden önce 60 dakikadır mesanesini boşaltmadıysa işlem daha da başarılı olur (115,116).

Kateter ile idrar örneği alınması iki yaş altındaki çocuklarda diğer bir güvenilir yöntemdir. İki yaş altındaki çocuklarda bulaş daha çok sünnetsiz erkek çocuklarda, altı aylıktan küçük bebeklerde veya kateteri ilerletmek için tekrarlayan girişim gerektiren olgularda olmak üzere %15 oranında görülür (117). Kateter ile idrar örneği alma yönteminde, hasta sırt üstü yatırılır. Üretra povidon iyot ile temizlenir. Steril jel ile sonda kaygan hale getirilerek mesaneye girilir. Altı aylıktan küçük çocuklarda 5 French, daha büyüklerde 8 French, ergenlerde 10 French büyüklüğünde sonda kullanılması önerilir (113).

2.7. Tedavi

İYE tedavisi, enfeksiyonun üriner sistemdeki yerine, hastanın yaşına, klinik durumun ciddiyetine ve toplumdaki antimikrobiyal dirence bağlıdır (36). Tedavinin amaçları (118):

- Enfeksiyonunun yok edilmesi, ürosepsisin engellenmesi
- Hipertansiyon, renal skar, böbrek gelişimi ve fonksiyonlarında bozulma gibi uzun dönem komplikasyonların önlenmesi
- Akut belirtilerin kaybolmasıdır.

Ampirik tedavi uygun idrar kültürü örneği alındıktan sonra başlanmalıdır. İki yaşın altında İYE ön tanısı ile izlenen hastalar piyelonefrit kabul edilerek tedavi edilmelidir. Daha büyük çocuklarda belirtilere göre karar verilebilir (36). Akut piyelonefritin erken tedavisinin renal skar oluşumunu engellemede herhangi bir etkisinin bulunmadığına dair çalışmalar olsa da tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır. Tedavi gecikirse sepsis veya abse gibi diğer komplikasyonlar gelişebilir (36,119,120).

2.7.1. Tedavinin uygulanma yolu

Tedavinin uygulama yolu yaşa, hastalığın ciddiyetine, ağız yoluyla verilebilecek uygun antibiyotiğin bulunabilirliğine bağlıdır. Ağızdan ve parenteral antibiyotikleri karşılaştıran çalışmalarda klinik iyileşmenin zamanı ve renal skarın önlenmesi ile ilgili anlamlı fark saptanmamıştır (55,121).

Yatarak ve/veya parenteral tedavi almayı gerektiren durumlar (45,55,99,118):

- İki ayın altında olmak
- Klinik ürosepsis bulgularının varlığı
- Bağıışıklık sisteminin baskılanmış olması
- Kusma veya ağızdan tedaviyi tolere edememe
- Ayaktan takibi yaşam koşulları nedeniyle mümkün olmayan hastalar
- Ayaktan tedaviye cevap vermeyen hastalar
- Komplike piyelonefrit

Parenteral tedavi hasta klinik olarak stabil ve ateşsiz olana kadar sürdürülür. Klinik düzelme genellikle 48-72 saat alır. Klinik düzelme sağlandıktan sonra kültür sonuçları esas alınarak tedavi oral tedaviye çevrilerek 7-14 güne tamamlanır (98).

Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde, ateşli İYE'nin daha büyük çocuklara göre ürosepsise dönüşme olasılığı daha fazladır. Pozitif kan kültürü oranı yaklaşık %20'dir. Geçici psödohipoaldosteronizme bağlı hiponatremi ve hiperkalemiyi içeren elektrolit bozuklukları gelişebilir. Bu nedenle yenidoğanlar ve 2- 6 ay arasındaki bebekler başlangıçta yatarak parenteral tedavi almalıdır (118).

Ağızdan ve parenteral tedavileri karşılaştıran hiçbir çalışma üriner sisteme ait yapısal hastalığı olan hastaları kapsamaz. Bu hastalar parenteral başlanan tedaviden fayda görebilirler (36,118). Genellikle kliniği stabil 2-3 aydan büyük hastalarda akut piyelonefritin tedavisi ayaktan, ağız yoluyla kullanılan antibiyotiklerle etkili olarak yapılabilir (98,107).

2.7.2. Antibiyotik seçimi

Ampirik tedavi seçimi üremesi beklenen bakteri ve bölgesel direnç özelliklerine göre belirlenir. Antibiyotik seçiminde *E. coli* en sık saptanan üropatojen olması nedeniyle dikkate alınmalıdır (36). *E. coli* dışı gram negatif bakteriler ve *Pseudomonas aeruginosa* üriner sistemde yapısal veya fonksiyonel hastalığı

olanlarda, antibiyotik profilaksisi kullananlarda ve son zamanlarda antibiyotik kullanmış hastalarda akla getirilmelidir (122-124). Tüm dünyada üropatojenlerin antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Ampisilin/amoksisilin ve kotrimaksazol gibi geleneksel ilk tercih antibiyotiklerin çocuklarda İYE için direnci sırasıyla %50 ve %30'a ulaşmıştır ve etkileri yetersizdir (124-126).

E. coli İYE'nin en sık etkeni olduğu için ampirik tedavinin *E. coli*'yi kapsayacak şekilde başlanması önerilir. Bölgesel direnç özelliklerine göre başlanacak antibiyotiğe karar verilmelidir. *E. coli* izolatlarının %50'si amoksisilin veya ampisiline dirençlidir (127-129). Ayrıca bazı toplumlarda *E.coli*'nin birinci kuşak sefalosporinlere, amoksisilin-klavulonata, ampisilin-sulbaktama ve trimetoprim-sulfametoksazole (TMP-SMX) direnç geliştirdiği bildirilmiştir (54,128-130).

Üçüncü kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidler İYE'nin ampirik tedavisi için uygun seçeneklerdir. Enterokokların etken olduğu İYE düşünüldüğünde (örn. idrar yolunda kateteri olanlar, yapısal üriner hastalığı olanlar, yenidoğanlar) tedaviye amoksisilin veya ampisilin eklenmelidir (131).

2.7.2.1. Ağız yoluyla kullanılan antibiyotikler:

İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, üriner sistemde yapısal hastalığı olmayan çocuklarda ağız yoluyla tedavi için uygun ilk tercih antibiyotiklerdir. Sefuroksim aksetil 2. kuşak; sefiksim, sefdinir, seftibuten 3. kuşak ağız yoluyla kullanılan sefalosporinlerdir. Amoksisilin-klavulonat, TMP-SMX ve birinci kuşak sefalosporinler *E. coli*'nin artmış direncine bağlı olarak dikkatli kullanılması gereken seçeneklerdir. Amoksisilin-klavulonat özellikle Enterokok enfeksiyonundan şüphelenildiğinde tercih edilmelidir (131). Florokinolonlar (siprofloksasin) *E. coli*'ye etkilidir; ancak çocuklardaki güvenliği net olmadığı için ilk tercih olarak kullanılmamalıdır. Siprofloksasin *P. aeruginosa* ve çoklu antibiyotik direnci olan bakteriler için saklı tutulmalıdır (132).

2.7.2.2. Parenteral tedavi

Üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidler ampirik tedavi için uygundur. Üriner kateter, mesanenin enstrümantasyonu veya genitoüriner sistemin yapısal bozuklukları gibi Enterokok enfeksiyonuna yol açabilecek durumlarda ampisilin tedavi seçeneklerine eklenmelidir. Dirençli bakterilerde gentamisin adjuvan tedavi olarak kullanılabilir. Gentamisinin nefrotoksik etkileri kullanımını kısıtlar. Gentamisin kullanıldığında kan düzeyi ve böbrek fonksiyonları takip edilmelidir. İdrar kültürü sonuçları çıkınca antibiyotik tedavisi bakterinin duyarlılığına göre düzenlenmelidir (36).

Tablo 2.1. Çocukluk çağında İYE’de sık kullanılan antibiyotikler ve dozları

Antibiyotik	Doz	Uygulama yolu
Parenteral sefalosporinler		
Seftriakson	50-75 mg/kg/gün	i.v. 12 saatte bir
Sefotaksim	100-200 mg/kg/gün	i.v. 8 saatte bir
Seftazidim	100-150 mg/kg/gün	i.v. 8 saatte bir
Sefepim	100 mg/kg/gün	i.v. 12 saatte bir
Ağız yoluyla kullanılan sefalosporinler		
Seftibuten	9 mg/kg/gün	p.o. 24 saatte bir
Sefiksim	8 mg/kg/gün	p.o. 12-24 saatte bir
Sefuroksim aksetil	20-30 mg/kg/gün	p.o. 12 saatte bir
Sefaklor	20-40 mg/kg/gün	p.o. 8 saatte bir
TMP-SMX	8-12 mg/kg/gün	p.o. 12 saatte bir
Ampisilin	100-200 mg/kg/gün	i.v. 6 saatte bir
Amoksisilin	25-50 mg/kg/gün	p.o. 8-12 saatte bir
Amoksisilin-klavulonat	20-40 mg/kg/gün	p.o. 8-12 saatte bir
Gentamisin	7,5 mg/kg/gün	i.v. 8 saatte bir
Siprofloksasin	20-30 mg/kg/gün	p.o. 8-12 saatte bir
Nitrofurantoin	5-7 mg/kg/gün	p.o. 6 saatte bir

2.7.3 Tedavi süresi ve cevabı

Piyelonefrit için en etkin tedavi süresi antibiyotiğin uygulanma yoluna bağlı olarak 7-14 gün arasındadır. Ciddi piyelonefrit olgularında parenteral tedavi süresinin uzatılması renal abse gelişimini önleyebilir (133). Bazı çalışmalarda alt üriner sistem enfeksiyonu ön tanısı ile izlenen ateşsiz çocuklarda 2-4 günlük tedavi ile 7-14 günlük tedavi etkinliğinin aynı olduğunu gösterilmiştir (134,135). Küçük çocuklarda, ergenlik çağındaki erkek çocuklarda, tekrarlayan İYE geçirenlerde, ateş yüksekliği veya komplike sistiti olan olgularda 7-14 günlük tedavi önerilir (99). Komplike olmayan, ateş yüksekliğinin eşlik etmediği sistit geçiren ≥ 2 yaş kızlarda ve 2-13 yaş arası erkeklerde en az 5 gün tedavi önerilmektedir (34).

Antibiyotik başlandıktan 24-48 saat içinde antibiyotik cevabı değerlendirilir. Klinik bulguların kötüye gitmesi durumunda abse, taş ve obstrüksiyonu dışlamak amacıyla görüntüleme yapmak gerekebilir. Antibiyotik seçimi tekrar gözden geçirilmelidir. Klinik olarak tedaviye cevap veren hastalarda tedavi başladıktan sonra idrar kültürünü tekrarlamaya gerek yoktur (137). Yapısal üriner hastalığı olan, genitoüriner sistem ameliyatı geçiren, tekrarlayan İYE veya tekrarlayan antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalar *Pseudomonas*, Grup B Streptokok, *S. aureus* veya *S.epidermidis* gibi diğer bakterilerle enfeksiyon geçirmeye elverişli oldukları için uygun ampirik tedaviye cevap vermediklerinde bu bakteriler akla getirilmelidir (36).

2.7.4. Antibiyotik profilaksisi

İlk ateşli İYE'den sonra başlanan profilaktik antibiyotik tedavisinin tekrarlayan İYE'yi veya renal skarı önleyip önlemediği net değildir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar birbiriyle uyuşmamaktadır (138-142). APA'nın 2011 yılında yenilenen kılavuzunda VUR'u olmayan veya 1.-4. derece VUR'u olan 2-24 ay arasındaki çocuklarda tekrarlayan ateşli İYE'yi önlemede antibiyotik profilaksisinin bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (99). İngiltere'de 2007 yılında yayımlanan National

Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzu ilk İYE'den sonra rutin antibiyotik profilaksisi önermemektedir; ancak tekrarlayan İYE sonrası düşünölebileceği belirtilmiştir. (88).

Amerika'da 2007-2013 yılları arasında, VUR'lu çocuklarda uzun dönem antibiyotik profilaksisinin tekrarlayan semptomatik İYE'yi ve renal skar gelişimini önlemedeki ve bakteriyel direnç gelişimindeki etkilerini araştıran geniş kapsamlı bir çalışma (RIVUR- Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux) yürütölmüştür. Bu çalışmada geçirdiği birinci veya ikinci ateşli ya da semptomatik İYE'den sonra VUR tanısı alan 2-71 ay arasındaki 607 hasta iki yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalardan 302'sine TMP-SMX profilaksisi verilirken, 305'ine plasebo verilmiştir. Sonuçlara göre İYE geçiren VUR'lu çocuklarda antibiyotik profilaksisi İYE'nin tekrarlama riskini azaltmaktadır. Fakat renal skar riski açısından farklılık yoktur (143).

2.7.5. Antibiyotik kullanımını kısıtlayıcı durumlar

Böbrek yetersizliği olan çocuklarda glomeröl filtrasyon hızına göre doz ayarlaması gerekebilir (144). Altı aylıktan küçük çocuklarda trimetoprim ve TMP-SMX kullanımı ile ilgili deneyimler kısıtlıdır. Üç aylıktan küçük çocuklarda nitrofurantoin kullanımının hemolitik anemi riskini arttırdığı saptanmıştır. Kanda terapötik konsantrasyona ulaşmadığı ve glomerul filtrasyon hızı %50'nin altında olduğuunda idrarla yeterli düzeyde atılamadığı için piyelonefriti olan çocuklarda kullanılmamalıdır (99,144). Aminoglikozidler kullanıldığında ise glomeruler filtrasyon hızı normal olsa bile kan düzey takibi yapılması önerilmektedir.

2.8. İYE'de görüntüleme

İYE geçiren çocukları görüntülemenin temel amacı genitoüriner sistemin ek değerlendirme veya tedavi gerektirecek yapısal veya fonksiyonel anomalilerini saptamaktır. Anomali saptandığında tekrarlayan İYE veya renal skar gelişiminin önüne geçmek için önlemler alınır (145,146). Rutin görüntülemenin uzun dönemde gelişebilecek kalıcı hasarı (renal skar, hipertansiyon, böbrek yetersizliği) önlediğine dair kanıta dayalı çalışmalar kısıtlı sayıdadır. En uygun görüntüleme stratejisi ile ilgili bir görüş birliği de oluşmamıştır (147-149).

2.8.1. Ultrasonografi (USG)

Böbrek ve mesane USG'si böbreklerin şekil ve büyüklüğü, üreterlerin duplikasyonu ve dilatasyonu, büyük anatomik anomaliler hakkında bilgi veren, invazif olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Tedaviye yanıt alınamayan İYE durumunda, perirenal abse veya piyonefroz varlığını araştırmak için de kullanılır. Renal skar veya VUR'u göstermede güvenilir değildir (150-151). USG'nin yalancı pozitiflik oranı %2-3 arasında değişmektedir (99). En büyük avantajı radyasyon içermemesidir.

USG aşağıda sıralanan durumlarda önerilir (131):

- İki yaşından küçük, ilk ateşli İYE'sini geçiren çocuklarda
- Herhangi bir yaşta, tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda
- Ailesinde renal veya ürolojik hastalık, büyüme gelişme geriliği veya hipertansiyon öyküsü olanlarda
- Antibiyotik tedavisine beklenen ölçüde yanıt vermeyenlerde

APA ilk ateşli İYE'sini geçiren, 2-24 ay arası tüm çocuklarda USG yapılmasını önermektedir (99). İngiltere'nin NICE kılavuzu 6 aydan küçük, İYE geçiren tüm çocuklara; 6 aydan büyük atipik İYE veya tekrarlayan İYE geçiren çocuklara USG yapılmasını önermektedir. Ciddi hastalık, idrar çıkışında azalma, batın veya mesane şişliği, kreatinin yüksekliği, septisemi, *E. coli* dışındaki bakterilerle enfeksiyon, 48 saat içinde antibiyotik cevabının alınamaması atipik İYE olarak tanımlanmıştır. Tekrarlayan İYE ise ≥ 2 kez üst üriner sistem enfeksiyonu, 1 kez üst üriner ve ≥ 1 kez alt üriner sistem enfeksiyonu geçirme veya ≥ 3 kez alt üriner sistem enfeksiyonu geçirme olarak tanımlanmıştır (88).

USG'nin yapılacağı zaman klinik duruma göre değişir (99). Ciddi hastalığı olan veya antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastalarda, komplikasyonları (perirenal abse, piyonefroz) tanımlamak amacıyla hastalığın akut döneminde yapılmalıdır. Antibiyotik tedavisine cevap veren hastalarda ise akut dönem geçtikten sonra yapılmalıdır. Buradaki amaç akut dönemde renal inflamasyona bağlı yalancı pozitiflik riskini azaltmaktır (88,99).

2.8.2. Voiding sistoüretrografi (VCUG)

Voiding sistoüretrografi (VCUG), VUR varlığını ve derecesini saptamada kullanılan görüntüleme yöntemidir. VUR'u olan çocuklarda VUR'u olmayanlara göre renal skar riski artmıştır. VUR'un derecesi arttıkça risk daha da artar, ancak VUR'u saptamanın ve tedavi etmenin renal skar riskini azaltacağı kuşkuludur. Çünkü VUR, renal skar için tek risk faktörü değildir (146).

APA'nın 2011 yılına ait kılavuzunda 2-24 ay arası çocuklarda ilk ateşli enfeksiyondan sonra rutin VCUG yapılması artık önerilmemektedir (99). Atipik klinik durumlar olmadıkça veya USG hidronefroz, renal skar, yüksek dereceli VUR veya obstrüktif üropati düşündürmedikçe VCUG'un ikinci ateşli enfeksiyon geçirilene kadar ertelenmesi önerilir. Kılavuza göre, az sayıda hastada yüksek dereceli VUR veya cerrahi olarak düzeltilebilecek anomaliler geç tanı alsa da radyasyon maruziyeti ve hastanın yaşayacağı huzursuzluğu önlemek adına bu risk

göze alınabilir (99).

NICE 2007 kılavuzu ise 6 ayın altında atipik veya tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda VCUG yapılmasını önerir. Atipik veya tekrarlayan İYE geçiren, USG'de dilatasyon saptanan, azalmış idrar çıkışı olan, *E. coli* dışı bakterilerle enfeksiyon geçiren veya ailesinde VUR öyküsü olan 6 ay-3 yaş arası çocuklarda VCUG'un yapılabileceği belirtilmiştir (88).

VCUG genellikle İYE'den birkaç hafta sonra yapılsa da, hastanın belirtileri kaybolur kaybolmaz da yapılabilir (152). Erken görüntüleme VUR'un yalancı pozitiflik oranını arttırmaz (153-156).

2.8.3.Renal sintigrafi

Dimerkaptosüksinik asit kullanılarak yapılan renal sintigrafi (DMSA) akut piyelonefriti ve renal skarı saptamada kullanılabilir (99,157). DMSA damar içine verildikten 2-4 saat sonra böbrek tarafından DMSA alımı ölçülür. Azalmış alımın olduğu bölgeler piyelonefrit veya skarın göstergesidir. DMSA pahalı, invazif ve radyasyon maruziyetinin olduğu bir yöntemdir. APA ve NICE kılavuzlarına göre, DMSA ilk İYE'den sonra rutin değerlendirme için kullanılmamalıdır (88,99). Bazı uzmanlar skar oluşup oluşmadığını değerlendirmek amacıyla akut enfeksiyondan 6-12 ay sonra DMSA yapılmasını önermektedir (158,159). NICE kılavuzu atipik veya tekrarlayan İYE geçiren üç yaşından küçük çocuklarda ve tekrarlayan İYE geçiren üç yaşından büyük çocuklarda akut enfeksiyondan 4-6 ay sonra DMSA yapılmasını önermektedir (88).

Merkaptoasetiltriglisin (MAG3) proksimal tübülden sekresyonla atılan radyofarmasötik bir maddedir. MAG3 sintigrafisi, kortikal tübüler fonksiyonu ve toplayıcı sistemi değerlendirmede kullanılır. Özellikle renal korteksin fonksiyonel anomalileri, obstrüktif üropati, hipertansiyon ve renal transplant anomalilerinde tercih edilir. Damar içine uygulandıktan birkaç dakika sonra, MAG3 renal kortekste birikir. Bu yüzden fokal parankimal bozuklukları değerlendirmek için de kullanılabilir (160,161).

Süt çocuklarının diüretikli renografisinde MAG3 kullanılması önerilir (162). Renografi, böbrek fonksiyonları ile ilgili kantitatif bilgiler verebilen, üriner sistem morfolojisini değerlendirmede ve özellikle obstrüktif üropatili hastaların tanı ve izleminde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Böbreklerin perfüzyon, konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonları değerlendirilebilir (163). Diüretikli renografi daha çok üst üriner sistem dilatasyonlarında (hidronefroz, hidroüreteronefroz) obstrüksiyon varlığının araştırılmasında, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve böbrek transplantasyonunda renal perfüzyonun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (162).

2.9.Prognoz

Ateşli İYE sonucu gelişen renal skar, kronik böbrek hastalığı, arteryel hipertansiyon ve preeklampsi gibi uzun dönem klinik komplikasyonlarla yıllardır ilişkilendirilmektedir (164-167). Bu yüzden geçmiş yıllarda agresif tanısal işlemler ve takip protokolleri kullanılmıştır (98).

Ateşli İYE'nin uzun dönem sonuçlarını tespit etmek güçtür. Çünkü komplike olmayan İYE ile ilgili çalışmalar az sayıdadır ve toplumuna göre heterojenite göstermektedir. Uzun dönem böbrek fonksiyonları ile ilgili yayınları inceleyen bir değerlendirmede başlangıçta normal böbreklere ve böbrek fonksiyonlarına sahip ateşli İYE geçiren çocukların sadece %0,4'ünün takipte böbrek fonksiyonlarında azalma olduğu saptanmıştır. Son dönem böbrek yetersizliğine ilerleyenlerin ise başlangıçta konjenital renal hasarının bulunduğu belirtilmiştir. Hipertansiyon prevalansı çoğu çalışmada düşük (%2-6) saptanmıştır ve kronik böbrek hastalığı olanlarda daha sıktır. Değerlendirmeye göre İYE'nin gebelikle ilgili komplikasyonlarda rolü bulunmamaktadır (168).

2.10. İYE ve Genişlemiş Spektrumlu β -laktamazlar

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 (169). β -laktamaz enzimi ilk defa penisilinın tıbbi kullanım için piyasaya sürülmesinden önce *E. coli*'de tanımlanmıştır. Penisilinın kullanıma girmesiyle *Staphylococcus aureus*'ta plazmid kaynaklı penisilinaz saptanmıştır. Gram negatif bakterilerde plazmid kaynaklı β -laktamaz 1960'lı yıllarda gösterilmiştir. Temoniera adındaki bir hastanın kan kültüründen izole edilen *E. coli* suşunda bulunduğu için TEM-1 adı verilmiştir. Plazmid ve transpozon kaynaklı olması diğer bakterilere aktarımını kolaylaştırmıştır. İlk izolasyonundan birkaç yıl sonra tüm dünyaya yayılmıştır. Şu an Enterobacteriaceae ailesinin çoğu üyesinde, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae*'de bulunmaktadır. Diğer bir plazmid kaynaklı β -laktamaz olan SHV-1, *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli*'de bulunur. *K. pneumoniae*'da çoğunlukla kromozomda kodlanırken, *E. coli*'de genellikle plazmidde kodlanır. 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 antibiyotiklerinden bir tanesi 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 β -laktam antibiyotikleri hidrolize eden enzimlerden ilki bir *Klebsiella ozaenae* suşunda bulunan SHV-2 enzimidir. Özellikle oksimino-sefalosporinlere karşı aktivitelerindeki artış nedeniyle bu enzimler GSBL olarak isimlendirilmiştir (5).

GSBL üreten bakteriler β -laktam antibiyotikler olan penisilinleri, bir monobaktam olan aztreonamı ve oksimino sefalosporinleri hidrolize edebilmektedir. Karbapenemler (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem) ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) GSBL üreten bakterilere dayanıklıdır. Ayrıca

GSBL üreten bakteriler klavulonat, sulbaktam ve tazobaktam gibi β -laktam inhibitörlerine genellikle duyarlıdır (6). GSBL'ler özellikle *Klebsiella* spp. ve *E. coli*'de bulunur. *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia* ve *Shigella* spp. bulunduğu bildirilen diğer bakterilerdir (5,170-173).

2.10.1. Epidemiyoloji

GSBL üreten bakteriler tüm dünyadaki hastanelerde yayılmıştır. Toplumdan kazanılmış enfeksiyon kaynağı olarak da bildirilmiştir (18,21). Prevalansı hastaneler ve ülkeler arasında değişmektedir. GSBL epidemiyolojisindeki coğrafi farklılıklarla ilgili birçok tarama çalışması yapılmaktadır. Avrupa'da 2006 yılında bir çalışmada (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection-MYSTIC) GSBL prevalansı *E.coli* için %8,2, *Klebsiella* spp için %9,8 ve *Proteus mirabilis* için %1,4 oranında saptanmıştır. ABD'de 2007 yılında yapılan aynı çalışmada ise oranlar *E.coli* için %6, *Klebsiella* spp. için %12 ve *Proteus mirabilis* için %0'dır (174,175). Asya ülkelerinde 1998-2002 arasında yapılan başka bir çalışmada GSBL üreten *E. coli* için daha yüksek prevalans oranları saptanmıştır (örn. Çin'de %24,5, Hong Kong'da %14,3) (176). Antimikrobiyal direnç oranlarını araştıran 2004 yılında tüm dünyada yürütülen bir çalışmada ise GSBL prevalansı *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Enterobacter* spp.'de sırasıyla ABD'de %2,8, %5,3 ve %25,3; Avrupa'da %6,4, %8,8 ve %11,8, Güney Amerika'da %12, %27,6 ve %31,1; Orta Doğu ve Güney Afrika'da %10, %27,4 ve %17,8; Asya-Pasifik bölgesinde ise %19,6, %22,9 ve %36,4 olarak bildirilmiştir (177). Sonuç olarak GSBL üreten bakteriler, Avrupa ve ABD'den çok Asya ve Güney Amerika'da görülür. Avrupa'nın kendi içinde bile farklılıklar vardır. Avrupa Antimikrobiyal Direnç Tarama Ağı'nın (EARS-Net), kandan izole edilen invazif bakterilerin antibiyotik direnci ile ilgili 30 ülkenin katıldığı son çalışma sonuçları 2012 yılında yayınlanmıştır. Avrupa'da *E. coli*'nin üçüncü kuşak sefalosporinlere direnci ortalama %11,8 olarak bildirilmiştir. Dirençli izolatların oranı %4,4 (İsveç) ile %38,1 (Bulgaristan) arasında değişmektedir.

Çalışmaya katılan ülkelerin direnç oranlarından örnekler şu şekildedir: İngiltere %12,9, Almanya %8,8, Fransa %10, İspanya %13,5, İtalya %26,3, Yunanistan %16,2, Hollanda %6. Yirmi üç ülkede *E. coli*'de GSBL üretimi de çalışılmıştır. Yirmi üç ülkenin 16'sında üçüncü kuşak sefalosporin direnci olan izolatlarda GSBL pozitifliği %85-100 arasında saptanmıştır (178).

K. pneumoniae'nin üçüncü kuşak sefalosporinlere direnci Avrupa'da ortalama %25,7 oranında saptanmıştır. Dirençli izolatların oranı %1,7 (Finlandiya) ile %74,8 (Bulgaristan) arasında değişmektedir. Çalışmaya katılan ülkelerin direnç oranlarından örnekler şu şekildedir: İngiltere %11,7, Almanya %13, Fransa %22,6, İspanya %16,7, İtalya %47,7, Yunanistan %70,9, Hollanda %6,7. *K. pneumoniae*'da GSBL üretimi 20 ülkede çalışılmıştır. Yirmi ülkenin 13'ünde üçüncü kuşak sefalosporin direnci olan izolatlarda %85-100 arasında GSBL üretimi saptanmıştır (178). Türkiye bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Türkiye'de 2005 yılında sonlandırılan hastane izolatu gram negatif bakterilerde yeni β -laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri ile ilgili çok merkezli HİTİT çalışmasında tüm *E. coli* izolatlarının %26'sının, kan izolatlarının %31,7'sinin GSBL ürettiği belirlenmiştir. *K. pneumoniae*'nin tüm izolatlarının %32,3, kan izolatlarının %33,3'ünün GSBL ürettiği saptanmıştır. İdrar izolatu *E. coli* suşlarının %22'si, *K. pneumoniae* suşlarının %34,6'sının GSBL ürettiği izlenmiştir (179).

2.10.2. Risk faktörleri

GSBL üreten bakterilerle enfeksiyon ve kolonizasyona yol açan risk faktörleri ile ilgili birçok çalışma vardır. Araştırmalar daha çok hastane kaynaklı enfeksiyonlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Çeşitli çalışmalar sonucu belirlenen risk faktörleri (180-185):

- Hastanede yatış süresi
- Yoğun bakımda yatış süresi
- Santral venöz veya arteriyel kateter varlığı

- Batına yönelik acil ameliyatlar
- Gastrostomi veya jejunostomi tüpü varlığı
- Bağırsak kolonizasyonu
- Düşük doğum ağırlığı
- Herhangi bir antibiyotik kullanımı
- Bakım evlerinde kalma
- Ciddi hastalık varlığı
- Üriner sistemde kateter
- Solunum cihazına bağlı olma
- Hemodiyaliz

GSBL üreten bakterilerin sebep olduğu toplum kaynaklı enfeksiyonlar da artık sık görülmektedir. Antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı, gastrostomi veya jejunostomi tüpü varlığı saptanan risk faktörleri arasındadır (186). GSBL üreten bakterilerin yol açtığı toplumdan kazanılmış İYE'yi inceleyen bir çalışmada 60 yaşın üstünde olmak, erkek olmak, diyabet hastalığı, *K. pneumoniae* enfeksiyonu, son 3 ayda hastanede yatmış olmak, son 3 ayda antibiyotik kullanımı risk faktörleri olarak belirlenmiştir (187).

GSBL pozitif bakterilere bağlı gelişen İYE ile ilgili çalışmalar çocuklarda kısıtlı sayıdadır. Çeşitli çalışmalarda toplum kaynaklı GSBL pozitif İYE için tanımlanan bazı risk faktörleri ise altta yatan hastalık varlığı, yakın zamanda hastane yatışı, antibiyotik profilaksisi kullanımı, *Klebsiella* spp.'ye bağlı İYE, bir yaşın altında olmak ve tekrarlayan İYE olarak bildirilmiştir (14,18,21).

2.10.3. GSBL'nin saptanması

GSBL tayini fenotipik veya genotipik testlerle yapılabilir. Fenotipik testler klinik tanı laboratuvarlarında kullanılırken, genotipik testler referans ve araştırma laboratuvarlarında kullanılır (188). Fenotipik testler tarama ve doğrulama testlerini

içermektedir. Tarama testi, sefpodoksim, sefotaksim, seftazidim, seftriakson veya aztreonoma direnci değerlendirir. Doğrulama testi ise bu antibiyotiklerle klavulonik asidin arasındaki sinerjiyi değerlendirir. Çift disk sinerji testi, E-test, kombine disk yöntemi doğrulama testlerine örneklerdir (189,190).

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 (11).

2.10.4. Tedavi

GSBL üreten bakteriler penisilinleri, sefamisin hariç sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize edebilirler (6). Hidrolitik aktivite GSBL tiplerine göre farklılık gösterebilir. GSBL üreten bakteriler yukarıda sıralanan bazı antibiyotiklere in vitro olarak duyarlılık gösterebilirler. Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) in vitro olarak duyarlı saptansalar da GSBL üreten *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* ve *P. mirabilis*'in penisilinlere, sefalosporinlere ve aztreonama dirençli kabul edilmesini önerir. GSBL üreten bakterilerin β -laktam - β -laktam inhibitörü kombinasyonlarına in vitro duyarlılığı değişkendir (6).

2.10.4.1. Sefalosporinler

GSBL üreten *K. pneumoniae*'ya bağlı ciddi enfeksiyonların in vitro duyarlı gözükseler dahi oksiiimino- β -laktam grubu antibiyotiklerle (örn. sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim) tedavisi başarısızlıkla sonuçlanır (191,192). GSBL üreten bakteriler sefamisinlere (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) duyarlı gözükür. Fakat sefamisinin girişini sağlayan porin kanallarının kaybolması nedeni ile direnç gelişmiştir. Sefamisinin GSBL pozitif bakterilerde kullanımı ile ilgili çalışmalar

kısıtlı sayıdadır (188).

Sefepim yüksek dozda kullanıldığında GSBL pozitif bakterilere etkili olabilir (193,194). Yine de çalışmaların çoğu GSBL pozitif bakterilerde sefepim kullanımını desteklemez (195).

2.10.4.2. β -laktam - β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları

β -laktamaz inhibitörünün inhibitör aktivitesi inhibitörün ve GSBL'nin tipine göre değişir. Klavulonik asid ile karşılaştırıldığında CTX-M tipi GSBL'lere tazobaktamın daha etkili olduğu görülür (196). Sulbaktam ile kıyaslandığında ise tazobaktam ve klavulonik asidin TEM ve SHV tipi GSBL'lere daha etkili olduğu görülür (197).

Amoksisilin-klavulonatin, toplumdan kazanılmış, GSBL pozitif İYE'lerde etkili olabileceği bildirilmiştir (198,199). Bir çalışmada GSBL üreten *E. coli*'nin etken olduğu sistiti olan 37 hastaya amoksisilin-klavulonat tedavisi verilmiştir. Toplam kür oranı %84 saptanmıştır. Ancak artmış minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerine sahip izolatlarla enfekte olan küçük bir grup hastada amoksisilin-klavulonatin etkinliği daha düşük saptanmıştır (199).

GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda piperasilin-tazobaktam kullanımının tedavide başarısızlığa yol açabileceği bildirilmiştir (191,200). Direnç, tedavi esnasında da gelişebilir (200). Piperasilin-tazobaktam duyarlılık oranından bağımsız olarak GSBL pozitif İYE'de etkili olabilir. Bu durum plazmaya göre idrarda daha yüksek konsantrasyonlarda saptanmasından kaynaklanır (201).

2.10.4.3. Karbapenemler

Karbapenemler GSBL üreten bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda

kullanılması gereken tedavi seçeneği olarak kabul edilir (11).

İmipenem veya meropenem ile tedavi, sağkalım ve bakterilerin yok edilmesinde en iyi sonuçları 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 eş değer etkinliğinin olduğu üzerinde durulmaktadır. Ertapenemin günde tek doz kullanım avantajı vardır (11). İn vitro aktivitesi de iyidir. Klinik kullanımını öneren çalışmalar giderek artmaktadır (202). GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu bakteriyemi, ventilatör ilişkili pnömoni ve İYE’de ertapenem kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur (203-205).

2.10.4.4. Diğer antibiyotikler

Florokinolonlar in vitro direnç saptanmadığında, komplike İYE’nin tedavisinde seçeneklerden biri olabilir. Maalesef GSBL üreten bakterilerin florokinolonlara in vitro olarak gösterdiği direnç giderek artmaktadır. Yeni kinolonların da siprofloksasine ek bir üstünlüğü yoktur (6).

Fosfomisin, komplike veya komplike olmayan İYE için ağız yolu ile kullanılabilen antibiyotiklerden biridir. Toplumda bu antibiyotiğin sık kullanımını GSBL üreten bakterilerde fosfomisin direncini arttırmıştır (206,207).

Tigesiklinin GSBL üreten bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlarda etkinliğini gösteren klinik bilgiler sınırlıdır (208). Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, İYE ve kan yoluyla yayılan enfeksiyonlar gibi enfeksiyonlarda etkinliği konusunda belirsizliğe yol açmaktadır. Tigesiklinin sadece %10-15’i değiştirilmeden idrara geçmektedir. Dokulara fazla yayıldığı için etkin serum konsantrasyonları da elde edilememektedir (188).

2.10.5. GSBL'lerin klinik önemi

GSBL üretimi artık sadece nazokomiyal enfeksiyonlarla ilişkilendirilmemektedir. Toplumdan kazanılmış GSBL pozitif bakteri kaynaklı enfeksiyonlar önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. Özellikle İYE'ler klinikte en önemli durumlardan biridir (188).

GSBL üreten bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar daha yüksek mortalite, daha uzun hastane yatışı, daha yüksek hastane harcamaları ve daha düşük klinik ve mikrobiyolojik cevap oranına yol açmaktadır (209-211). Çalışmalar göstermiştir ki; artmış mortalitenin sebebi etkin olmayan ampirik tedavidir (212). GSBL pozitif bakterilerin yol açtığı salgınları önlemek amacıyla kolonize veya enfekte hastaların izolasyonu ve geniş spektrumlu sefalosporinlerin dikkatli kullanılması önerilir (210,211,213,214).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 1 Ocak 2008- 31 Aralık 2012 tarihleri arasında çalışılan 18 yaş altındaki hastalara ait tüm idrar kültürü sonuçları değerlendirilecek, sonuçlar GBSL pozitif ve negatif olma durumuna göre gruplandırılacaktır. Belirlenen tarihler arasında tekrarlayan idrar kültürü üremeleri olan hastaların sadece bir idrar kültürü sonucu çalışmaya dahil edilecektir. Bu idrar kültürü sonucu seçilirken verileri tam olan en son üreme olmasına dikkat edilecektir. Uygun şekilde alınmış idrar örneğinde anlamlı GBSL pozitif üremesi olan ve klinik bilgilerine ulaşılabilen hastalar olgu grubunu oluşturacaktır. Kontrol grubu, olgu grubu ile aynı cinsiyet ve benzer yaş grubunda, olgunun seçilen idrar kültürü tarihine en yakın tarihte anlamlı GBSL negatif üremesi olan hastalardan oluşturulacaktır. Her olgu öncelikle cinsiyet, ardından yaş, ardından başvuru tarihi dikkate alınarak iki kontrol hastasıyla eşleştirilecektir. Olgularla kontroller arasındaki yaş farkının her olgu için %20'den az olmasına çaba gösterilecektir. Kültür sonuçlarına göre değerlendirilen hastalardan kayıtları eksiksiz olanların epikriz, dosya ve çocuk nefroloji polikliniğine ait takip kartları kullanılarak aşağıdaki bilgiler kayıt altına alınacaktır:

- Cinsiyet
- Başvuru tarihi
- Yaş (Ay olarak 0-24, 25-60, 61-144, 144 üstü olarak gruplandırılacaktır.)
- Başvuru anındaki belirtiler
- Bu belirtilere göre klinik durumun adı (sistit, akut piyelonefrit, asemptomatik İYE)
- İdrar kültürü alınma yöntemi
- Verilen ampirik antibiyotik
- Kültürde üreyen etken ve kaynağı
- Kültürde üreyen etkenin antibiyogramı
- Ampirik antibiyotiğe yanıt

- Antibiyograma göre verilen antibiyotik (kesin tedavi)
- Kesin tedaviye yanıt
- Yatırılarak tedavi edilme durumu ve süresi
- Altta yatan hastalıklar
- Yaban mersini ve antikolinergik tedavi kullanımı
- Görüntülemeler ve sonuçları
- Son 3 ayda herhangi bir antibiyotik kullanımı
- Son 3 ayda geçirilen herhangi bir enfeksiyon
- Son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü
- TAK uygulaması
- Antibiyotik profilaksisi kullanımı
- Üriner sisteme invaziv girişim varlığı

3.1. İdrar kültürü örneği alma ve değerlendirme

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'mizin genel politikasına göre idrar kontrolünü henüz kazanmamış çocuklarda SPA veya kateterizasyon yöntemi ile idrar kültürü için örnek alınmaktadır. İdrar kontrolünü kazanmış çocuklardan ise temiz orta akım idrar örneği alınmaktadır. Bu politika dışında alınmış kültür örnekleri çalışma dışı bırakılacaktır.

Bakteri identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılık testleri Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kullanılmakta olan VITEK 2 (BioMérieux, France) otomatize sistemi ile yapılmaktadır. Antimikrobiyal duyarlılıkları ve GSBL üretiminin belirlenmesinde CLSI standartları uygulanmaktadır. Temiz orta akım idrar kültürü örneğinde ≥ 100000 cfu/ml, kateterizasyonla alınan idrar kültürü örneğinde ≥ 10000 cfu/ml, SPA ile alınan idrar kültürü örneğinde herhangi bir sayıda bakteri üremesi anlamlı kabul edilerek çalışmaya dahil edilecektir.

3.2. Terminolojinin tanımlanması

Klinik durum: Hastalığın başvuru anındaki şikayetlere göre kendini gösterme biçimidir. Semptomatik İYE (sistit, akut piyelonefrit) ve asemptomatik İYE olarak gruplandırılacaktır.

Semptomatik İYE: İdrar kültüründe anlamlı üreme ile birlikte bir veya birden fazla başvuru belirtisinin olmasıdır. Belirtilere göre semptomatik İYE sistit ve akut piyelonefrit olarak gruplandırılacaktır.

Sistit: Ateş yüksekliği olmadan disüri, sık idrara çıkma, karın ağrısı, ani sıkışma, yeni başlayan idrar kaçırma, idrarda kötü koku belirtilerinden bir veya birden fazlasına sahip olanların klinik başvuru durumu sistit olarak değerlendirilecektir.

Akut piyelonefrit: Ateş yüksekliği, bulantı-kusma ve süt çocuklarında huzursuzluk belirtilerinden bir veya birden fazlasının olması akut piyelonefrit olarak değerlendirilecektir.

Asemptomatik İYE: Herhangi bir belirti olmadan idrar mikroskopisinde piyüri ve uygun alınmış idrar kültürü örneğinde anlamlı üreme varlığı olarak kabul edilecektir. Nörojen mesanesi olan hastalar bu tanımlamaya dahil değildir.

Nörojen mesanesi olanlarda semptomatik İYE: “*American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine*” topluluğunun nörojen mesanesi olan hastalarda İYE belirtilerini tartıştıkları 1990 yılında yapılan toplantının esas alındığı kılavuzlara göre nörojen mesanede İYE tanımı; idrar kültüründe anlamlı üreme ile birlikte ateş, karın ağrısı, işeme paterninde değişiklik veya idrar renk veya kokusunda değişiklik bulunmasıdır (215). Nörojen mesanesi olan çocuklarda İYE tanısı bu tanımlamaya göre konulacaktır.

Tekrarlayan İYE: Altı ayda iki, yılda üç enfeksiyon olarak değerlendirilecektir.

Hastane kaynaklı enfeksiyon: Pozitif idrar kültürü hastaneye yatıştan 72 saat veya daha fazla süre sonra elde edildiyse; pozitif idrar kültürü hastaneye kabulünden 72 saat önce elde edilip son 30 gün içinde hastane yatışı varsa; hasta başka bir sağlık kurumundan hastanemize kabul edildiyse; idrar kültürü üriner sisteme girişim (ameliyat, görüntüleme, kalıcı kateter) olduktan sonra pozitif saptandıysa, hasta

hastaneden taburcu edildikten sonra 10 gün içinde İYE tanısı aldıysa hastane kaynaklı enfeksiyon olarak kabul edilecektir.

Toplum kaynaklı enfeksiyon: Yukarıda sayılan hastane kaynaklı enfeksiyon kriterlerinden herhangi biri karşılanmıyorsa toplum kaynaklı enfeksiyon olarak kabul edilecektir.

Son üç ayda geçirilmiş enfeksiyon: Değerlendirdiğimiz İYE'den önce, son üç ay içinde geçirilmiş herhangi bir enfeksiyonun (örn. üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, şant enfeksiyonu, İYE gibi) varlığı olarak değerlendirilecektir.

3.3. Tedavi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

İdrar kültürü sonucu çıkmadan önce başlanan tedavi ampirik tedavidir. Kesin tedavi ise idrar kültürü sonucuna göre başlanan tedavidir.

Antibiyoğrama göre bakterinin duyarlı olduğu antibiyotiğın verilmesi uygun tedavi, bakterinin dirençli olduğu antibiyotiğın verilmesi ise uygun olmayan tedavi olarak değerlendirilecektir.

Tedavi şekli yatarak ve ayaktan olmak üzere gruplandırılacaktır. Yatarak tedavi alan hastaların antibiyotik tedavi süresi bir günde kullanılan her bir antibiyotik için ayrı ayrı gün sayısı olarak hesaplanacaktır. Örneğin bir hasta aynı gün içinde ampisilin ve gentamisini birlikte alıyorsa her bir antibiyotik için 1 gün sayılarak, 2 gün olarak kaydedilecektir.

Klinik yanıt, tedavi başladıktan sonra ateş veya diğer semptomların kaybolmasıdır. Laboratuvar yanıtı, antibiyotik tedavisi başladıktan sonra 48-72. saatte bakılan idrar mikroskopisinde piyüri ve/veya bakteriürinin kaybolması olarak değerlendirilecektir.

3.4. Çalışmadan dışlanma kriterleri

İdrar kültürü örneği hastanın idrar kontrolü kazanımına göre uygun yöntemle alınmadıysa, uygun yöntemle alınan örnekte anlamlı üreme yoksa ve hasta verilerinde birden fazla grupta eksiklik varsa hasta çalışmaya alınmayacaktır. Bu gruplar aşağıdaki gibidir:

- Klinik bilgiler: Yaş, cinsiyet, başvuru belirtileri, idrar kültürü alınma yöntemi, uygulanan antibiyotik, tedavi yanıtı, belirtilerin kaybolma süresi, hastanede yatış süresi, altta yatan hastalık, son 3 ayda kullanılan antibiyotik, son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon, son 3 ayda hastane yatışı
- Görüntüleme bilgileri: USG, VCUG, DMSA, vb.

Bu çalışmanın amacına göre önceden geçirilmiş İYE öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmayacaktır.

3.5. İstatistiksel değerlendirme

Araştırmanın verileri SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile analiz edilecektir. Tanımlayıcı istatistikler, numerik değişkenler için medyan (25.-75. persantil) ve kategorik değişkenler için sayı (%) olarak gösterilecektir. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testi kullanılacaktır. GSBL pozitifliği için olası risk faktörlerine ikili lojistik regresyon analizi uygulanacaktır. Çıkan sonuçlardan $p < 0,05$ olanlar anlamlı kabul edilecektir.

4. BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 1 Ocak 2008 - 31 Aralık 2012 tarihleri arasında çalışılan, 18 yaş altı hastalara ait toplam 4527 idrar kültürü sonucu saptanmıştır. Belirlediğimiz kriterlere uygun 154 hasta olgu grubunu, 308 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Olgu ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş, yıl ve mevsimlere göre dağılımı tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, yıl ve mevsimlere göre dağılımı

	GSBL(+) (n=154)		GSBL(-) (n=308)		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	41	26,6	59	19,2	0,066
Kız	113	73,3	249	80,8	
Yaş (ay)					
0-24	38	24,7	74	24,0	0,982
25-60	32	20,8	61	19,8	
61-144	77	50,0	157	51,0	
>144	7	4,5	16	5,2	
Yıllar					
2008	26	16,9	52	16,9	1
2009	25	16,2	50	16,2	
2010	31	20,1	62	20,1	
2011	40	26,0	80	26,0	
2012	32	20,8	64	20,8	
Mevsim					
İlkbahar	36	23,4	88	28,6	0,117
Yaz	26	16,9	70	22,7	
Sonbahar	42	27,3	77	25	
Kış	50	32,5	73	23,7	

Çalışmaya alınan toplam 462 hastanın %78,4'ü kız, %21,6'sı erkekti. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 0-24 ay grubu hastaların %52,7'si erkek, %47,3'ü kız; 25-60 ay grubu hastaların %22,6'sı erkek, %77,4'ü kız; 61-144 ay grubu hastaların %7,7'si erkek, %92,3'ü kız; 144 ay üstü hastaların %8,7'si erkek, %91,3'ü kız olarak saptanmıştır.

Olgu grubu, öncelik sırasına göre cinsiyet, yaş, başvuru tarihi dikkate alınarak kontrol grubu ile eşleştirildiği için cinsiyet, yaş, yıl ve mevsimlere göre dağılımlar arasındaki farklar anlamsız bulunmuştur.

Çalışma kapsamındaki hastalar ilk İYE'yi geçirdikleri yaş açısından değerlendirilmiştir, bu bilgiye ait veriler 370 hastanın kayıtlarında bulunmuştur. GSBL pozitif grupta ilk İYE ortanca yaşı, ay olarak 12 (4-48) iken, GSBL negatif grupta 18 (5-48)'dir (p=0,272).

GSBL pozitif grubun %14,9'unun (n=23), GSBL negatif grubun %6,2'sinin (n=19) TAK uyguladığı görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002).

GSBL pozitif İYE tanısı alan hastaların %13'ü (n=20), GSBL negatif İYE tanısı alan hastaların %9,7'si (n=30) değerlendirilen İYE sırasında yaban mersini kullanmaktaydı. Yaban mersini kullanım sürelerinin ortancası GSBL pozitif grup için ay olarak 4,5 (2-21,25), GSBL negatif grup için 4,5 (2-15)'ti. Fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=1,000).

GSBL pozitif grubun %27,3'ü (n=42), GSBL negatif grubun %29,9'u (n=92) nörojen mesane veya disfonksiyonel işeme nedeniyle antikolinergik tedavi kullanmaktaydı. GSBL pozitif grupta antikolinergik tedavi alanların kullanım süresinin ortancası ay olarak 7 (2-17), GSBL negatif grupta ise 5 (3-16)'ti. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1,000).

GSBL pozitif İYE geçirmek için olası risk faktörü olduğu düşünülerek değerlendirmeye alınan İYE'den önceki son üç ayda geçirilmiş İYE ve diğer sistemlere ait enfeksiyonlar değerlendirilmiş, 416 hastanın verisine ulaşılabilmektedir. Olgu grubunun %69'unun (98 hasta), kontrol grubunun %47,8'inin (131 hasta) son üç ay içinde enfeksiyon geçirdiği saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (p<0,001).

Çalışma kapsamındaki hastaların profilaktik antibiyotik tedavisi kullanımı değerlendirmeye alındığında GSBL pozitif grubun %5,8'inin, GSBL negatif grubun %4,9'unun profilaktik antibiyotik tedavisi aldığı görülmüştür. Kliniğimizin politikası olarak İYE geçiren hastalara profilaktik antibiyotik tedavisi başlanmamaktadır. Profilaktik tedavi almakta olan hastalara tedavinin önceden takipli oldukları merkezlerde başlandığı görülmüştür.

Tablo 4.2. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların başvuru belirtilerine göre dağılımı *

Belirtiler	GSBL (+) (n=154)		GSBL (-) (n=308)		p
	n	%	n	%	
Belirti yok	49	31,8	80	26	0,187
Ateş	55	35,7	98	31,8	0,402
Kusma	28	18,2	47	15,3	0,422
Karın ağrısı	35	22,7	82	26,6	0,364
Huzursuzluk	31	20,1	52	16,9	0,391
İdrarda kötü koku	36	23,4	82	26,6	0,451
Disüri	18	11,7	71	23,1	0,004
Diğer alt üriner sistem belirtileri**	24	15,6	79	25,6	0,014

* Birden çok belirtisi olan hastalar her belirti için ayrı ayrı sayılmıştır.

** Yeni başlayan sık idrara çıkma, ani sıkışma, gündüz idrar kaçırma

Hastaların başvuru belirtilerinden disüri ve diğer alt üriner sistem belirtileri açısından anlamlı fark bulunmuştur. GSBL negatif İYE tanısı alanlarda disüri (%23,7) ve diğer alt üriner sistem belirtileri (%38,6) daha fazla gözlenmiştir. (Tablo 4.2)

Tablo 4.3. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların başvuru sırasındaki klinik durumuna göre dağılımı

Klinik durum	GSBL(+) (n=154)		GSBL(-) (n=308)		p
	n	%	n	%	
Semptomatik İYE	105	68,2	228	74	0,187
Sistit	40	26	114	37	0,057
Akut piyelonefrit	65	42,2	114	37,0	0,283
Aseptomatik İYE	49	31,8	80	26	0,187

Başvuru sırasındaki klinik durumlar açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.3). Sistit, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin olarak GSBL negatif grupta daha fazla görülmüştür. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde GSBL pozitif grupta 0-24 ay arasında %68,4 akut piyelonefrit, %2,6 sistit, %28,9 aseptomatik İYE; 25-60 ay arasında %43,8 akut piyelonefrit, %28,1 sistit, %28,1 aseptomatik İYE; 61-144 ay arasında %32,5 akut piyelonefrit, %33,8 sistit, %33,8 aseptomatik İYE; 144 ay üstünde ise %57,1 sistit, %42,9 aseptomatik İYE görülmektedir. GSBL negatif grupta ise 0-24 ay arasında %60,8 akut piyelonefrit, %9,5 sistit, %29,7 aseptomatik İYE; 25-60 ay arasında %41 akut piyelonefrit, %37,7 sistit, %21,3 aseptomatik İYE; 61-144 ay arasında %26,8 akut piyelonefrit, %49 sistit, %24,2 aseptomatik İYE; 144 ay üstünde ise %12,5 akut piyelonefrit, %43,8 sistit, %43,8 aseptomatik İYE görülmektedir.

Tablo 4.4. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların altta yatan hastalıklara göre dağılımı

Altta yatan hastalık	GSBL(+)	GSBL(-)	p
	(n=154)	(n=308)	
	n, %	n, %	
Altta yatan hastalığı olmayanlar (n=37)	5 (3,2)	32 (10,4)	0,002
Üriner sistem hastalıkları (n=105)	42 (27,3)	63 (20,5)	0,101
VUR	17 (11,0)	17 (5,5)	0,038
Nefrolitiazis	9 (5,8)	18 (5,8)	1,000
UP/UV darlık, PUV	3 (1,9)	10 (3,2)	0,558
Çoklu üriner anomaliler	8 (5,2)	6 (1,9)	0,081
HN/HUN	2 (1,3)	8 (2,6)	0,507
Renal şekil, sayı, boyut ve lokalizasyon ile ilgili anomaliler	1 (0,6)	3 (0,9)	1,000
Diğer üriner sistem hastalıkları*	2 (1,3)	1 (0,3)	0,259
İşeme bozuklukları (n=285)**	97 (63,0)	188 (61,0)	0,761
Nörojen mesane	30 (19,5)	24 (7,8)	<0,001
Disfonksiyonel işeme	67 (43,5)	164 (53,2)	0,048
Diğer***(n=35)	10 (6,5)	25 (8,1)	0,520

* Çift toplayıcı sistem, üretral darlık, üreterosel, megaüreter

** İşeme bozukluğu olan hastaların 107 'sinde üriner sistem hastalığı da saptanmıştır.

*** Üriner sistem dışı sistemik hastalığı olanlar ve üriner sistem anomalisi olmadan tekrarlayan İYE geçirenler

GSBL pozitif İYE tanısı alan hastaların %96,8'inin, GSBL negatif İYE tanısı alan hastaların %89,6'sının altta yatan bir hastalığı mevcuttu (Tablo 4.4). İşeme bozuklukları her iki grupta da en sık görülen altta yatan hastalıktır. Nörojen mesane anlamlı olarak GSBL pozitif grupta daha fazla görülmekteyken ($p<0,001$), disfonksiyonel işeme anlamlı olarak GSBL negatif grupta daha fazla görülmektedir ($p=0,048$).

Olgu grubunun %18,8'inin, kontrol grubunun %14,9'unun altta yatan üriner sistem hastalığı nedeniyle operasyon geçirdiği saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,284).

Tablo 4.5. Hastaların USG bulgularının dağılımı

USG bulguları	GSBL(+) (n=151)*		GSBL(-) (n=189)*	
	n	%	n	%
Normal	62	41,1	136	47,1
Patolojik	89	58,9	153	52,9
Renal parankim değişikliği	18	11,9	35	12,1
Renal şekil,sayı,boyut ve lokalizasyon anomalisi**	11	7,3	13	4,5
Toplayıcı sistem ve mesane anomalisi***	4	2,6	13	4,5
Kombine anomali	26	17,2	28	9,7
Nefrolitiazis/nefrokalsinozis	8	5,3	11	3,8

$$\chi^2=1,442, SD=1, p=0,230$$

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

**At nalı, soliter, ektopik, hipoplazik , polikistik, multikistik displastik

***Mesane trabekülasyonu, mesane duvarında kalınlaşma, mesane divertikülü, çift toplayıcı sistem, üreterosel, üreterlerde dilatasyon

GSBL pozitif İYE tanısı alan 151 hastanın USG'si bulunmaktaydı. Bu hastaların %58,9'u patolojik USG bulgularına sahipti. GSBL negatif İYE tanısı alan hastalardan 189'unun USG'si bulunmaktaydı (Tablo 4.5). Patolojik USG bulgusu bu hastaların %52,9'unda mevcuttu. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alanlarda USG bulguları açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0,230).

Tablo 4.6. Hastaların DMSA sonuçlarına göre renal skar varlığı

DMSA	GSBL(+) (n=110)*		GSBL(-) (n=199)*	
	n	%	n	%
Renal skar var	55	50	55	27,6
Renal skar yok	55	50	144	72,4

$$\chi^2 = 15,452, SD=1, p<0,001$$

*İstatistiksel değerlendirme DMSA yapılmış olanlar üzerinden yapılmıştır.

GSBL pozitif İYE tanısı alan hastaların %71,4'ünün, GSBL negatif İYE tanısı alan hastaların ise %64,6'sının DMSA'sı bulunmaktaydı (Tablo 4.6). GSBL pozitif grupta renal skarı olanların oranı (%50) GSBL negatif gruba (%27,6) göre fazlaydı. İki grup arasında renal skar varlığı açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

GSBL pozitif grubun %70,1'inin, GSBL negatif grubun %59,7'sinin VCUG'u mevcuttu. GSBL pozitif İYE tanısı alan hastalarda patolojik VCUG bulguları (%58,3) GSBL negatif İYE tanısı alanlara (%41,8) göre daha fazlaydı. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların VCUG bulgularına göre dağılımı

VCUG bulguları	GSBL(+) (n=108)*		GSBL(-) (n=184)*	
	n	%	n	%
Normal*	45	41,7	107	58,2
Patolojik*	63	58,3	77	41,8
1.derece VUR	6	5,6	6	3,3
2.derece VUR	8	7,4	13	7,1
3.derece VUR	6	5,6	14	7,6
4.derece VUR	6	5,6	8	4,3
5.derece VUR	7	6,5	7	3,8
Nörojen mesane	13	12,0	13	7,1
Nörojen mesane+VUR	10	9,3	7	3,8
Diğer**	7	6,5	9	4,9

$\chi^2 = 7,411$, SD=1, p=0,006

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

** Mesane trabekülasyonu, çift toplayıcı sistem, üreterosel

GSBL pozitif gruptaki hastaların %15,5'inin, GSBL negatif gruptaki hastaların %12,9'unun MAG3'ü bulunmaktaydı (Tablo 4.8). MAG3'ü olan GSBL pozitif İYE tanı hastaların %83,3'ünün patolojik bulguları mevcuttu. MAG3'ü olan GSBL negatif grubun ise %92,5'inin bulguları patolojikti.

Tablo 4.8. Hastaların MAG3 bulgularına göre dağılımı

MAG3 bulguları	GSBL(+) (n=24)		GSBL(-) (n=40)	
	n	%	n	%
Normal	4	16,7	3	7,5
Nonobstrüktif dilatasyon	15	62,5	24	60
Obstrüktif dilatasyon	5	20,8	13	32,5

GSBL pozitif grubun %29,2'sinin, GSBL negatif grubun %16,8'inin ürodinamisi bulunmaktaydı. GSBL pozitif İYE tanılı ürodinamisi bulunan hastaların %86,7'sinin, GSBL negatif İYE tanılı ürodinamisi bulunan hastaların %82,7'sinin ürodinami bulguları patolojikti (Tablo 4.9). Ürodinami bulgularının normal veya patolojik olmasına göre istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p=0,589)

Tablo 4.9. Hastaların ürodinami bulguları

Ürodinami sonuç	GSBL(+) (n=45)		GSBL(-) (n=52)	
	n	%	n	%
Normal*	6	13,3	9	17,3
Patolojik*	39	86,7	43	82,7
Aşırı aktif detrusor	23	51,1	40	76,9
Detrusor arefleksisi	1	2,2	-	0
Düşük mesane kompliansı	12	26,7	1	1,9
Yüksek mesane basıncı	1	2,2	-	0
İnfravezikal darlık	1	2,2	1	1,9
Aşırı aktif detrusor+düşük mesane kompliansı	1	2,2	1	1,9

$$\chi^2=0,291, SD=1, p=0,589$$

* İstatistiksel değerlendirme ürodinamisi olanlar ve ana gruplar üzerinden yapılmıştır.

İşeme davranışlarına ve yaşlarına uygun olarak GSBL pozitif gruptaki hastaların %56,5'inden temiz orta akım, %30,5'inden kateterizasyon, %13'ünden SPA yöntemi

ile; GSBL negatif gruptaki hastaların %66,2'sinden temiz orta akım, %24,4'ünden kateterizasyon, %9,4'ünden SPA yöntemi ile idrar kültürü örneği alındığı belirlenmiştir.

İYE ön tanısı ile idrar kültürü alınan hastaların %70,1'ine idrar kültürü sonucu çıkmadan ampirik antibiyotik başlanmıştır. Her iki grupta da en sık başlanan ampirik antibiyotik grubu sefalosporinlerdir (Tablo 4.10). GSBL pozitif İYE tanısı alan, ampirik olarak sefalosporin grubu antibiyotik başlanan hastaların %28,2'sine sefiksim, %70,6'sına seftriakson başlanmıştır. GSBL negatif İYE tanısı alan, ampirik olarak sefalosporin grubu antibiyotik başlanan hastaların %47,8'ine sefiksim, %50,7'sine seftriakson başlanmıştır. Sefuroksim aksetil ve seftazidim ampirik başlanan diğer sefalosporinlerdir.

Tablo 4.10. İYE ön tanısı ile idrar kültürü alınan hastalarda kültür sonucu çıkmadan başlanan ampirik antibiyotiklerin dağılımı

Ampirik olarak verilen antibiyotikler	GSBL(+) (n=103)*		GSBL(-) (n=221)*	
	n	%	n	%
Sefalosporinler	85	82,5	201	91
Penisilin ve grubu**	5	4,9	13	5,9
Kombinasyonlar***	3	2,9	5	2,3
Diğer****	10	9,7	2	0,9

* Dağılım hesaplaması ampirik antibiyotik alanlar üzerinden yapılmıştır.

** Amoksisilin, amoksisilin-klavulonat, piperasilin-tazobaktam

*** Penisilin+aminoglikozid, 3.kuşak sefalosporin+nitrofurantoin, glikopeptid+aminoglikozid

**** Kinolonlar, aminoglikozidler, nitrofurantoin, TMP-SMX

Her iki grupta da en sık üreyen bakteri *E. coli*'dir. İkinci sıklıkta *Klebsiella* spp. üremesi gelmektedir (Tablo 4.11). GSBL negatif İYE tanısı alan 2 hastada *E. coli* ve *Klebsiella* spp. birlikte üremiştir.

Tablo 4.11. GSBL pozitif ve negatif İYE’lerde üreyen bakteriler

Üreyen bakteri	GSBL(+) (n=154)		GSBL(-) (n=308)	
	n	%	n	%
<i>E.coli</i>	134	87	269	87,3
<i>Klebsiella spp.</i>	20	13	37	12
<i>E.coli+Klebsiella spp</i>	-	-	2	0,6

GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alanlarda üreyen bakterinin kaynağına göre sınıflandırma yapılmıştır (Tablo 4.12). Hastane kaynaklı üremeler GSBL pozitif grupta daha fazladır. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004).

Tablo 4.12. GSBL pozitif ve negatif İYE’ lerde üreyen bakterinin kaynağına göre dağılım

Kaynak	GSBL(+) (n=154)		GSBL(-) (n=308)	
	n	%	n	%
Toplum	135	87,7	293	95,1
Hastane	19	12,3	15	4,9

$\chi^2=8,39$, SD=1, p=0,004

Tablo 4.13’te GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların idrar kültürlerinde üreyen bakterilerin en sık kullanılan, farklı gruplardan antibiyotiklere direnç durumları değerlendirilmiştir. Nitrofurantoin hariç diğer antibiyotiklerin gruplara göre direnç oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. GSBL pozitif grupta antibiyogramında nitrofurantoin çalışılan 118 izolatta %5,1 direnç,

GSBL negatif grupta ise 244 izolatta %1,2 direnç saptanmıştır (p=0,072). Karbapenem grubu antibiyotiklere her iki grupta da %100 duyarlılık mevcuttur.

Tablo 4.13. Bakterilerin GSBL pozitif ve negatif olmalarına göre antibiyogramlarında çalışılan antibiyotikler ve direnç durumları

Antibiyotikler	GSBL(+)		GSBL(-)		p
	n	Direnç %	n	Direnç %	
Amoksisilin-klavulonat	110	41,8	225	9,8	<0,001
Ampisilin	152	99,3	308	59,1	<0,001
Amikasin	153	2,6	307	-	0,043
Gentamisin	152	36,8	306	6,9	<0,001
Seftriakson	153	92,8	308	1,3	<0,001
Siprofloksasin	129	37,2	255	8,2	<0,001
Nitrofurantoin	118	5,1	244	1,2	0,072
Piperasilin-tazobaktam	146	31,5	288	9,0	<0,001
TMP-SMX	148	65,5	306	33,7	<0,001
Meropenem*	140	0	254	0	-
İmipenem*	153	0	307	0	-
Ertapenem*	120	0	281	0	-

* Her iki grupta da karbapenemlere direnç saptanmadığı için istatistiksel analiz uygulanmamıştır.

Olası risk faktörü olduğu düşünülerek son üç ayda herhangi bir enfeksiyon sebebiyle antibiyotik kullanımı değerlendirmeye alınmıştır. Hastalardan 409'unun bu konuyla ilgili verisi saptanmıştır. Olgu grubunun %66,9'u (93 hasta), kontrol grubunun %46,7'si (126 hasta) değerlendirmeye aldığımız İYE öncesi son üç ayda antibiyotik kullanmıştır (p<0,001).

Hastaların %88,9'u (411 hasta) ampirik ve/veya kesin tedavi almıştır. Tedavi alanlar içinde GSBL pozitif gruptan 103 (%78), GSBL negatif gruptan 221 (%79,2) hastaya ampirik tedavi başlanmıştır. Ampirik tedavi başlanan GSBL pozitif gruptan 57, GSBL negatif gruptan 11 hastada laboratuvar yanıtı alınamamıştır. Ampirik tedaviye laboratuvar yanıtı alınamayan GSBL pozitif gruptan hastaların 55'ine, ampirik tedaviye laboratuvar yanıtı alınamayan GSBL negatif gruptan hastaların tamamına kesin tedavi başlanmıştır. GSBL pozitif gruptan 29, GSBL negatif gruptan ise 58 hastaya ampirik tedavi başlanmadan, antibiyogram sonuçları beklenerek kesin tedavi başlanmıştır.

İYE ön tanısı ile kültür sonucu çıkmadan ampirik antibiyotik başlanan hastaların tedaviye yanıtı 48-72. saat sonunda idrar mikroskopisi ile değerlendirilmiştir (Tablo 4.14). Ampirik olarak sefalosporin grubu antibiyotik başlanan GSBL pozitif grupta %42,3, GSBL negatif grupta %97,5 oranında tedaviye labortuvar yanıtı alınmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Ampirik tedaviye laboratuvar yanıtı alınan hastalarda antibiyogramda dirençli gözükseler dahi başlanmış olan antibiyotik tedavisine devam edilmiştir.

Tablo 4.14. İYE ön tanısı ile ampirik antibiyotik tedavisi başlanan hastaların 48-72. saat sonunda idrar mikroskopileri ile tedaviye yanıtının değerlendirilmesi

Ampirik verilen antibiyotikler	GSBL(+) (n=103)		GSBL(-) (n=221)	
	Antibiyotik verilenler, n	Piyürisi kaybolanlar, %	Antibiyotik verilenler, n	Piyürisi kaybolanlar, %
Sefalosporinler	85	42,3	201	97,5
Penisilin ve grubu	5	20,0	13	76,9
Kombinasyonlar*	3	33,3	5	60,0
Kinolonlar	4	75,0	-	-
Diğer**	6	66,6	2	50,0

* Penisilin+aminoglikozid, 3.kuşak sefolosporin+nitrofurantoin, glikopeptid+aminoglikozid

** Aminoglikozidler, nitrofurantoin, TMP-SMX, teikoplanin

Klinik yanıt ampirik tedavi başlanan GSBL pozitif grubun %45,1'inde, GSBL negatif grubun ise %95,5'inde elde edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Her iki gruptan da laboratuvar yanıtı alınamayan birer hastada klinik yanıt alınmıştır.

Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan GSBL pozitif İYE tanısı alan hastaların %55,3'ünde, GSBL negatif İYE tanısı alan hastaların %5'inde idrar mikroskopi sonucuna göre tedaviye yanıt alınamamıştır. Bu hastalarda üreyen bakterilerin antibiyogram sonucuna göre duyarlı oldukları antibiyotikler başlanmıştır (Kesin tedavi). Kesin tedavi alan hastaların %99,4'ünde klinik ve mikroskopik tedavi yanıtı alınmıştır. Ampirik tedaviye yanıt vermeyen GSBL pozitif grubun kesin tedavisinde en çok tercih edilen antibiyotiğin (%45,5) karbapenem+aminoglikozid kombinasyonu olduğu görülmüştür (Tablo 4.15). İkinci tercih edilen grup florokinolonlardır (%20).

Tablo 4.15. Ampirik tedaviye cevap vermeyen hastaların kültür sonuçlarına göre verilen antibiyotiklerin dağılımı

Antibiyograma göre verilen antibiyotikler	GSBL(+) (n=55)*		GSBL(-) (n=11)*	
	n	%	n	%
Sefalosporinler	0	0	5	45,5
Penisilin ve grubu	3	5,5	0	0
Florokinolonlar	11	20	0	0
Karbapenemler	3	5,5	0	0
Aminoglikozidler	3	5,5	1	9,1
Nitrofurantoin	2	3,6	0	0
TMP-SMX	1	1,8	0	0
Karbapenem+Aminoglikozid	25	45,5	0	0
Diğer kombinasyonlar**	7	12,7	5	45,5

* Dağılım hesaplaması kültür sonucuna göre antibiyotik tedavisi alanlar üzerinden yapılmıştır.

** Penisilin grubu+aminoglikozid, 3.kuşak sefalosporin+aminoglikozid, karbapenem+glikopeptid, aminoglikozid+nitrofurantoin, penisilin grubu+TMP-SMX

GSBL pozitif grubun %34,4'ü yatarak, %51,3'ü ayaktan tedavi alırken GSBL negatif grubun %13'ü yatarak, %77,6'sı ayaktan tedavi almıştır. GSBL pozitif grubun %14,3'üne, GSBL negatif grubun %9,4'üne tedavi başlanmamıştır. Gruplar arasında gözlenen tüm bu farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$). Yatırılarak tedavi süresi gün olarak (ortanca), GSBL pozitif grupta 20,00 (10,75-20,5), GSBL negatif grupta 9,5 (5-14) saptanmıştır. Yatarak tedavi alan GSBL pozitif gruba karbapenem+aminoglikozid kombinasyonu (%66), penisilin grubu antibiyotikler (%13,2), karbapenemler (%9,4) ve diğer kombinasyonlar (%11,3) verilirken, GSBL negatif gruba sefalosporin grubu antibiyotikler (%75), aminoglikozidler (%5), diğer kombinasyonlar (%20) verilmiştir.

Yatarak tedavi alan GSBL pozitif İYE tanılı hastaların %62,3'ünde üriner sistem hastalıkları, %28,3'ünde işeme bozukluğu, %5,7'sinde üriner sistem dışı sistemik hastalıklar bulunmaktadır. Sadece %3,8'inde altta yatan hastalık bulunmamaktadır. Yatarak tedavi alan GSBL negatif İYE tanılı hastaların %57,5'inin üriner sistem hastalığı, %15'inin üriner sistem dışı sistemik hastalığı, %5'inin ise üriner sistem anomalisi olmadan tekrarlayan İYE'si mevcuttur. Bu hastaların %22,5'inde altta yatan hastalık bulunmamaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 440'ının son üç ayda hastaneye yatış ile ilgili verisi kayıtlarda saptanmıştır. GSBL pozitif grubun %25'i (37 hasta), GSBL negatif grubun %8,2'si (24 hasta) değerlendirdiğimiz İYE'den önceki üç ay içinde herhangi bir sebeple hastanede yatmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı olarak son üç ay içinde hastanede yatanlar GSBL pozitif grupta daha fazladır ($p<0,001$).

Antibiyotik tedavisi verilmeyen hastaların başvuru belirtilerine göre klinik durumları değerlendirilmiştir. Tedavi verilmeyen toplam 51 hasta (22 olgu, 29 kontrol) asemptomatik İYE tablosu ile başvurmuştur.

Antibiyotik tedavisi verilmeyen GSBL pozitif grup hastaların (22 hasta) %72,8'inin disfonksiyonel işemesi (%27,3'ünde üriner sistem hastalığı da mevcuttur), %22,7'sinin üriner sistem hastalığı, %4,5'inin diğer sistemik hastalığı olduğu görülmüştür. Bu gruptaki, üriner sistem hastalığı olan hastalardan üçünün nefrolitiazisi olduğu saptanmıştır. GSBL negatif gruptan tedavi almayanların (29 hasta) %79,3'ünün disfonksiyonel işemesi (%27,6'sının üriner sistem hastalığı da mevcuttur), %13,8'inin üriner sistem hastalığı, %3,4'ünün sistemik hastalığı olduğu

görülmüştür. Bu grup hastanın %3,4'ünün altta yatan herhangi bir hastalığı saptanmamıştır. Üriner sistem hastalığı olan hastalardan beşinin nefrolitiazisi mevcuttur.

GSBL pozitif İYE geçirmek için olası risk faktörü olarak düşündüğümüz özelliklerden altta yatan hastalık, son 3 ayda hastane yatışı, son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, DMSA'da renal skar varlığı, hastane kaynaklı enfeksiyon ve TAK uygulaması anlamlı olarak GSBL pozitif grupta daha fazla görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.16). Anlamlı fark gözlenen bu risk faktörlerine ikili lojistik regresyon analizi uyguladığında hiçbirinin bağımsız risk faktörü olmadığı saptanmıştır.

GSBL pozitif bakterilerle İYE gelişimine neden olan risk faktörlerini yaş gruplarına göre belirlemek için 0-24 ay, 25-60 ay ve 61-144 ay arasındaki hastalar ayrı ayrı değerlendirilerek ikili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede de istatistiksel olarak anlamlı fark olan olası risk faktörlerinin bağımsız risk faktörü olmadığı saptanmıştır.

Tablo 4.16. GSBL pozitif İYE'ler için olası risk faktörleri

Risk faktörleri	GSBL(+) (n=154)		GSBL(-) (n=308)		p
	n	%	n	%	
Altta yatan hastalık					
Var	149	96,8	276	89,6	0,002
Yok	5	3,2	32	10,4	
Son 3 ayda hastaneye yatış					
Var	37	25	24	8,2	<0,001
Yok	111	75	268	91,8	
Son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon					
Var	98	69	131	47,8	<0,001
Yok	44	31	143	52,2	
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı					
Var	93	66,9	126	46,7	<0,001
Yok	46	33,1	144	53,3	
Profilaksi					
Kullanıyor	9	5,8	15	4,9	0,657
Kullanmıyor	145	94,2	293	95,1	
DMSA					
Renal skar var	55	50	55	27,6	<0,001
Renal skar yok	55	50	144	72,4	
Üriner sisteme invaziv girişim					
Var	15	9,7	17	5,5	0,092
Yok	139	90,3	291	94,5	
Kaynak					
Toplum	135	87,7	293	95,1	0,004
Hastane	19	12,3	15	4,9	
TAK					
Yapıyor	23	14,9	19	6,2	0,002
Yapmıyor	131	85,1	289	93,8	
Tekrarlayan İYE					
Var	18	31,0	36	32,1	0,883
Yok	40	69,0	76	67,9	

5.TARTIŞMA

GSBL üreten bakterilerin neden olduğu nazokomiyal ve toplumdan kazanılmış enfeksiyonlar tüm dünyada klinisyenler için zorluk teşkil etmektedir. Yeni antibiyotiklere direnç gelişimi ile tedavi seçenekleri giderek daha kısıtlı hale gelmektedir (216). Yine bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların, artmış mortalite, hastane yatışı ve maliyete yol açtığı bildirilmektedir (217). GSBL üreten bakterilerin etken olduğu ciddi enfeksiyonlarda yetersiz kalan ampirik tedavinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu da rapor edilmiştir (218,219).

Çocukluk çağında GSBL üreten bakterilerin etken olduğu İYE ile ilgili yayınlar kısıtlı sayıdadır. Bu yayınlarda daha çok toplumdan kazanılmış GSBL pozitif İYE'nin klinik özellikleri, risk faktörleri ve tedavisi üzerinde durulmuştur (14-23). Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurup nazokomiyal veya toplumdan kazanılmış GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan çocuk hastaların klinik ve radyolojik özellikleri, GSBL üreten ve üretmeyen bakterilerin antimikrobiyal dirençleri, tedavileri ve tedavi yanıtları araştırılmıştır. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastalar karşılaştırılarak GSBL pozitif bakterilerle oluşan İYE'nin klinik özelliklerindeki farklılıkların belirlenmesi, GSBL pozitif İYE'ye ait antibiyogram sonuçlarının ve bu enfeksiyonlarda uygulanan tedavi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, GSBL pozitif bakterilerle İYE gelişimine neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi ve güncel bilimsel veriler ışığında yorumlanması amaçlanmıştır.

Klinik ve görüntülemeye ait sonuçların değerlendirilmesi

Çalışmamız kapsamındaki hastaların %78,4'ü kız, %21,6'sı erkekti. Yaş gruplarına göre İYE sıklığı değerlendirildiğinde 0-24 ay yaş grubunda erkek hastalar baskındır ki bu yaş grubundaki erkek hastaların çoğunluğunu (%76,2) bir yaş altındakiler oluşturmaktadır. Diğer bütün yaş gruplarında kız hastaların baskınlığı

söz konusudur. Bu sonuçlar İYE'ye ait genel epidemiyolojik bilgilerle uyumludur (45). Olgu ve kontrol grubu rastgele seçilmediğinden gruplara göre epidemiyolojik değerlendirme yapılamamıştır.

Bu çalışmada GSBL pozitif İYE geçiren hastalar öncelik sırasına göre cinsiyet, yaş ve başvuru tarihi göz önünde bulundurularak GSBL negatif İYE geçiren hastalarla eşleştirilmiştir. Bu yüzden GSBL pozitif ve negatif gruplar arasında cinsiyet, yaş, başvuru yılı ve başvurdukları mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Başvuru anındaki belirtiler değerlendirildiğinde disüri ve diğer alt üriner sistem belirtilerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak GSBL negatif grupta daha fazla olduğu saptandı. Ateş, kusma, karın ağrısı, huzursuzluk, idrarda kötü koku için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Benzer çalışmalarda belirtiler ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Topaloğlu ve ark. (14)'nın yürüttüğü çalışmada ateş, kusma, disüri, karın ağrısı, işeme disfonksiyonu, huzursuzluk, iştahsızlık ve kilo alamama değerlendirilmiştir. Hiçbir belirti için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Fan ve ark. (19)'nın 2013 yılında yayınlanan çalışmasında 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. Disüri ve alt üriner sistem belirtilerinde ise anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir.

Başvuru belirtilerine göre klinik durum değerlendirildiğinde GSBL pozitif grubun %42,2'sinde akut piyelonefrit, %26'sında sistit, %31,8'inde asemptomatik İYE saptanmıştır. GSBL negatif grupta ise %37 oranında akut piyelonefrit, %37 oranında sistit, %26 oranında asemptomatik İYE görülmektedir. Bu üç klinik durumda da gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Özçakar ve ark. (17) 2011 yılında yayınladıkları çalışmalarında sadece GSBL pozitif İYE geçiren hastaları değerlendirmiştir. Yaş gruplarına (<12 ay, 12-60 ay, >60 ay) göre klinik durumun değerlendirmesinde akut piyelonefrit oranının artan yaşla giderek azaldığı, sistit oranının ise arttığı saptanmıştır. Asemptomatik İYE'yi değerlendirmeye almamışlardır. Bizim çalışmamızda da yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde GSBL pozitif grupta yaş gruplarına göre akut piyelonefrit oranı giderek azalmaktayken, sistit oranı artmaktadır. GSBL negatif grupta ise akut piyelonefrit

artan yaşla azalmaktayken, sistit oranı 144 aya kadar giderek artıp 144 ay sonrası azalmaktadır.

Çalışmamızda GSBL pozitif grupta altta yatan herhangi bir hastalığı olanlar %96,8 oranında iken, GSBL negatif grupta bu oran %89,6'dır. GSBL pozitif İYE'lerin üriner sistem hastalığı olanlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Yurt içi ve yurt dışında yürütülen benzer özelliklerdeki çalışmalarda da GSBL pozitif grupta üriner sistem hastalıklarının daha sık olduğu görülmektedir (14,21,22,23).

Çalışmamızda istatistiksel açıdan anlamlı olarak, işeme bozukluklarından nörojen mesane GSBL pozitif grupta daha sık görülürken, disfonksiyonel işeme daha sık GSBL negatif grupta görülmektedir. Topaloğlu ve ark. (14)'nin çalışmasında da nörojen mesane GSBL pozitif grupta %11,6, GSBL negatif grupta %7,1 saptanmıştır. Disfonksiyonel işeme ise GSBL pozitif grupta %5,8, GSBL negatif grupta %8,4 oranında saptanmıştır. Her iki özellik de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Fan ve ark. (19)'nin çalışmasında da nörojen mesane GSBL pozitif grupta %11,5 oranındayken, GSBL negatif grupta %2,9 oranındadır ($p=0,058$). Çalışmamıza göre nörojen mesanesi olan çocukların %78'inin TAK uyguluyor olması daha yüksek oranda GSBL pozitif İYE geçirmelerinin sebebi olabilir.

DMSA'sı olan GSBL pozitif grup hastalardan %50'sinin, GSBL negatif grup hastalardan ise %27,6'sının renal skarı mevcuttu. Dotis ve ark. (22)'nin 2013 yılında yayınladıkları çalışmada da renal skar GSBL pozitif grupta daha sık görülmektedir ve anlamlı fark saptanmıştır. Bu bulgu, GSBL pozitif İYE geçirenlerde uygunsuz ampirik tedavi oranının daha fazla olması ve GSBL pozitif grupta altta yatan üriner sistem hastalıklarının daha yüksek oranda görülmesinin sonucu olarak daha sık İYE geçirilmesine bağlı olabilir.

VCUG bulguları GSBL pozitif grubun %58,3'ünde, GSBL negatif grubun %41,8'inde patolojik saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,006$). Aynı zamanda VCUG bulguları olan altta yatan hastalıklardan VUR ve nörojen mesane de anlamlı olarak daha yüksek oranda GSBL pozitif grupta gözükmekteydi. Megged (23)'in 2014 yılında yayımlanan GSBL pozitif ve negatif İYE'leri karşılaştırdığı çalışmasında da anormal VCUG bulguları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$).

Antibiyoqram sonuçları ve tedavinin değerlendirilmesi

Çocukluk ağında İYE tedavisi enfeksiyonun yok edilmesini, ürosepsis gibi komplikasyonların engellenmesini, uzun dönemde gelişebilecek hipertansiyon, renal skar ve kronik böbrek hasarı gibi klinik durumların engellenmesini ve belirtilerin hızlıca giderilmesini amaçlar (99,118). Bu hedeflere ulaşabilmek için hastalar genellikle ampirik olarak tedavi edilir. Başlanacak ampirik antibiyotiği seçerken enfeksiyonun ciddiyeti, İYE'nin değerlendirildiği bölgede GSBL prevalansı ve bölgesel antibiyotik duyarlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda izole edilen patojenler *E. coli* (GSBL pozitif grupta %87, GSBL negatif grupta %87,3) ve *Klebsiella spp* (GSBL pozitif grupta %13, GSBL negatif grupta %12) idi. GSBL negatif grupta 2 hastada *E. coli* ve *Klebsiella spp.* birlikte üremişti. Çocukluk ağındaki hastalarda yürütölen benzer özellikteki yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda olduğu gibi *E.coli* her iki grupta da en sık izole edilen patojendir (14,16,18,21). Ancak GSBL pozitif İYE tanısı alanlarda, GSBL negatif İYE tanısı alanlara göre *Klebsiella spp.* oranının daha fazla bulunduğu çalışmalar da vardır (14,21,22,187).

Çalışmamızda, GSBL pozitif İYE tanısı alanların %66,8'ine, GSBL negatif İYE tanısı alanların %71,7'sine ampirik tedavi başlandığı göröldü. Sefalosporin grubu antibiyotikler her iki grupta da ampirik olarak en sık başlanan antibiyotiklerdi. Kliniğimizde *E. coli*'nin İYE'de en sık izole edilen patojen olmasına bağlı olarak parenteral tedavi için seftriakson, ağız yoluyla tedavi için sefiksim ampirik tedavide en çok tercih edilen antibiyotiklerdir. Başlanan ampirik tedavinin uygunluğu antibiyoqramlara göre değerlendirildiğinde, GSBL pozitif grupta %90,3 oranında uygunluk görölrken, GSBL negatif grupta %4,5 oranında uygunsuzluk göröldü. Yüksek oranda uygunsuzluğa rağmen, GSBL pozitif grupta uygun olmayan ampirik tedavi alanların %39,1'inde klinik ve laboratuvar yanıtın alındığı saptandı. Tratselas ve ark. (16) 2011 yılında çocukluk ağında GSBL üreten Enterobakterilerin etken olduğu İYE'lerin tedavi sonuçlarını değerlendiren bir çalışma yayınlamıştır.

Çalışmada GSBL üreten bakterilerin ürettiği idrar kültürü sonuçlarına sahip hastalara başlanan ampirik tedavi antibiyogram sonuçlarına göre yüksek oranda (%86) uygunsuz saptanmıştır. Kültür sonuçlarında GSBL negatif üremesi olan hasta grubunda uygunsuz ampirik tedavi saptanmamıştır. Buna rağmen, hasta gruplarının ampirik tedaviye klinik ve mikrobiyolojik yanıtlarının farklılık göstermediği bildirilmiştir. Bu durumun GSBL pozitif üremesi olan hastaların idrar yolunda farmakokinetik/farmakodinamik hedeflere ulaşılması ile açıklanabileceği belirtilmiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan erişkin hastalarda damar içine verilen sefuroksimin idrarda çok yüksek konsantrasyona ulaştığını bildiren bir çalışma örnek olarak verilmiştir (220).

GSBL üreten ve üretmeyen bakterilerin antibiyotik dirençleri karşılaştırıldığında ağız yolu ile kullanılan antibiyotikler içinde her iki grupta da en düşük direncin nitrofurantoinine karşı olduğu gözlemlendi. İYE’de nitrofurantoinine karşı düşük direnç oranı başka yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda da mevcuttur (17,199,221-223). Ancak nitrofurantoin, böbrek parankiminde yeterli doku konsantrasyonuna ulaşamadığı için üst üriner sistem enfeksiyonlarında nitrofurantoin kullanımı önerilmemektedir (99). Fakat idrara geçişi oldukça iyi olan bu antibiyotik alt üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilmelidir.

Karbapenemler GSBL üreten bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda tedavi seçeneği olarak kabul edilir (11). Bunun ana nedeni in vitro olarak GSBL’lerle inaktive edilememeleri ve vücudun çeşitli yerlerindeki ciddi Gram negatif enfeksiyonların tedavisinde yeterli etkinliği göstermeleridir. *K. pneumoniae* bakteriyemisi olan 85 hastayı değerlendiren çok merkezli prospektif kohort çalışmasında enfeksiyonun ilk 5 gününde karbapenem kullanılması mortaliteyi azaltan bağımsız bir faktör olarak tanımlanmıştır (191).

Çalışmamızda karbapenem grubu antibiyotiklere her iki grupta da %100 duyarlılık saptanmıştır. Ertapenem günde tek doz kullanım özelliği ile diğer karbapenemlere göre daha kullanışlıdır. Meropenem ve imipenem, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi fermentasyon yapmayan bakterilere de etkili olduğu için bu antibiyotikleri *P. aeruginosa* veya *A. baumannii*’nin etken olduğu ciddi enfeksiyonlar için saklamak mantıklı olacaktır (224). Dalgıç ve ark. (15)’nin çalışmasında da GSBL pozitif İYE geçiren çocuklarda tedavide ertapenem kullanımı

önerilmiştir. GSBL pozitif komplike İYE tanısı alan 50 hastaya ertapenem verilmiştir. Hastaların tümünde klinik iyileşme ve bakteriyolojik eradikasyon elde edilmiştir. Bu bilgiler ışığında ertapenemin GSBL pozitif bakterilerin etken olduğu akut piyelonefritin tedavisinde uygun bir seçenek olduğunu düşünmekteyiz ancak karbapenem tedavisi esnasında gelişen karbapenem direnci ve karbapenemaz üreten enterobakterilere ait yayınlar da mevcuttur (225-227). Bu yüzden karbapenemlerin artmış kullanımına bağlı direnç açısından dikkatli olunmalıdır. Direnci önlemede kombinasyon tedavilerinin faydalı olabileceğini bildiren birçok çalışma mevcuttur (228-234). Tzouveleki ve ark. (233)'na ait çalışmada karbapenemin kolistin veya aminoglikozid grubu antibiyotiklerle kombine edilmesinin tek başına karbapenem verilmesine göre daha etkin olduğu saptanmıştır. Karbapenem içermeyen kombinasyonlar ise karbapenemin tek başına verilmesine göre daha az etkinlik göstermiştir. Bizim çalışmamızdaki GSBL pozitif hasta grubuna da antibiyogramları değerlendirildikten sonra verilen en sık antimikrobiyal tedavi karbapenem ve aminoglikozid kombinasyonuydu (%36,1).

Çalışmamızda karbapenemlerden sonra en düşük direnç amikasinde (%2,6) görülmüştür. Diğer bir aminoglikozid olan gentamisin ise direnç oranı %36,8'dir. GSBL üreten bakterileri değerlendiren birçok çalışmada amikasin gentamisine göre daha duyarlı saptanmıştır (17,21,235-238). GSBL taşıyan plazmidler aminoglikozid direnci taşıyan bölgeler içerebilse de, bazı ülkelerde GSBL üreten bakteriler düşük aminoglikozid direnç oranına sahiptir. Böyle ülkelerde karbapenemler kullanılmadığında aminoglikozidler kombinasyon tedavisinin bir parçası olabilirler (224,239). Dayan ve ark. (21) da çalışmalarında GSBL pozitif grupta gentamisine karşı saptanan yüksek direnç nedeniyle ampirik piyelonefrit tedavisinde kullanmakta oldukları ampisilin+gentamisin tedavisini ampisilin+amikasin kombinasyonuna çevirmeye karar verdiklerini belirtmişlerdir. Bizim kliniğimizde de ampisilin ve aminoglikozid kombinasyonu özellikle süt çocuklarında akut piyelonefritin ampirik tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Ampisilin ve amikasin kombinasyonu ile tedavi akut piyelonefrit tanısı alan süt çocuklarında uygun olmayan ampirik tedaviyi önlemede akılcı bir yaklaşım olarak gözükmektedir.

Bu çalışmada, kontrol grubu ile kıyaslandığında olgu grubunda daha yüksek oranda hastanın yatarak tedavi alması gerektiği görüldü. Yatan hastalar arasında da

olgu grubundaki hastaların hastanede yatış süresi daha uzundu. Bu durum, olgu grubunun yüksek oranda uygun olmayan ampirik tedavi alması ve başlanan kesin tedavilerin sadece parenteral yolla verilebilmesi ile açıklanabilir.

Risk faktörlerinin değerlendirilmesi

GSBL üreten bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlardaki risk faktörlerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda değişik risk faktörleri tanımlanmıştır. GSBL üreten bakteriler eskiden hastanede yatan hastalardan izole edilmekteydi. Ancak son yıllarda toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda etken olarak bildirimleri giderek artmıştır. GSBL üreten bakterilerin etken olduğu toplumdan kazanılmış ilk İYE 1998 yılında bildirilmiştir. Yaşlı bir hastanın idrarında GSBL üreten *E. coli* saptanmıştır (240). O yıldan itibaren toplumdan kazanılmış GSBL pozitif İYE'ler tüm dünyada bildirilmektedir. GSBL pozitif İYE'lerle toplumda giderek artan sıklıkta karşılaşılması ve bu enfeksiyonların tedavi güçlüğü, GSBL pozitif bakterilerle İYE gelişimine sebep olan risk faktörlerini önlemek için bu konuyu araştıran çalışmaların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bu risk faktörlerini saptamak amacıyla birçok vaka-kontrol çalışması yürütülmüştür.

Colodner ve ark. (187) erişkin yaş grubunda yürüttükleri bir çalışmada idrar kültüründe GSBL pozitif üremesi olan 128 hastayı GSBL negatif üremesi olan 183 hasta ile karşılaştırmıştır. Lojistik regresyon analizine göre önceden 2.kuşak ve 3.kuşak sefalosporinler, kinolonlar veya penisilin grubu antibiyotiklerle tedavi edilmiş olmak, son 3 ayda hastane yatışı, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, 60 yaşın üzerinde olmak, diyabet, erkek cinsiyet, enfeksiyon etkeninin *Klebsiella* spp. olması, toplumdan kazanılmış GSBL pozitif İYE için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Lee ve ark. (241)'nin 2010 yılında yayımlanan çalışmasında ise İYE tanısı alan 2312 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 291'i GSBL pozitif İYE tanısı almıştır. GSBL negatif İYE tanısı alan 2021 hasta ile karşılaştırılmıştır. GSBL pozitif İYE ile ilişkili risk faktörleri hastane kaynaklı enfeksiyon, kadın cinsiyet, foley kateterizasyon, yakın zamanda hastane yatışı, sefaklor ve sefuroksim kullanımı olarak belirlenmiştir.

Çocukluk çağında GSBL pozitif bakterilerin etken olduğu toplumdaki kazanılmış İYE'lerde risk faktörlerini değerlendiren çalışmalar nadirdir. Bu konuda ilk çalışma Türkiye'de yapılmıştır. Topaloğlu ve ark. (14)'nin 2004-2006 yılları arasında ayaktan polikliniklere başvuran hastaları değerlendirdiği retrospektif çalışmada toplumdaki kazanılmış GSBL pozitif İYE tanısı alan 155 hasta, GSBL negatif İYE tanısı alan 155 hasta ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada GSBL pozitif kültürlerin %60'ının, GSBL negatif kültürlerin %56'sının idrar torbası ile elde edildiği; bir yaş altında 108 hasta olmasına rağmen GSBL pozitif grupta %9, GSBL negatif grupta %6 oranında SPA veya kateterizasyon yöntemi ile idrar kültürü örneği elde edildiği bildirilmiştir. Bu özellikler çalışma sonuçlarının güvenilirliğini azaltmaktadır. Çalışmaya göre altta yatan hastalık varlığı, son 3 ayda hastane yatışı, son 3 ayda antibiyotik kullanımı ve son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon GSBL pozitif İYE için olası risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bu risk faktörlerine lojistik regresyon analizi uygulandığında altta yatan hastalık varlığı ve son 3 ayda hastane yatışı bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Aynı konuyu ele alan diğer bir yurt içi çalışma Kızılcı ve ark. (18) tarafından 2012 yılında yayınlanmıştır. İdrar kültüründe GSBL pozitif üremesi olan 148 hasta, aynı yaş, cinsiyet ve takip süresine sahip GSBL negatif üremesi olan 196 hasta ile karşılaştırılmıştır. Bir yaşın altında olmak ve yüksek oranda tekrarlayan İYE bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Çocuklarda toplumdaki kazanılmış GSBL pozitif İYE için risk faktörlerini değerlendiren diğer bir çalışma da İsrail'dendir. GSBL pozitif İYE tanısı alan 25 hasta, GSBL negatif İYE tanısı alan 125 hasta ile kıyaslanmıştır. Koruyucu antibiyotik kullanımı, son 3 ay içinde hastane yatışı ve *Klebsiella* spp.'nin etken olması bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (21). Son olarak 2014'te yayınlanan yine İsrail'de yürütülen bir çalışmada GSBL üreten bakterilerin etken olduğu toplumdaki kazanılmış İYE'si olan 80 çocuk hasta, GSBL üretmeyen bakterilerin etken olduğu toplumdaki kazanılmış İYE'si olan 80 çocuk hasta ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada toplumdaki kazanılmış GSBL pozitif İYE için risk faktörleri Arap kökenli olmak ve son zamanlarda antibiyotik kullanımı olarak bildirilmiştir (23).

Bizim çalışmamızda ise altta yatan hastalık, son 3 ayda hastane yatışı, son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, profilaksi kullanımı,

üriner sisteme girişimsel işlem uygulanması, renal skar varlığı, hastane kaynaklı enfeksiyon, TAK uygulaması ve tekrarlayan İYE (altta yatan hastalık olmadan) risk faktörleri olabileceği düşünülerek değerlendirilmeye alındı. Altta yatan hastalık varlığı, son 3 ayda hastane yatışı, son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, DMSA'da renal skar varlığı, hastane kaynaklı enfeksiyon ve TAK uygulaması için univaryant analiz sonucuna göre gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Bu faktörlere lojistik regresyon analizi uygulandığında ise hiçbirinin bağımsız risk faktörü olmadığı görüldü.

Çalışmamıza göre GSBL pozitif İYE'lerin %87,7'si toplum, %12,3'ü hastane kaynaklıydı. GSBL negatif İYE'lerin ise %95,1'i toplum, %4,9'u hastane kaynaklıydı. Kaynağa göre gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,004$). Toplumdan kazanılmış GSBL pozitif bakterilerin etken olduğu İYE'nin sıklığının giderek arttığı çeşitli ülkelere ait çalışmalarda görülmektedir. Toplum kaynaklı GSBL pozitif *E. coli*'nin etken olduğu enfeksiyonların çoğu, belirgin risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda görülmektedir (242). Bu durum GSBL üreten bakterilerin çevreye yayılması, hayvanlarla taşınması, yiyeceklerden bulaşı ve fekal taşıyıcılık ile insandan insana bulaşından kaynaklanıyor olabilir. GSBL üreten gram negatif bakterilerin çevreye, hayvanlara ve yiyeceklere kontaminasyonu ile ilgili yurt dışı çalışmalar mevcuttur. Örnek olarak şehir içinden geçen nehirlerde, vahşi martılarda, çiftlik hayvanlarında ve evcil hayvanlarda GSBL üreten bakterilerin varlığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (243-245). Daha da önemlisi süpermarketlerde satılan etlerde de GSBL üreten bakteriler saptanmıştır (246-248). İspanya'da gelişen yiyecek kaynaklı nazokomiyal salgın, yiyeceklerin GSBL pozitif Enterobakteriler için bulaşta vektör olabileceğinin kanıtıdır (249). Bu salgında mutfak yüzeylerinde GSBL üreten Enterobakterilerle %35 oranında kolonizasyon ve yemeklerle ilgilenen kişilerde %14 oranında GSBL pozitif *K. pneumoniae* için fekal taşıyıcılık saptanmıştır. Rodriguez-Bano ve ark. (250)'nin çalışmasında GSBL pozitif *E. coli*'nin etken olduğu İYE geçiren hastalarda fekal taşıyıcılık %67,9 saptanmıştır. Bu hastaların aynı evde birlikte yaşadığı aile üyelerinde fekal taşıyıcılık %27,4 iken, aynı evde yaşamayan akrabalarında %15,6 bulunmuştur. Olgularla ilişkisi olmayan sağlıklı kontrol grubunda ise fekal taşıyıcılık %7,4 saptanmıştır. Bu çalışmalar GSBL üreten bakterilerin toplumda yayıldığını gösteren çalışmaların

sadece bir kısmıdır. Örnekler daha da çoğaltılabilir. GSBL üreten bakterilerin sebep olduğu toplumdan kazanılmış enfeksiyonlar arasında İYE ön planda gelmektedir (188). Bu bilgilerden yola çıkarak, çalışmamızda bağımsız risk faktörü saptamamış olmamızın GSBL pozitif bakterilerin toplumda giderek yaygınlaşmasından ve en sık sebep oldukları enfeksiyonun İYE olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı yönlerden eksiklikleri mevcuttur. Retrospektif karakteri nedeniyle bazı verilere ulaşamamıştır. Buna bağlı olarak kısıtlı sayıda hastanın verilerini içeren konularda yorum yapılamamıştır. Olgu ve kontrol grubundaki hastaların rastgele seçilmemiş olması nedeniyle olgu ve kontrol grubunun epidemiyolojisi hakkında yorum yapılamamıştır. Bunlara ek olarak, tedavisi daha zor hastaların başvurduğu bir üniversite hastanesine ait antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlarını rapor etmektedir. Fakat çalışmamızda her bir olgunun iki kontrolle eşleştirilmesi, idrar kültürü örneklerinin literature uygun, kontaminasyona meydan vermeyecek şekilde alınmış olması, çalışma kapsamındaki hastaların sayısının çocukluk çağında yürütülen benzer çalışmalarla kıyaslandığında daha fazla olması güvenilirliğini arttırmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda da görüldüğü gibi GSBL pozitif İYE'lerde uygun olmayan ampirik tedavi ve daha fazla hastane yatışı söz konusu olmaktadır. Bu bağlamda özellikle sistit ya da asemptomatik İYE kliniği olan çocuklarda güvenilir bir kültür alındıktan sonra GSBL pozitif bir etken olasılığı göz önüne alınarak ampirik tedavide nitrofurantoin seçeneğinin değerlendirilmesi bizim bölgemiz için uygun olacaktır. Çalışmamız, GSBL üreten bakterilerle İYE geçirmeye neden olan risk faktörlerini araştıran diğer çalışmalardan farklı olarak herhangi bir bağımsız risk faktörünün saptanmadığı ilk çalışmadır. Bu bulgu, günümüz toplumunda yaygın olarak görülen GSBL üreten bakterilerin etken olduğu İYE'lerin, GSBL üretmeyen bakterilerin etken olduğu İYE'ler gibi özel risk faktörleri olmadan da geçirilebilen, doğal enfeksiyonlar olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada 462 hastanın %78,4'ü kız, %21,6'sı erkek olarak saptandı.

2. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 0-24 ay yaş grubunda erkekler baskınken (%52,7), diğer bütün yaş gruplarında kızlar (25-60 ay grubu hastaların %77,4'ü, 61-144 ay grubu hastaların %92,3'ü, 144 ay üstü hastaların %91,3'ü) baskındı.

3. Belirtiler açısından olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında disüri ve diğer alt üriner sistem belirtileri için istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Disüri, GSBL pozitif grupta %11,7 oranında görülmekteyken, GSBL negatif grupta bu oran %23,1'di ($p=0,004$). Diğer alt üriner sistem belirtileri ise GSBL pozitif grupta %15,6 iken, GSBL negatif grupta %25,6 oranındaydı ($p=0,014$). Diğer tüm belirtiler için fark anlamsızdı ($p>0,05$).

4. Başvuru sırasındaki klinik durumlar (sistit, akut piyelonefrit, asemptomatik İYE) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

5. GSBL pozitif grupta altta yatan hastalık oranı %96,8 saptanırken, GSBL negatif grupta %89,6 oranında saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$). Genel olarak bakıldığında üriner sistem hastalıkları ve işeme bozuklukları için gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Fakat üriner sistem hastalıklarından VUR ve işeme bozukluklarından nörojen mesane istatistiksel açıdan anlamlı olarak GSBL pozitif grupta daha fazla görülmekteydi ($p<0,05$). Disfonksiyonel işeme ise anlamlı olarak GSBL negatif grupta fazlaydı ($p=0,048$).

6. USG yapılmış olan olgu grubundaki hastaların %58,9'u patolojik USG bulgularına sahipti. Bu oran kontrol grubu için %52,9'du. Gruplar arasında patolojik USG bulguları açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0,230$).

7. DMSA'sı bulunan hastalardan GSBL pozitif grupta renal skarı olanların oranı (%50) GSBL negatif gruba (%27,6) göre fazlaydı. Gruplar arasında renal skar varlığı açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

8. VCUG'u bulunanlar arasında patolojik bulgular GSBL pozitif İYE tanısı alan hastalarda (%58,3), GSBL negatif olanlara (%41,8) göre daha fazlaydı. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,006).

9. GSBL pozitif gruptaki hastaların %56,5'inden temiz orta akım, %30,5'inden kateterizasyon, %13'ünden SPA yöntemi ile; GSBL negatif grup hastaların %66,2'sinden temiz orta akım, %24,4'ünden kateterizasyon, %9,4'ünden SPA yöntemi ile idrar kültürü örneği alındığı belirlendi.

10. Her iki grupta da en sık başlanan ampirik antibiyotik grubu sefalosporinlerdi (GSBL pozitif grupta %82,5, GSBL negatif grupta %91). GSBL pozitif İYE tanısı alan, ampirik olarak sefalosporin grubu antibiyotik başlanan hastaların %28,2'sine sefiksim, %70,6'sına seftriakson başlanmıştı. GSBL negatif İYE tanısı alan, ampirik olarak sefalosporin grubu antibiyotik başlanan hastaların %47,8'ine sefiksim, %50,7'sine seftriakson başlanmıştı.

11. Her iki grupta da en sık üreyen bakteri *E.coli*'ydi (GSBL pozitif grupta %87, GSBL negatif grupta %87,3). İkinci sıklıkta *Klebsiella* spp. üremesi gelmekteydi (GSBL pozitif grupta %13, GSBL negatif grupta %12). GSBL negatif İYE tanısı alan 2 hastada *E.coli* ve *Klebsiella* spp. 'nin birlikte ürediği görüldü.

12. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alanlarda üreyen bakterinin kaynağına göre sınıflandırma yapıldığında, hastane kaynaklı üremenin GSBL pozitif grupta daha fazla olduğu görüldü. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,004).

13 GSBL pozitif ve negatif bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları karşılaştırıldı. Nitrofurantoin ve ertapenem dışındaki antibiyotikler için istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. GSBL pozitif grupta antibiyogramda nitrofurantoin çalışılan 118 izolatta %5,1 direnç, GSBL negatif grupta ise 244 izolatta %1,2 direnç saptandı (p=0,072). Ertapeneme her iki grupta da %100 duyarlılık mevcuttu.

14. Son üç ayda antibiyotik kullanımı ile ilgili verisi olan hastalardan olgu grubundakilerin %66,9'u , kontrol grubundakilerin %46,7'si değerlendirmeye aldığımız İYE öncesi son üç ayda antibiyotik kullanmıştı (p<0,001).

15. Tedavi alanlar içinde GSBL pozitif gruptan 103 (%78), GSBL negatif gruptan 221 (%79,,2) hastaya ampirik tedavi başlanmıştı. Ampirik tedavi başlanan GSBL pozitif grubun %55,3'ünde, GSBL negatif grubun %5'inde laboratuvar yanıtı

alınmadığı görüldü. Bu oranlar klinik yanıt için değerlendirildiğinde GSBL pozitif grupta %54,9, GSBL negatif grupta %4,5 olduğu görüldü.

16. Ampirik olarak sefalosporin grubu antibiyotik başlanan GSBL pozitif grupta %42,3, GSBL negatif grupta %97,5 oranında tedaviye laboratuvar yanıtı alınmıştı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

17. Antibiyogram sonuçlarına göre ampirik tedavi GSBL pozitif grupta %90,3, GSBL negatif grupta %4,5 oranında uygunsuzdu. Uygun olmayan ampirik tedavi alan olgu grubundaki hastaların %39,1'inde klinik ve laboratuvar yanıt elde edildi.

18. Ampirik tedaviye laboratuvar yanıt alınamayan hastalara kesin tedavi başlanmıştı. Bu hastalardan GSBL pozitif gruptakilerin kesin tedavisinde en çok tercih edilen antibiyotiğin (%45,5) karbapenem+aminoglikozid kombinasyonu olduğu görüldü. İkinci tercih edilen grup florokinolonlardı (%20).

19. Tedavi alan GSBL pozitif grubun %40,1'inin, GSBL negatif grubun ise %14,3'ünün hastaneye yatarak tedavi aldığı görüldü ($p<0,001$).

20. Yatırılarak tedavi süresi gün olarak (ortanca), GSBL pozitif grupta 20,00 (10,75-20,5), GSBL negatif grupta 9,5 (5-14) saptandı ($p<0,001$).

21. Son üç ayda hastaneye yatış istatistiksel açıdan anlamlı olarak GSBL pozitif grupta daha fazlaydı ($p<0,001$).

22. Son üç ay içinde herhangi bir enfeksiyon geçiren hastalar istatistiksel açıdan anlamlı olarak GSBL pozitif grupta daha fazlaydı ($p<0,001$).

23. GSBL pozitif grubun %14,9'unun ($n=23$), GSBL negatif grubun %6,2'sinin ($n=19$) TAK uyguladığı görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$).

24. GSBL pozitif grubun %5,8'inin, GSBL negatif grubun %4,9'unun koruyucu antibiyotik tedavisi aldığı görüldü.

25. Olguların %9,7'sinde, kontrollerin %5,5'inde İYE'nin üriner sisteme invaziv girişim sonrası geliştiği görüldü.

26. GSBL pozitif İYE geçirmek için olası risk faktörü olarak düşündüğümüz özelliklerden altta yatan hastalık, son 3 ayda hastane yatışı, son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, DMSA'da renal skar varlığı, hastane kaynaklı enfeksiyon ve TAK uygulaması anlamlı olarak GSBL pozitif grupta daha fazla görüldü ($p<0,05$).

27. Anlamalı fark saptanan olası risk faktörlerine ikili lojistik regresyon analizi uyguladığında hiçbirinin bağımsız risk faktörü olmadığı saptandı.

28. GSBL pozitif bakterilerle İYE gelişimine neden olan risk faktörlerini yaş gruplarına göre belirlemek için 0-24 ay, 25-60 ay ve 61-144 ay arasındaki hastalar ayrı ayrı değerlendirilerek olası risk faktörlerine ikili lojistik regresyon analizi uygulandı. Hiçbirinin yaş gruplarına göre de bağımsız risk faktörü olmadığı görüldü.



7. TÜRKÇE ÖZET

Amaç

Bu retrospektif çalışma çocukluk çağında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif bakterilerin etken olduğu idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) klinik özelliklerindeki farklılıkları, antibiyotik duyarlılık sonuçlarını, tedavilerini ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek, GSBL pozitif bakterilerle İYE gelişimine neden olan risk faktörlerini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan elde edilen 1 Ocak 2008-31 Aralık 2012 tarihleri arasındaki idrar kültürü sonuçlarından 18 yaş altı hastalara ait olanlar tarandı. Çalışmaya alınma kriterlerine sahip, GSBL pozitif üremesi olan hastalar olgu grubunu, GSBL negatif üremesi olan hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Değerlendirmeye alınan veriler SPSS 21.0 programı ile analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınma kriterlerine uygun 154 hasta olgu grubunu, 308 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Başvuru sırasındaki klinik durum açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. GSBL pozitif İYE tanısı alan hastaların %96,8'inin, GSBL negatif İYE tanısı alan hastaların %89,6'sının altta yatan bir hastalığı mevcuttu ($p=0,002$).

Olgu grubundan 103 hastanın, kontrol grubundan 221 hastanın ampirik tedavi aldığı görüldü. Sefalosporinler her iki grupta da en çok tercih edilen ampirik

antibiyotik grubuydu. Antibiyogram sonuçlarına göre ampirik tedavi olgu grubunun %90,3'ünde, kontrol grubunun %4,5'inde uygun değildi.

Antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına göre, nitrofurantoin direnç oranı için gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

GSBL pozitif İYE geçirmek için olası risk faktörleri olarak değerlendirilen son 3 ayda hastane yatışı, son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, DMSA'da renal skar varlığı, hastane kaynaklı enfeksiyon, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) uygulaması anlamlı olarak GSBL pozitif grupta daha fazla görülmüştür ($p<0,05$). Bu risk faktörlerine ikili lojistik regresyon analizi uygulandığında hiçbirinin bağımsız risk faktörü olmadığı saptanmıştır.

Sonuç

GSBL pozitif İYE'lerde uygun olmayan ampirik tedavi ve daha fazla hastane yatışı söz konusu olmaktadır. Bu bağlamda özellikle sistit ya da asemptomatik İYE kliniği olan çocuklarda GSBL pozitif bir etken olasılığı göz önüne alınarak ampirik tedavide nitrofurantoin seçeneğinin değerlendirilmesi uygun olacaktır. Çalışmamızda, GSBL üreten bakterilerle İYE geçirmeye neden olan risk faktörlerini araştıran diğer çalışmalardan farklı olarak herhangi bir bağımsız risk faktörü saptanmadı. GSBL üreten bakterilerin etken olduğu İYE'lerin, GSBL üretmeyen bakterilerin etken olduğu İYE'ler gibi özel risk faktörleri olmadan da geçirilebilen, doğal enfeksiyonlar olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, idrar yolu enfeksiyonu, çocukluk çağı, risk faktörleri

8. İNGİLİZCE ÖZET

Objectives

The aims of this retrospective study were to evaluate clinical characteristics, antibiotic susceptibility results, treatment outcomes of childhood urinary tract infections (UTIs) caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing bacteria and to assess the independent risk factors causing ESBL positive UTIs.

Materials and Methods

Patients under the age of 18 who had any positive urine culture results between the dates 1 January 2008 and 31 December 2012 were identified from the records of the Clinical Microbiology Laboratory of Kocaeli University Faculty of Medicine Hospital. Patients who met the inclusion criteria and had UTIs due to ESBL-producing bacteria were defined as cases. Patients having the inclusion criteria and UTIs due to non-ESBL-producing bacteria were defined as controls. Required data were collected from the medical records and analyzed with SPSS 21.0.

Results

Case group consisted of 154 patients and control group consisted of 308 patients. There was no statistically significant difference among groups regarding clinical presentation. The rate of underlying diseases was significantly higher in the ESBL positive group (96,8% for ESBL positive group, 89.6% for ESBL negative group, $p=0.002$).

Of 103 cases and of 221 controls received empiric antibiotic therapy. In both groups, cephalosporins were administered at most. Empiric antibiotic therapy was inappropriate in 90.3% of cases, whereas it was inappropriate in 4.5% of controls according to the antimicrobial susceptibility results.

The evaluation of antimicrobial susceptibility results showed that there was no statistically significant difference in resistance to nitrofurantoin among cases and controls.

Possible risk factors were evaluated and significant differences between ESBL positive and negative groups were prominent for underlying diseases, hospital acquired UTI, use of clean intermittent catheterization, renal scar, hospitalization, use of any antibiotics and history of any infection in the last 3 months. Binary logistic regression analysis revealed that none of these variables were independent risk factors.

Conclusion

UTIs caused by ESBL-producing bacteria give occasion to inappropriate empiric therapy and higher rate of hospitalization. Accordingly, nitrofurantoin should be taken into consideration for the empiric treatment of patients with the presentation of cystitis or asymptomatic UTI as it covers both ESBL-producing and non-ESBL-producing bacteria. No independent risk factors were found for UTI due to ESBL-producing bacteria in this study. Therefore, we came to the conclusion that UTI caused by ESBL-producing bacteria should be evaluated as an expected natural infection, just as UTI caused by non-ESBL-producing bacteria.

Keywords: Extended-spectrum beta-lactamase, urinary tract infection, childhood, risk factors

9. KAYNAKLAR

1. Jantusch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, ed. *Clinical Pediatric Nephrology* [2 nd ed.] Informa Healthcare, 2007; **36**:553-73
2. Bitsori M, Maraki S, Kalmanti M, Galanakis E. Resistance against broad-spectrum beta-lactams among uropathogens in children. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 2381-6
3. Bush K, Fisher JF. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria. *Annu Rev Microbiol* 2011; **65**: 455-78
4. Ilić T, Gračan S, Arapović A, Capkun V, Subat-Dežulović M, Saraga M. Changes in bacterial resistance patterns in children with urinary tract infections on antimicrobial prophylaxis at University Hospital in Split. *Med Sci Monit* 2011; **17**: 355-61
5. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; **14**:933-51
6. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; **18**:657-86
7. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid mediated extended-spectrum beta lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; **13**[Suppl 1]: S17-29
8. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in cilinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; **11**:315-7
9. Bauernfeind A, Hörl G. Novel R-factor borne beta-lactamase of *Escherichia coli* conferring resistance to cephalosporins. *Infection* 1987; **15**:257-9
10. Briongos-Figuero LS, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil González M, Gómez-Nieto A, Palacios-Martín T, González-Sagrado M,

- Dueñas-Laita A, Pérez-Castrillón JL. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract* 2012; **66**:891–6.
11. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; **8**: 159-66
 12. Kuster SP, Hasse B, Huebner V, Bansal V, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, Weber R. Risk factors for infections with extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care university hospital in Switzerland. *Infection* 2010; **38**: 33-40
 13. Lee J, Pai H, Kim YK, Kim NH, Eun BW, Kang HJ, Park KH, Choi EH, Shin HY, Kim EC, Lee HJ, Ahn HS. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. *J Antimicrob Chemother* 2007; **60**:629–37
 14. Topaloğlu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltın F, Besbas N, Ozen S, Bakkaloglu A, Gur D. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; **25**:919-25
 15. Dalgıç N, Sancar M, Bayraktar B, Dincer E, Pelit S. Ertapenem for the treatment of urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase producing bacteria in children. *Scand J Infect Dis* 2011; **43**:339-43
 16. Tratselas A, Iosifidis E, Ioannidou M, Saoulidis S, Kollios K, Antachopoulos C, Sofianou S, Roilides EJ. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase producing enterobacteriaceae in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; **30**:707-10
 17. 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. *Act Paediatr* 2011; **100**: e61-4

18. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, Ozkok D. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int* 2012 Dec; **54**:858-62
19. Fan NC, Chen HH, Chen CL, Ou LS, Lin TY, Tsai MH, Chiu CH. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; DOI: 10.1016/j.jmii.2013.05.006
20. Lee B, Kang SY, Kang HM, Yang NR, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, Lee HJ, Choi EH. Outcome of Antimicrobial Therapy of Pediatric Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Infect Chemother* 2013; **45**:415-21
21. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended- spectrum β -lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr* 2013; **163**:1417–21
22. Dotis J, Printza N, Marneri A, Gidaris D, Papachristou F. Urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in children: a matched case-control study. *Turk J Pediatr* 2013; **55**:571-4
23. Megged O. Extended spectrum β -lactamase-producing bacteria causing community acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* 2014; DOI 10.1007/s00467-014-2810-y
24. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric urinary tract infections. *Emerg Med Clin North Am* 2011; **29**:637–53
25. Hellstrom A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991; **66**: 232-4
26. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand* 1985; **74**:925–33
27. Wiswell TE. The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. *Pediatrics* 2000; **105**: 860–2
28. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998; **87**:549–52.

29. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003; **49**:53–70
30. Coulthard MG, Lambert HJ, Keir MJ. Occurrence of renal scars in children after their first referral for urinary tract infection. *BMJ* 1997; **315**:918–9
31. Craig JC, Irwig LM, Knight JF, Sureshkumar P, Roy LP. Symptomatic urinary tract infection in preschool Australian children. *J Paediatr Child Health* 1998; **34**:154-9
32. Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med* 2002; **113** Suppl 1A: 67S-79S
33. Elliott SP, Villar R, Duncan B. Bacteriuria management and urological evaluation of patients with spina bifida and neurogenic bladder: a multicenter survey. *J Urol* 2005; **173**:217-20
34. Palazzi DL, Campbell JR. Acute cystitis in children older than two years and adolescents. *UpToDate* 2014; www.uptodate.com
35. Hellerstein S. Urinary tract infections in children: why they occur and how to prevent them. *Am Fam Physician* 1998; **57**:2440-6, 2452-4
36. Saadeh SA, Matoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2011; **26**: 1967-76
37. Elder JS. Urinary tract infections. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, [19th ed.] Elsevier Saunders, 2011: 1829-34
38. Linshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int* 1996; **50**:312-29
39. Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. VIII. Clinical course during a 3-year follow-up. *J Pediatr* 1978; **92**:194-9
40. Turner G, Rosenberg A, Farnsworth R, Wilcken B, Robinson H. Sequelae of covert bacteriuria in schoolgirls. A four-year follow-up study. *Lancet* 1978; **1**:889-93
41. Hansson S, Martinell J, Stokland E, Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1997; **11**:499-512

42. Ottolini MC, Shaer CM, Rushton HG, Majd M, Gonzales EC, Patel KM. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization. *J Pediatr* 1995; **127**: 368-72
43. Bensman A. Should children with asymptomatic bacteriuria undergo imaging studies of the urinary tract? *Pediatr Nephrol* 2002; **17**: 76-7
44. Wettergren B, Hellström M, Stokland E, Jodal U. Six year follow up of infants with bacteriuria on screening. *BMJ* 1990; **301**: 845-8
45. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 2006; **53**: 379-400
46. Abrahams HM, Stoller ML. Infection and urinary stones. *Curr Opin Urol* 2003; **13**:63 – 7
47. Conrad S, Busch R, Huland H. Complicated urinary tract infections. *Eur Urol* 1991; **19**(Suppl 1):16–22
48. Richter S, Ringel A, Shalev M, Nissenkorn I. The indwelling ureteric stent: a friendly procedure with unfriendly high morbidity. *BJU Int* 2000; **85**:408– 11
49. Kehinde EO, Rotimi VO, Al-Hunayan A, Abdul-Halim H, Boland F, Al-Awadi KA. Bacteriology of urinary tract infection associated with indwelling ureteral stents. *J Endourol* 2004; **18**:891– 6
50. Schlager TA, Clark M, Anderson S. Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. *Pediatrics* 2001; **108**:71– 4
51. 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**:789– 93
52. Yamamoto S, Tsukamoto T, Terai A, Kurazono H, Takeda Y, Yoshida O. Genetic evidence supporting the fecal-perinealurethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. *J Urol* 1997; **157**:1127– 9
53. Kiyani G, Dagli TE, Iskit SH, Tugtepe H. Epididymitis in infants with anorectal malformation. *Eur Urol* 2003; **43**:576–9
54. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of

- outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol* 2013; 190:222-7
55. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, Kearney DH, Reynolds EA, Ruley J, Janosky JE. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; **104**:79–86
 56. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; **159**:924-8
 57. Clark CJ, Kennedy WA, Shortliffe LD. Urinary tract infection in children: when to worry. *Urol Clin North Am* 2010; **37**:229–41
 58. 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
 59. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; **113** Suppl 1A:14S-9S
 60. Phillips JR, Karlowicz MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **16**:190– 4
 61. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol* 1999; **17**:410-4
 62. Shaw KN, Gorelick MH. Urinary tract infection in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am.* 1999; **46**:1111–24
 63. Cox CE, Hinman F Jr. Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. *J Urol* 1961; 86: 739–48
 64. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection: role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am* 1997; **11**: 531– 49
 65. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 2006; **53**:379-400
 66. Johnson JR. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003; **17**:261– 78
 67. Sussman M, Gally DL. The biology of cystitis: host and bacterial factors.

- Annu Rev Med* 1999; 50:149– 58
68. Bower JM, Eto DS, Mulvey MA. Covert operations of uropathogenic *Escherichia coli* within the urinary tract. *Traffic* 2005; **6**:18– 31
 69. Wullt B, Bergsten G, Connell H, Röllano P, Gebretsadik N, Hull R, Svanborg C. P fimbriae enhance the early establishment of *Escherichia coli* in the human urinary tract. *Mol Microbiol* 2000; **38**:456– 64
 70. Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Hultgren SJ. Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; **97**:8829–35
 71. Uhlen P, Laestadius A, Jahnukainen T, Söderblom T, Bäckhed F, Celsi G, Brismar H, Normark S, Aperia A, Richter-Dahlfors A. Alpha-haemolysin of uropathogenic *E. coli* induces Ca^{2+} oscillations in renal epithelial cells. *Nature* 2000; **405**: 694–7
 72. Guyer DM, Radulovic S, Jones FE, Mobley HL. Sat, the secreted autotransporter toxin of uropathogenic *Escherichia coli*, is a vacuolating cytotoxin for bladder and kidney epithelial cells. *Infect Immun* 2002; **70**:4539– 46
 73. Toth I, Herault F, Beutin L, Oswald E. Production of cytolethal distending toxins by pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from human and animal sources: establishment of the existence of a new *cdt* variant (Type IV). *J Clin Microbiol* 2003; **41**:4285– 91
 74. 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**: 6209–16
 75. Russo T, Brown JJ, Jodush ST, Johnson JR. The O4 specific antigen moiety of lipopolysaccharide but not the K54 group 2 capsule is important for urovirulence of an extraintestinal isolate of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1996; **64**:2343– 8
 76. Morrison DC, Ryan JL. Endotoxins and disease mechanisms. *Annu Rev Med* 1987; **38**: 417-32
 77. Rietschel ET, Brade H, Holst O, et al. Bacterial endotoxin: chemical constitution, biological recognition, host response, and immunological

- detoxification. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; **216**:39-81
78. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalance of urinary tract infection in childhood: a metaanalysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; **27**:302-8
 79. 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
 80. Fussell EN, Kaack MB, Cherry R, Roberts JA. Adherence of bacteria to human foreskins. *J Urol* 1988; **140**:997-1001
 81. 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
 82. 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
 83. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Male circumcision. *Pediatrics* 2012; **130**: e756-85
 84. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors. *UpToDate* 2014. www.uptodate.com
 85. Wan J, Kaplinsky R, Greenfield S. Toilet habits of children evaluated for urinary tract infection. *J Urol* 1995; **154**:797-9
 86. Mazzola BL, von Vigier RO, Marchand S, Tönz M, Bianchetti MG. Behavioral and functional abnormalities linked with recurrent urinary tract infections in girls. *J Nephrol* 2003; **16**:133-8
 87. Habib S. Highlights for management of a child with a urinary tract infection. *Int J Pediatr* 2012; doi: 10.1155/2012/943653
 88. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-Term Management. National Institute for Health and Clinical Excellence, London, UK, 2007; <http://www.nice.org.uk/CG54>
 89. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; **109**, 846-51
 90. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, Yakscoe NM, Schwartz JS. Prevalance of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998; **102**:e16-21

91. Hoberman A, Chao H, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; **123**: 17-23
92. Winberg J, Andersen HJ, Bergström T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1974; **(252)**:1-20
93. Smellie JM, Hodson CJ, Edwards D, Normand IC. Clinical and radiological features of urinary infection in childhood. *Br Med J* 1964; **2**:1222-6
94. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 2005; **18**:417-22
95. Smellie JM, Poulton A, Precond NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ* 1994; **308**:1193-6
96. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis. *UpToDate* 2014 www.uptodate.com
97. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA* 2007; **298**:2895-904
98. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; **103**:843-52
99. 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**, 595-610
100. Quigley R. Diagnosis of urinary tract infections in children *Curr Opin Pediatr* 2009; **21**, 194-8
101. Huicho L, Campos-Sanchez M, Alamo C. Metaanalysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; **21**:1-11
102. Herr SM, Wald ER, Pitetti RD, Choi SS. Enhanced urinalysis improves identification of febrile infants ages 60 days and younger at low risk for

- serious bacterial illness. *Pediatrics* 2001; **108**:866-71
103. Shah AP, Cobb BT, Lower DR, et al. Enhanced versus automated urinalysis for screening of urinary tract infections in children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2014; **33**:272-5
 104. Hoberman A, Wald ER, Panchansky L, Reynolds EA, Young S. Enhanced urinalysis as a screening test for urinary tract infection. *Pediatrics* 1993; **91**, 1196-9
 105. Pyrles CV. The diagnosis of urinary tract infection. *Pediatrics* 1960; **26**:441-51
 106. Coulthard MG, Kalra M, Lambert HJ, Nelson A, Smith T, Perry JD. Redefining urinary tract infections by bacterial colony counts. *Pediatrics* 2010; **125**: 335-41
 107. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **16**:11-7
 108. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, et al. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994; **124**:513-9
 109. Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr* 2000; **137**:221-6
 110. Tosif S, Baker A, Oakley E, et al. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J Paediatr Child Health* 2012; **48**:659-64
 111. Karacan C, Erkek N, Senel S, Akin Gunduz S, Catli G, Tavit B. Evaluation of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in children. *Med Princ Pract* 2010; **19**:188-91
 112. Vaillancourt S, McGillivray D, Zhang X, Kramer MS. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics* 2007; **119**: e1288-83
 113. Bajaj L, Bothner J. Urine collection techniques in children, *UpToDate* 2014 www.uptodate.com

114. Pryles CV, Atkin MD, Morse TS, Welch KJ. Comparative bacteriologic study of urine obtained from children by percutaneous suprapubic aspiration of the bladder and by catheter. *Pediatrics* 1959; **24**:983-91
115. Pollack CV Jr, Pollack ES, Andrew ME. Suprapubic bladder aspiration versus urethral catheterization in ill infants: success, efficiency and complication rates. *Ann Emerg Med* 1994; **23**:225-30
116. Nelson JD, Peters PC. Suprapubic aspiration of urine in premature and term infants. *Pediatrics* 1965; **36**:132-4
117. Wingerter S, Bachur R. Risk factors for contamination of catheterized urine specimens in febrile children. *Pediatr Emerg Care* 2011; **27**:1-4
118. Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. *Int J Antimicrob Agents* 2011; **38** (Suppl.): 42-50
119. Hewitt IK, Zucchetta P, Rigon L et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics* 2008; **122**: 486-90
120. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007; **120**: e922-8
121. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007; **335**: 386
122. Marcus N, Ashkenazi S, Yaari A, Samra Z, Livni G. Non-Escherichia coli versus Escherichia coli community acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome. *Pediatr. Infect. Dis. J* 2005; **24**: 581-5
123. Bitsori M, Maraki S, Koukouraki S, Galanakis E. Pseudomonas aeruginosa urinary tract infection in children: risk factors and outcomes. *J.Urol* 2012; **187**: 260-4
124. Prelog M, Schiefecker D, Fille M, Wurznner R, Brunner A, Zimmerhackl LB. Febrile urinary tract infection in children: ampicillin and trimethoprim insufficient as empirical mono-therapy. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 597-602
125. Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2005; **26**: 267-71

126. Storm DW, Patel AS, Koff SA, Justice SS. Novel management of urinary tract infections. *Curr Opin Urol* 2011; **21**: 328-33
127. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child* 2003; **88**: 444-5
128. Allen UD, MacDonald N, Fuite L, et al. Risk factors for resistance to "first-line" antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *CMAJ* 1999; **160**: 1436-40
129. Ismaili K, Wissing KM, Lolin K, et al. Characteristics of first urinary tract infection with fever in children: a prospective clinical and imaging study. *Pediatr Infect Dis J* 2011; **30**: 371-4
130. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, et al. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2003; **88**: 215-8
131. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in infants and children older than one month: Acute management, imaging, and prognosis. *UpToDate* 2014. www.uptodate.com
132. Bradley JS, Jackson MA, Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics* 2011; **128**: e1034-45
133. Uhari M, Nuutinen M. Epidemiology of symptomatic infections of the urinary tract in children. *BMJ* 1988; **297**: 450-52
134. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: (1); CD003966
135. Larcombe J. Urinary tract infection in children. *Clin Evid (Online)*. 2010; pii: 0306
136. Oreskovic NM, Sembrano EU, Repeat urine cultures in children who are admitted with urinary tract infections. *Pediatrics* 2007; **119**: e325-9
137. Currie ML, Mitz L, Raasch CS, Greenbaum LA. Follow-up urine cultures and fever in children with urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; **157**: 1237-40

138. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008; **122**: 1064-71
139. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1748-59
140. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; **117**: 626-32
141. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; **121**: e1489-94
142. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008; **179**: 674-9
143. RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med* 2014; **370**: 2367-76
144. Beetz R. Evaluation and management of urinary tract infection in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012; **24**: 205-11
145. Keren R. Imaging and treatment strategies for children after first urinary tract infection. *Curr Opin Pediatr* 2007; **19**: 705-10
146. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010; **126**: 1084-91
147. Wan J, Skoog SJ, Hulbert WC, et al. Section on Urology response to new Guidelines for the diagnosis and management of UTI. *Pediatrics* 2012; **129**: e1051-3
148. Roberts KB, Finnell SM, Downs SM. Response to the AAP Section on Urology concerns about the AAP Urinary Tract Infection Guideline. *Pediatrics* 2012; **129**: e1054-6

149. La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics* 2013; **131**: e665-71
150. Massanyi EZ, Preece J, Gupta A, et al. Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. *Urology* 2013; **82**: 905-9
151. Nelson CP, Johnson EK, Logvinenko T, Chow JS. Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. *Pediatrics* 2014; **133**: e394-403
152. Hoberman A, Wald ER. Treatment of urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; **18**: 1020-1
153. McDonald A, Scranton M, Gillespie R, et al. Voiding cystourethrograms and urinary tract infections: how long to wait? *Pediatrics* 2000; **105**: E50
154. Mahant S, To T, Friedman J. Timing of voiding cystourethrogram in the investigation of urinary tract infections in children. *J Pediatr* 2001; **139**: 568-71
155. Sathapornwajana P, Dissaneewate P, McNeil E, Vachvanichsanong P. Timing of voiding cystourethrogram after urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2008; **93**: 229-31
156. Doganis D, Mavrikou M, Delis D, et al. Timing of voiding cystourethrography in infants with first time urinary infection. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 319-22
157. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003; **348**: 195-202
158. Montini G, Zucchetta P, Tomasi L, et al. Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: data from Italian renal infection study 1. *Pediatrics* 2009; **123**: e239-46
159. Marks SD, Gordon I, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 9-17
160. Sfakianakis GN, Cavagnaro F, Zilleruelo G, Abitbol C, Montane B, Georgiou M, et al. Diuretic MAG3 scintigraphy (F0) in acute pyelonephritis: regional

- parenchymal dysfunction and comparison with DMSA. *J Nucl Med* 2000; **41**: 1955-63
161. Laguna R, Silva F, Orduña E, Conway JJ, Weiss S, Calderon C. Technetium-99m-MAG3 in early identification of pyelonephritis in children *J Nucl Med* 1998, **39**:1254-57
 162. Rossleigh MA, Renal cortical scintigraphy and diuresis renography in infants and children, *J Nucl Med*, 2001; **42**: 91-5
 163. Itoh K. 99mTc-MAG3: Review of pharmacokinetics, clinical application to renal diseases and quantification of renal function. *Ann Nuc Med* 2001; **15**: 179-90
 164. Deluca FG, Fisher JH, Swenson O. Review of recurrent urinary-tract infections in infancy and early childhood. *N Engl J Med* 1963; **268**: 75–7
 165. el-Khatib M, Packham DK, Becker GJ et al. Pregnancy-related complications in women with reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1994; **41**: 50-5
 166. Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy *N Z Med J* 1995; **108**: 142-4
 167. Steele RE, Leadbetter GW, Crawford JD. Prognosis of childhood urinary tract infection: The current status of patients hospitalized between 1940 and 1950 *N Engl J Med* 1963; **269**: 883–9
 168. Toffolo A, Ammenti A, Montini G. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatr* 2012; **101**: 1018–31
 169. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; **8**: 557-84
 170. 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
 171. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G, Coskuncan F, Yaman A, Kaygusuz A, 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

172. Tassios PT, Gazouli M, Tzelepi E, Milch H, Kozlova N, Sidorenko S, et al. Spread of a *Salmonella typhimurium* clone resistant to expanded-spectrum cephalosporins in three European countries. *J Clin Microbiol* 1999; **37**: 3774-7
173. Gianneli D, Tzelepi E, Tzouvelekis LS, Mentis AF, Nikolopoulou C. Dissemination of cephalosporin-resistant *Serratia marcescens* strains producing a plasmidic SHV type β -lactamase in Greek hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; **13**: 764-7
174. Jones RN, Kirby JT, Rhomberg PR. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; **61**: 203-13
175. Turner PJ. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; **60**, 185-92
176. Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y et al. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; **52**, 323-9
177. Rossi F, Baquero F, Hsueh PR et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother* 2006; **58**, 205-10
178. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, www.edc.europa.eu
179. Gür D, Gülay Z, Akan ÖA, Aktaş Z, Kayacan ÇB, Çakıcı Ö, Eraç B, Gültekin M, Ögünç D, Söyletir G, Ünal N, Uysal S. Türkiye’de hastane izolatu gram negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: çok merkezli HİTİT sörveyansının sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2008; **42**: 537-44
180. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum

- beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*.2004; **140**:26-32
181. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; **352**: 380-91
 182. 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
 183. 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
 184. Rodríguez-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
 185. 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
 186. Lee JA, Kang CI, Joo EJ, et al. Epidemiology and clinical features of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2011; **17**:267-73
 187. 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
 188. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms. *J Hospital Infect* 2009; **73**; 345-54
 189. 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
 190. 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

191. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; **39**:31-7
192. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; **39**:2206-12
193. Zanetti G, Bally F, Greub G, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; **47**:3442-7
194. Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C, et al. High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing *Enterobacter aerogenes* in severely-ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; **12**:56-62
195. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, et al. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**:3936-42
196. Bush K, Macalintal C, Rasmussen BA, Lee VJ, Yang Y. Kinetic interactions of tazobactam with beta-lactamases from all major structural classes. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; **37**:851-8
197. Payne DJ, Cramp R, Winstanley DJ, Knowles DJ. Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; **38**:767-72
198. Falagas ME, Polemis M, Alexiou VG, Marini-Mastrogiannaki A, Kremastinou J, Vatopoulos AC. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* urinary isolates from primary care patients in Greece. *Med Sci Monit*. 2008; **14**:CR75-79
199. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; **168**:1897-902

200. Zimhony O, Chmelnitsky I, Bardenstein R, et al. Endocarditis caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: emergence of resistance to ciprofloxacin and piperacillin-tazobactam during treatment despite initial susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**:3179-82
201. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr, et al. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**:2244-7
202. 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
203. 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
204. Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**:1510-3
205. Fong JJ, Rosé L, Radigan EA. Clinical outcomes with ertapenem as a first-line treatment option of infections caused by extended-spectrum β -lactamase producing gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 2012; **46**:347-52
206. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**:5744-8
207. Oteo J, Bautista V, Lara N, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**:2459-63
208. 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
209. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; **32**:1162-71
 210. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; **119**:353-8
 211. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**:498-504
 212. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* 2002; **28**:1718–23
 213. Rottier WC, Ammerlaan HS, Bonten MJ. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**:1311-20
 214. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42**:53-8
 215. Schlager TA, Dilks S, Trudell J, Whittam TS, Hendley JO. Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: natural history. *J Pediatr* 1995; **126**:490–6.
 216. Karaiskos I, Giamarellou. Multidrug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapy approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014; **15**:1351-70
 217. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz C, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*

- 2006; **50**:1257–62
218. Hyle EP, Lipwoth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Arch Intern Med* 2005; **165**, 1375–80
219. Peña C, Gudiol C, Calatayud L et al. Infections due to Escherichia coli producing extended-spectrum β -lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect* 2008; **68**, 116–22
220. Bundtzen RW, Toothaker RD, Nielson OS, Madsen PO, Welling PG, Craig WA. Pharmacokinetics of cefuroxime in normal and impaired renal function: comparison of high-pressure liquid chromatography and microbiological assays. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; **19**:443-9
221. Pourakbari B, Ferdosian F, Mahmoudi S, Teymuri M, Sabouni F, Heydari H, Ashtiani MT, Mamishi S. Increase resistant rates and ESBL production between E. coli isolates causing urinary tract infection in young patients from Iran. *Braz J Microbiol* 2012; **43**:766-9
222. Yüksel S, Oztürk B, Kavaz A, Ozçakar ZB, Acar B, Güriz H, Aysev D, Ekim M, Yalçinkaya F. 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
223. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2012; **40**:554-6
224. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; **6**:671-83
225. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; **10**:597–602
226. Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Woods GL, Satishchandran V, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intraabdominal infections worldwide: the 2003

- Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005; **55**:965–73
227. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18**: 413–31
228. Arnold RS, Thom K, Sharma S, Phillips M, Kristie Johnson J, Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *South Med J* 2011; **104**:40–45
229. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**:2108–13
230. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**:1119–25
231. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**:1868–73
232. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011; **17**:1798–803
233. Tzouveleki LS, Markogiannakis AM, Psychogiou PT, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012; **25**:682–707
234. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; **55**:943–50
235. Pitout JD, Le P, Church DL, et al. 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**: 333-8
236. Abreu AG, Marques SG, Monteiro-Neto V, Gonçalves AG. Extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in community-acquired urinary tract infections in São Luís, Brazil. *Braz J Microbiol.* 2013; **44**:469-71
237. Kung CH, Ku WW, Lee CH, Fung CP, Kuo SC, Chen TL, Lee YT. Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: A prospective cohort study. *J Microbiol Immunol Infect* 2013 DOI: 10.1016/j.jmii.2013.08.006
238. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoğlu S, Erdoğan H, Timurkaynak F, Senger SS. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; **16**:147-51
239. Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque TM, Pascual A; the Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases in Spain. *Antimicrob. Agents Chemother* 2005; **49**: 2122–25
240. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005; **56**:52–9
241. Lee DS, Lee CB, Lee SJ. Prevalence and risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing uropathogens in patients with urinary tract infection. *Korean J Urol.* 2010; **51**:492-7
242. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, Almela M, Almirante B, Grill F, Colomina J, Giménez M, Oliver A, Horcajada JP, Navarro G, Coloma A, Pascual A; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis.* 2010; **50**:40-8

243. Simões 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
244. Poirel L, Potron A, De La Cuesta C, et al. Wild coastline birds as reservoirs of broad-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Miami Beach, Florida. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**:2756-8
245. 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
246. Doi Y, Paterson DL, Egea P, et al. Extended-spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. *Clin Microbiol Infect* 2010; **16**:33-8
247. Kluytmans JA, Overdeest IT, Willemsen I, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis* 2013; **56**:478-87
248. Liebana E, Carattoli A, Coque TM, et al. Public health risks of enterobacterial isolates producing extended-spectrum β -lactamases or AmpC β -lactamases in food and food-producing animals: an EU perspective of epidemiology, analytical methods, risk factors, and control options. *Clin Infect Dis* 2013; **56**:1030-7
249. 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**:743-9
250. Rodriguez-Bano J, Lopez-Cerero L, Navarro MD, Diaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62**:1142-9