

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA
LAKTAMAZ POZİTİF VE NEGATİF E. COLİ İLE GELİŞEN İDRAR
YOLU ENFEKSİYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Funda AKYOL

TRABZON 2013

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA
LAKTAMAZ POZİTİF VE NEGATİF E. COLİ İLE GELİŞEN İDRAR
YOLU ENFEKSİYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Funda AKYOL

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mukaddes KALYONCU**

TRABZON 2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonları.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Sınıflama.....	3
2.1.4. Etiyoloji.....	4
2.1.5. Patogenez.....	4
2.1.6. Risk Faktörleri.....	7
2.1.6.1. Vezikoureteral Reflü.....	7
2.1.6.2. İşeme Disfonksiyonu.....	10
2.1.7. Klinik bulgular.....	15
2.1.8. Tanı.....	16
2.1.9. Görüntüleme Yöntemleri.....	19
2.1.10. Tedavi.....	22
2.1.11. Profilaksi.....	25
2.1.12. Komplikasyonlar ve Prognoz.....	26
2.2. İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar.....	27
2.2.1. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar.....	27
2.2.2. Genel Özellikleri ve Tipleri.....	27

2.2.3. Prevelansı	28
2.2.4. Tanı Yöntemleri	29
2.2.5. Belirlenen Risk Faktörleri	30
2.2.6. Klinik Önemi	30
3. MATERYAL METOD	32
3.1. Bakterilerin İdentifikasyonları ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri	33
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	64
7. ÖZET	68
8. SUMMARY	69
9. KAYNAKLAR	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Vezikoüreteral reflü evrelendirmesi	9
--	---

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonunda Risk Faktörleri.....	8
Tablo 2.2. Çocukluk Çağında İnkontinans Nedenleri	11
Tablo 2.3. İdrar Tetkiki Bileşenlerinin Duyarlılık ve Özgüllükleri.....	17
Tablo 2.4. İdrar Kültürü Alınma Yöntemi ve Koloni Sayısına Göre İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanı Ölçütleri.....	18
Tablo 2.5. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonunda Kullanılan Oral Antimikrobiyal İlaçlar ve Dozları.....	23
Tablo 2.6. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonunda Kullanılan Parenteral Antimikrobiyal ilaçlar ve Dozları.....	24
Tablo 2.7. İdrar Yolu Enfeksiyonunda Profilakside Kullanılan Antibiyotikler ve Dozları	26
Tablo 4.1. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile Gelişen İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Demografik Özellikleri.....	35
Tablo 4.2. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olgularda Enfeksiyonun Özelliği	36
Tablo 4.3. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olgularda Semptomlar ve Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.4. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olgularda Altta Yatan Hastalıkların Dağılımı	38
Tablo 4.5. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olguların Son Üç Ayda Kullandıkları Antimikrobiyal İlaçların Dağılımı.....	39
Tablo 4.6. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olguların Son Üç Ayda Geçirdikleri Enfeksiyonlara Göre Dağılımı.....	40
Tablo 4.7. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olguların Kullandıkları Profilaktik Antibiyotiklere Göre Dağılımı.....	41

Tablo 4.8. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olguların Geçirilmiş Ürolojik Girişim Açısından Dağılımı.....	42
Tablo 4.9. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olgularda Akut Faz Reaktanlarının Karşılaştırılması	43
Tablo 4.10. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olgularda Antimikrobiyal İlaçlara Karşı Belirlenen Direnç Oranlarının Karşılaştırılması	44
Tablo 4.11. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olguların Ultrasonografi Bulgularının Karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.12. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olguların İSÜG Bulgularının Karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.13. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olgularda DMSA Böbrek Sintigrafisi Bulgularının Karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.14. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olgularda DTPA/ MAG3 Böbrek Sintigrafisi Bulgularının Karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.15. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olgularda Tedavide Kullanılan Antibiyotiklerin Dağılımı	49
Tablo 4.16. GSBL Pozitif ve Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olguların Tedavi Sonrası Kontrol İdrar Kültürü Sonuçlarına Göre Dağılımı	50
Ek Tablo 1. GSBL Pozitif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olgu Grubu (1. Grup)	85
Ek Tablo 2. GSBL Negatif <i>E. coli</i> ile İYE Gelişen Olgu Grubu (2. Grup).....	86

KISALTMALAR LİSTESİ

İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
US	: Ultrasonografi
İSÜG	: İşeme Sistoüretrografisi
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar
VÜR	: Vezikoüreteral Reflü
TAK	: Temiz Aralıklı Kateterizasyon
EN	: Enürezis Nokturna
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
TMP-SMX	: Trimetoprim Sulfametoksazol
DMSA	: Dimerkaptosüksinik Asit
DTPA	: Dietilen Triamin Pentaasetik Asit
MAG3	: Merkapt Asetil Triglisin
CLSI	: Clinical Laboratory Standards Institute

1. GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk çağında sık görülen enfeksiyonlar arasında yer alır. Anatomik özelliği nedeniyle kız çocuklarında daha sık karşılaştığımız bu enfeksiyon, doğru ve etkin tedavinin yeterli olmadığı durumda, altta yatan nedenlerin araştırılması gereken bir enfeksiyon grubudur (1).

Basit bir sistitten ağır piyelonefrite kadar geniş bir yelpazede klinik bulgu ile başvuru bu hastalıkta, özellikle süt çocukluğu döneminde İYE tanısı koymak kolay olmamaktadır. Tek başına bir huzursuzluk ya da ağırlık alımında gerilik gibi özgün olmayan yakınmalar kimi zaman tanı güçlüğüne yol açmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonlarının çocukluk yaş grubunda yineleme özelliğinden dolayı, geçmişte İYE'ye ilişkin öykünün ayrıntılı alınması, hastalığın altta yatan nedenlerinin araştırılmasında büyük önem taşımaktadır (2, 3).

İdrar yolu enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde, öykü ve fizik incelemenin yanı sıra böbrekler, üreterler ve mesaneyi içine alan üriner ultrasonografi (US) oldukça değerli bilgiler vermektedir. Bu bilgiler ışığında, işeme sistoüretrografisi (İSÜG), nükleer incelemeler ya da manyetik rezonans ürografi gibi daha ileri tetkikler planlanmaktadır (4).

Konakçının savunmasının önemli olduğu İYE'de, diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi mikroorganizmaya ilişkin faktörler de tedaviye direnç ya da yanıt yönünden önem taşımaktadır. Son yıllarda tedaviye dirençli mikroorganizmalar hastanın iyileşmesinde ve mikroorganizmanın ortadan kaldırılmasında ciddi sorunlar yaratmaya başlamıştır. Başta yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalar olmak üzere, çeşitli risk gruplarında, bu durum tedavi başarısızlıklarına neden olmakta ve uzun dönemde olumsuz sonuçlarla karşılaşmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi böbrekte skar gelişimidir. Skar gelişimi ileride hipertansiyon, yineleyen İYE ve kronik böbrek yetmezliği gibi ciddi sorunların habercisi olabilmektedir (5).

Son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitif mikroorganizmaların neden olduğu İYE, antibiyotik direnci açısından önem kazanmaya,

tedavi başarısını da olumsuz etkilemeye başlamıştır. Bu mikroorganizmaların büyük çoğunluğu penisilinler ve genişletilmiş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize ederken, karbapenemlere karşı duyarlıdır. Bu durum, idrar kültürü alımından sonra ampirik olarak başlanan antibiyotik tedavisini belirlemede sorunlara yol açmaktadır (6).

Bu çalışmada, GSBL pozitif *E. coli* ile ortaya çıkmış İYE'lerin olası risk etmenleri, altta yatan nedenleri ve antibiyotik duyarlılığı yönünden, geriye dönük olarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Elde edilecek olan sonuçların, ileride ciddi sonuçları olabilen bu enfeksiyon grubunda, hastalara daha sağlıklı yaklaşımda bulunulabilmek için bir rehber olabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonları

2.1.1. Tanım

Normalde steril olan posterior üretra, mesane, üreterler, renal pelviste veya parankimde genelde bakterilere bağlı gelişen enfeksiyonlar İYE olarak tanımlanmaktadır (4). İYE çocukluk çağında idrar yollarının en sık hastalığıdır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonu yaşa ve cinsiyete göre değişir. Hayatın ilk bir yılında erkeklerde insidansı yüksekken, diğer tüm yaş gruplarında kızlar İYE geçirmeye daha yatkındırlar (7). Bir yaşına kadar İYE insidansı kızlarda %0.7, erkeklerde %2.7'dir (8). İlk altı ayda sünnet olmayan erkeklerde risk 9-12 kat artmıştır (9). Bir ile beş yaş arası çocuklarda yıllık insidans kızlarda %0.9-1.4, erkeklerde %0.1-0.2'dir. Altı ile 16 yaş arası kızlarda yıllık insidans %0.7-2.3, erkeklerde %0.04-0.2'dir (8). Çocukluk çağında İYE sık görülen enfeksiyonlar arasında yer almakla birlikte, genel olarak erkeklerin %1'inde kızların %3-5'inde İYE'ye rastlanmaktadır (10).

2.1.3. Sınıflama

Çocuklarda basit ve pratik bir yaklaşım, İYE'leri ilk enfeksiyon ve tekrarlayan enfeksiyon olarak sınıflamaktır. Uygun yöntemle alınmış idrar kültürü ile kanıtlanmış ilk İYE ilk enfeksiyondur. Tekrarlayan enfeksiyonlar kendi içinde düzelmeyen bakteriüri, bakteriyel persistans ve reenfeksiyon olarak alt gruplarda toplanabilir. Düzelmeyen bakteriüride alınan tüm kültürlerde aynı mikroorganizma ürer ve çoğunlukla uygun

olmayan antimikrobiyal tedaviye bağı olarak gelişir (7). Tedaviye uyumsuzluk, malabsorpsiyon, suboptimal ilaç metabolizması ve verilen tedaviye dirençli üropatojenler bunun nedeni olabilir (11). Bakteriyel persistans ve reenfeksiyonda, İYE tedavisi ile idrarın steril olmasından sonra tekrar enfeksiyon söz konusudur. Bakteriyel persistans durumunda idrar yollarındaki enfeksiyon kaynağı eradike edilememiştir. Tipik olarak tedaviden sonra kültür negatifleşse bile tekrarlanan kültürlerde aynı mikroorganizma üremektedir (7). Üropatojen; antimikrobiyal tedaviden etkilenmeyeceği üriner sistem taşları, nekrotik renal papillalar, üretraya yerleştirilen stentler veya üretral kataterler gibi anatomik yapıyı etkileyen odaklara yerleşir (12, 13). Bakteriyel reenfeksiyonda ise her yeni İYE sırasında idrar kültüründe farklı patojenler ürer (7).

2.1.4. Etiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonu mantar, parazit, virüs gibi herhangi bir patojenin idrar yollarında kolonize olmasıyla gelişse de en sık görülen etkenler kolon kaynaklı bakterilerdir (7). Çocukluk çağında İYE'den %80'in üzerinde *Escherichia coli* (*E. coli*) sorumludur. Diğer yaygın Gram negatif mikroorganizmalar *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* ve bazen *Pseudomonas*'tır. Gram pozitif patojenler yenidoğan ve infantlarda, Grup B Streptokoklar ve Enterokoklar; ergen kızlarda *Staphylococcus saprophyticus*'tur. Fungal enfeksiyonlar nadir olmakla birlikte daha çok diyabetik, immünsüpresif ve özellikle uzun süre antibiyotik tedavisi almış ve mesane kateteri olan hastalarda görülür (14). Tipik olarak nozokomiyal İYE; *E. coli*, *Candida*, *Enterococcus*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* gibi mikroorganizmalar ile meydana gelir ve tedavisi daha zor olabilmektedir (15). Anaerob bakteriler nadiren İYE nedeni olurlar (16). Özellikle sistite neden olan *Adenovirus* gibi viral patojenler de İYE etkeni olabilir (17). Yaygın kontaminantlar; *Lactobacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, koagülaz negatif stafilokok ve alfa hemolitik streptokoklardır (14).

2.1.5. Patogenez

Normal şartlar altında üretranın distal ucu dışında üriner sistem sterildir. İYE periüretral alandaki bakterilerin asendan yolla yayılımı veya nadiren hematojen yayılım yoluyla gerçekleşir. Tüm enfeksiyonların %3'ünden daha azı hematojen yolla yayılım sonucu ortaya çıkar. Hematojen yolla enfeksiyon oluşturan en sık etken *Staphylococcus*

aureus'tur. *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* türleri de bu grupta sayılabilir (18). Üriner sisteme girişim yapılması, barsak veya vajen kaynaklı fistüller İYE gelişmesine neden olan diğer mekanizmalardır (7, 19).

Periüretal bölgedeki aerobik ve anaerobik bakteri kolonizasyonu patojenik mikroorganizmalara karşı savunma bariyerinin bir parçasıdır (1). İYE oluşumunda ilk adım, normal floranın bozulması ve başta *E. coli* olmak üzere Gram negatif bakterilerle kolonizasyon gelişmesidir (20). Bu tür değişiklikleri antibiyotik tedavileri indükleyebilir (1).

Üropatojenik *E. coli* suşları barsaklarda kolonize olan bakterilerin bir alt grubudur. Virülans faktörlerinden fimbriya ile üroepitelde özgün reseptörlere bağlanır. Bağlanma sonrası bakteri epitel hücrelerine girerek, apoptozise, çevredeki epitel hücrelerinin invazyonuna veya tekrarlayan İYE için bakteriyel odak gelişimine neden olur (21, 22).

Deneyisel çalışmalar böbreğe yayılan organizma sayısı arttıkça piyelonefrit ihtimalinin arttığını göstermektedir (23). Sonuç olarak inokulum miktarı (büyüklüğü) önemli bir faktördür. Bakterilerin birincil patogenetik faktörü pili ya da fimbria içermeleridir. Tip I ve tip II olmak üzere iki çeşit fimbriya vardır. Tip I fimbria, *E. coli* suşlarının çoğunda bulunur. Hedef hücrelere bağlanma D-mannoz tarafından bloke edilebildiğinden bu fimbrialar mannoza duyarlı olarak adlandırılır. Piyelonefritte rolleri yoktur. Tip II fimbriaların bağlanması mannoz ile inhibe edilmez ve bunlar mannoza dirençli olarak bilinir. Bu fimbrialar sadece bazı *E. coli* suşlarında görülür. Bu fimbrialar için reseptör glikosfingolipid yapıda olup, hem üroepitelyal hücrelerde hem de eritrositler üzerinde bulunur. Gal 1-4 Gal oligosakkarit özgün reseptördür. Bu fimbrialar P kan grubu eritrositler tarafından aglutine edilir, bunlar P fimbrialar olarak adlandırılır. P fimbriaları olan bakterilerin piyelonefrite neden olma olasılığı daha fazladır. Piyelonefritik suşların %76-94'ünün P fimbriyası bulunmakta iken, sistite neden olan suşlarda bu oran %19-23'tür (24).

Üst üriner sistem kolonizasyonu için P fimbria önemli olmasına rağmen doku invazyonu için diğer virülans faktörlerine de gereksinim vardır. Üropatojen *E. coli* suşlarının *cytolethal distending* toksin, alfa hemolizin, sitotoksik nekrotizan faktör-1, ototransfer toksin gibi epitel hücrelerinin lizisine ve hücre siklusunun durmasına neden olan ve hücrelerde gerek morfolojik, gerekse fonksiyonel değişiklikleri tetikleyen toksinlere sahip oldukları gösterilmiştir (25, 26). Ayrıca fagositoz ve kompleman aracılı

savunmaya karşı glikozile polisakkarit kapsülden oluşan bir korunma mekanizmaları vardır (27).

Kolonizasyon ve endotoksin (lipopolisakkarit) salınımını takiben İYE sırasında oluşan inflamatuvar yanıt üç aşamada meydana gelmektedir. İnflamatuvar mediatörlerin (kompleman sistemi, $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, IL8 gibi) oluşumuna neden olan transmembran sinyallerini, doğal immun hücrelerin enfeksiyon odağına yönelmesi izler ve sonuçta bakterinin eliminasyonunu sağlayan yerel bir yıkım oluşur. Yineleyen enfeksiyonlardan sonra oluşan renal zedelenmenin, bakterinin doğrudan etkisinden çok, bu inflamatuvar yanıt sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (28).

Piyelonefrit sırasında bakteriyel lipopolisakkaritler (endotoksin), kompleman aktivasyonuna neden olarak inflamatuvar yanıtı tetikler (29). Aynı zamanda IL-8 gibi kemotaktik sitokinler, polimorfonükleer granülositleri mukozal yüzeye çekerler (1). Deneysel olarak komplemanın veya granülositlerin azaltılmasıyla, piyelonefritte akut inflamatuvar yanıtın ve buna bağlı olarak böbrek dokusundaki hasarın azaldığı gösterilmiştir (30, 31). Enfeksiyon bölgesine granülositlerin kemotaksisiyle bakteriler fagosite edilir. Bu durum renal hasara neden olan olaylar dizisini başlatır (29). Granülositler, bakterileri öldürürken toksik enzimleri (lizozim) hem granülositlerin hem de renal tübüllerin içine salarlar (29). Respiratuvar ‘burst’ süperoksitleri açığa çıkarır (29). Bu reaksiyonlar sadece bakterilere değil aynı zamanda granülositlere ve çevredeki renal tübüler hücrelere de toksik olan oksijen radikallerini oluşturur (30). Tübüler hücrelerin ölümüyle interstisyuma salınan toksik maddeler hasarı daha da arttırır (29). Süperoksitler iskemik dokuya reperfüzyon sırasında da üretilir. Renal parankimal enfeksiyon sırasında intravasküler granülosit agregasyonu ve ödeme bağlı fokal parankimal iskemi gelişir (32, 33). İskemik dokuda adenosin monofosfatın anaerobik metabolizması ile hipoksantin üretilir (29). Reperfüzyon sırasında hipoksantinden, ksantin oksidaz ve oksijen varlığında superoksit ve hidrojen peroksit oluşur (34). Ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol dokuyu reperfüzyon hasarına karşı korur (35). Piyelonefrit sırasında akut inflamatuvar yanıtla bağlı meydana gelen interstisyel zedelenme, toksik enzimlerden ve iskemik zedelenmeden kaynaklanır. Bu durum renal skarlarla sonuçlanır (29).

Bakterilerin üretradan mesane içine ulaşmasını etkileyen faktörlerin başında anatomik özellikler gelmektedir. Kız çocuklarda üretranın kısa ve düz oluşu ve ayrıca anüse olan yakınlığı kızlarda İYE'nin daha sık görülmesini açıklayan en önemli nedenlerden birisidir (36).

İdrar yolu enfeksiyonu gelişmesine karşı ana koruyucu mekanizma, böbreklerden mesaneye doğru olan idrar akımıdır (7). Yıkama etkisi ile üriner sistem patojenlerden temizlenir (37). Bakterilerin çoğu mesanenin boşaltılması ile temizlense de, bir kısmı mesane epitelinin üzerindeki idrar tabakasında kalır (1). Bu organizmalar mesane duvarının antibakteriyel aktivitesi ile ortadan kaldırılır. Bu aktivitenin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, sağlıklı çocuklarda üroepitele yapışan bakterilerin önemli kısmının 15 dakika içinde öldürüldüğü gösterilmiştir (38).

İdrarın, polimorfonükleer lökositleri ve bakterilerin mesane mukozasına yapışmasını engelleyen Tamm-Horsfall glikoproteinleri içermesi ve pH'sının düşük olması nedeniyle kendisinin de antimikrobiyal etkinliği vardır (39). Tamm-Horsfall glikoproteinleri ve sekretuar IgA, üroepiteli kapladıklarında, bakteriyel kolonizasyon için reseptör epitopu olurken, salgılandıklarında tip I fimbriyalı *E. coli* suşlarını bağlayıp ortadan kaldırarak kolonizasyonu ve enfeksiyonu engellerler (1).

2.1.6. Risk Faktörleri

İdrar yolu enfeksiyonu her yaş grubunda görülmesine karşın varolan risk faktörleri İYE'ye yatkınlığı arttırmaktadır (7). Bu risk faktörleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

2.1.6.1. Vezikoüreteral Reflü

Vezikoüreteral reflü (VÜR) idrarın mesaneden üreterlere doğru geri kaçmasıdır (29). Sağlıklı bireylerde üreter mesaneye eğimli girer ve mesanenin arka yan bölgesine açılmadan önce mesane kası (intramural üreter) ve mukozanın alt kısmında (submukozal üreter) seyredir. Submukozal üreter esnektir ve mesane mukozası ile detrüör kası arasında bulunur. Mesane idrarla dolduğunda submukozal üreter mukoza ve detrüör kası arasında sıkışır ve basıyla kapanarak idrarın mesaneden üreter ve böbreklere geçişine izin vermez (40).

Submukozal üreter doğuştan kısaysa, mesaneye dik giriyorsa veya mesane içine açılım yeri normal yerinden farklıysa doğuştan ya da birincil VÜR meydana gelir (42). Antireflü mekanizmanın etkinliği, mukoza ve detrüör kası arasındaki submukozal tunelin uzunluğu ile ilişkilidir (29).

Tablo 2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonunda Risk Faktörleri (24, 41)

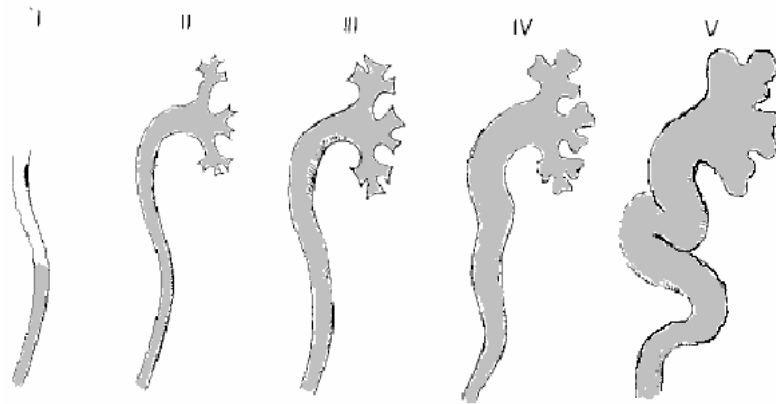
Kız cinsiyet
Neonatal/ infantil dönem
Sünnet olmama
Vezikoüreteral reflü
Yetersiz tuvalet eğitimi
İşeme disfonksiyonu
Obstrüktif üropati
Üretral kateterizasyon
Kızlarda arkadan öne doğru temizlik
Köpük banyosu
Sıkı iç çamaşır giymek
Paraziter enfestasyonlar
Kabızlık
Anatomik anomaliler
Nörojenik mesane
Fekal ve perineal kolonizasyon
P fimbriyalı bakteriler
Seksüel aktivite
Hamilelik
Genetik (üroepitelyal reseptörler)
İmmun sistemin baskılanması
Antibiyotik kullanımı
İyatrojenik nedenler

İkincil VÜR ise patolojik mesane dinamikleri sonucunda gelişir. Üretral tıkanıklık, nöromüsküler hastalık veya anormal işeme şekli altta yatan neden olabilir (29).

Klinikte en çok kullanılan sınıflandırma sistemi Uluslararası Reflü Çalışma Grubu'nun oluşturduğu VÜR'ü derecelendiren, retrograd idrar akımı ile birlikte üreter ve pelvis dilatasyonunu, kalikslerin anatomisini değerlendiren sistemdir (43) (Şekil 2.1.).

Vezikoüreteral reflünün normal çocuklarda %1 veya daha az oranda olduğu düşünülmektedir. İYE geçiren çocuklarda ise sıklığı %20-40 oranında bildirilmiştir. Kızlarda daha fazla görülmekle birlikte, erkeklerde daha yüksek derecelerde reflü tespit edilmektedir (44). Doğum öncesi ultrasonografik incelemede hidronefrozu olan bebekler tarandığında %10-20 oranında VÜR belirlenmiştir. Bu bebeklerin %80'i erkektir. Antenatal hidronefrozun, yüksek dereceli reflülerle ve ciddi renal hasarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (42). VÜR için belli bir lokus olmamakla birlikte değişen penetrasyonlarla otozomal dominant kalıtıldığı, VÜR tespit edilen bireylerin kardeşlerinde ve çocuklarında VÜR insidansının yüksek olduğu belirlenmiştir (45).

Vezikoüreteral reflülü hastaların yarısından fazlası düşük derecelidir (evre I ve II) ve bunların %85 kadarı yıllar içinde kendiliğinden düzelir (46, 47). Yüksek dereceli reflülerin düzelmesi daha yavaştır. İYE'de VÜR prevalansı %21-57 arasında değişir ve yaşla birlikte azalır. Erkeklerde özellikle bir yaş altında daha fazla görülmekle birlikte bir yaş üstünde yaşla azalır. Kızlarda zirve prevalans 1-3 yaş arasındır, beş yaşa kadar hızla azalır. İYE olan bir çocukta VÜR'ün olup olmadığının saptanması önemlidir; böylece antibiyotik profilaksisi veya cerrahi düzeltme ile yineleyen enfeksiyonlar önlenir. Böylelikle renal skar ve skara bağlı renal yetmezlik gelişimi de önlenir (41, 46, 48, 49, 50).



Pediatrics 1981; 67: 592

Şekil 2.1. Vezikoüreteral reflü evrelerindeki (43) **Evre I:** Sadece üretere reflü vardır, üreter dilate değildir. **Evre II:** Üreterle birlikte pelvis ve kalikslerde görüntülenir, üreterde ve pelviste dilatasyon yoktur. **Evre III:** Üreterle birlikte pelvis ve kaliksler de görüntülenir, üreterler ve pelviste hafif-orta derece genişleme vardır. **Evre IV:** Üreter ve pelviste ileri derecede genişleme vardır ve kaliksler küntleşmiştir. **Evre V:** Üreter ve pelviste ileri derecede genişleme vardır, kaliksler küntleşmiş, papillalar düzleşmiş ve üreter kendi üzerine katlanmıştır.

Kendiliğinden düzelme ihtimalinin yüksek olması nedeniyle, evre I-III reflü için standart yaklaşım konservatif izlemdir. Kendiliğinden düzelme şansının düşük ve renal skar riskinin artmış olması nedeniyle, antenatal dönemde saptanan vakalar dışında, evre V reflüsü olan çocuklarda cerrahi düzeltme önerilmektedir (44). Klasik açık cerrahi ve endoskopik enjeksiyon uygulaması cerrahi yöntemler arasındadır (51). Başarı oranı ilk enjeksiyonda %76, ikinci enjeksiyonda %85'dir (52). Açık cerrahi düzeltme, medikal tedavinin İYE gelişmesini engellemede başarısız olduğu, kalıcı veya evre IV-V reflüsü olan hastalarda uygulanır. Birincil reflüsü olan çocuklarda başarı oranı evre I-IV reflü için %95-98'den yüksektir. Evre V reflü için başarı oranı %80'dir. Sekonder reflüsü

(posteriorüretal valv, nörojenik mesane) olan çocuklarda başarı oranları, birincil reflüsü olanlara göre kısmen düşüktür (53).

2.1.6.2. İşeme Disfonksiyonu

İşeme disfonksiyonu anatomik ve nörolojik olarak tamamen sağlıklı çocuklarda tuvalet eğitimi sırasında yanlış edinilmiş işeme alışkanlıklarıyla giden işeme bozukluklarını ifade eder (54). Hayatın ilk 2-3 yılında giderek infantil kontrolsüz işeme alışkanlığından daha kontrollü, sosyal bilinçli ve istemli işemeye geçilir; bu da aktif bir öğrenme süreciyle yani tam çalışan bir sinir sistemi gerektirir (55).

Çocuklarda İdrar Kontrolü

Yenidoğan bebek, baskılanamayan detrüsor kasılmaları ile günde yaklaşık 20 kez işer. Süt çocukluğu döneminde sfinkter ve spinal refleks koordinasyonu gelişmeye başlar, işenen volüm artarken işeme sıklığı azalır. 1-2 yaş arası dönemde mesane doluluğunun algılanması, istemli işemenin başlatılması gerçekleşmeye başlar. 2-4 yaş arasında yeterli sfinkter kontrolü ile birlikte işemenin baskılanma yetisi kazanılır. Dört yaşından sonra ise normal işeme işlemi gerçekleşir (55).

Mesane, mesane boynu ve üretra temel olarak iki işlevi yerine getirir. Bunlar, düşük basınçta idrar kaçıışı olmadan idrar depolamak ve gevşeyen mesane boynundan düzenli olarak idrar çıkışını sağlamaktır. Bu olaylar periferik otonomik, somatik ve santral sinir sisteminin birlikte çalışması ile sağlanır. Depolama fazı T10-L2 arasındaki torakolomber sempatik sistem tarafından, işeme fazı S2-4 arasındaki parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir (56).

Aynı embriyojenik kökenden (endoderm) kaynaklanan, aynı anatomik bölgede yer alan (pelvis) ve aynı innervasyona sahip olan (sakral pelvik pleksus) genitoüriner ve gastrointestinal sistem, aynı yaş dönemlerinde olgunlaşmalarını tamamlarlar (57). Bireysel ve kültürel değişkenlikler gözlenebilmekle birlikte, sırasıyla gündüz barsak kontrolü, gece barsak kontrolü, gündüz işeme kontrolü ve gece işeme kontrolü gerçekleşir. Tuvalet eğitiminin tamamlanma oranları iki yaşında %25, 2.5 yaşında %85 ve üç yaşında %98 olarak bildirilmektedir (29).

Çocuklarda İnkontinans

İnkontinans, kontrol edilemeyen idrar kaçırmalarıdır (58). Sürekli ya da aralıklı olabilir. Sürekli inkontinans, gün içinde sürekli idrar sızıntısı anlamına gelir. Aralıklı inkontinans ayrı ayrı zamanlarda büyük veya küçük miktarlarda idrar sızıntısıdır, gündüz, gece ya da hem gündüz hem gece olabilir. Tablo 2.2’de çocukluk çağında inkontinans nedenleri görülmektedir.

Tablo 2.2. Çocukluk Çağında İnkontinans Nedenleri (59)

Aşırı aktif mesane
Azalmış işeme sıklığı
Detrüsor-sfinkter dissinerjisi
Hinman sendromu
Vajinal işeme
Gülme inkontinansı
Sistit
Mesane çıkış darlığı (posterior üretral valv)
Ektopik üreter ve fistül
Sfinkter anomalisi (epispadias, ekstrofi, ürogenital sinüs anomalisi)
Nörojenik
Taşma inkontinansı
Travmatik
İyatrojenik
Davranışsal
Kombine

İşeme disfonksiyonu sıkışma, damlatma, idrar kaçıрма, zayıf akım, kararsız akım, İYE gibi alt idrar yoluna ait bulgularla kendini gösterir. Yakınmalar depolama ve işeme fazına ilişkin olmak üzere ikiye ayrılmıştır (58).

Depolama fazı yakınmaları; azalmış veya artmış işeme sıklığı, idrar kaçıрма, acil işeme ve gece idrar yapmadır. İşeme fazı yakınmaları; işemeyi başlatmada güçlük ya da işemeyi başlatmadan önce bekleme durumu, ıkınma, zayıf idrar akımı ve kesik kesik

işemedir. Diğer yakınmalar ise mesanenin tam olarak boşalmama hissi, işeme sonrası damlatma, alt üriner sistem ağrısı, inkontinansı engellemeye yönelik kontrol manevraları ile işemeyi erteleme veya sıkışma hissini baskılama amacıyla yapılan hareketlerdir (58, 60, 61, 62).

Diürnal İnkontinans

Gün içinde uygun olmayan yer ya da zamanda ortaya çıkan istemsiz idrar kaçırmalarıdır. Çocukların %92'si beş yaşında, %96'sı yedi yaşında kuru kalabilmektedir. Gün içinde idrar kaçırmının en sık nedeni aşırı aktif mesanedir (53). Diürnal inkontinans, nörojenik ve nörojenik olmayan nedenlere bağlı gelişebilir (56). Spina bifida, sakral malformasyon, beyin felci, spinal kord tümörleri, imperfore anüs ve spinal kord travmaları diürnal inkontinansa neden olan nörojenik nedenlerdir (63). Nörojenik olmayan nedenler arasında detrüsor aşırı aktivitesi, Hinman sendromu, gülme inkontinansı, kızlarda ektopek ureter, kloakal malformasyonlar, mesane boynu yetersizliği, posterior üretral valv, vajinal işeme ve labial yapışıklık sayılabilir. Fizik muayenede nevus, lipom, dermal sinüs, kıl, gamze açısından sırt ve gluteal bölge; labial yapışıklık, ektopek ureter, meatal stenoz ve cinsel istismar bulguları açısından genital bölge ve perine mutlaka değerlendirilmelidir (63).

Tanısal tetkiklere idrar analizi ve kültürü ile başlanır. Böbrek işlev testleri ve elektrolitler kronik böbrek yetmezliği, diyabet insipis ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Üriner sistem US; üriner anomali, işeme sonrası rezidü, mesane duvar kalınlığı hakkında bilgi verir. Vertebraların değerlendirilmesi için lumbosakral grafi çekilmelidir. Ürodinamik testler, nörojenik bir defekten şüphelenildiğinde; kalıcı işeme bozukluğu olan, tedaviye yanıt vermeyen, profilaktik antibiyotik tedavisine karşın yineleyen İYE geçiren hastalarda gerekli olabilir. İşeme bozukluğu olan hastaların tanısında, tedavisinde ve izleminde Akbal ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve hasta aileleri tarafından doldurulan İşeme Bozukluğu Semptom Skoru'nun doğru, objektif ve bilimsel veriler sağladığı gösterilmiştir (64).

Üriner İnkontinansta Tedavi

Tedavi yaklaşımı işeme bozukluğunun tipi ve çocuğun semptomlarıyla yakından ilişkilidir (65). İlk seçilecek yöntem farmakolojik olmayan yöntem olmalıdır. Bu durumda

tedavi seçenekleri; davranış değiştirme, işeme ve defekasyon günlüğü, işeme önerileri, diyet, pelvik taban egzersizleri, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) olarak sayılabilir (63).

Farmakolojik tedavide detrüsor aktivitesinin inhibisyonu için antikolinerjikler; örneğin oksibutinin klorid (0.2-0.6 mg/kg/gün, iki dozda) verilir. Oksibutinin klorid; detrüsorün parasempatik innervasyonunu inhibe eder, düz kas üzerine direkt antispazmodik etki ile mesane kontraksiyonlarını inhibe eder, lokal anestezi etkisi vardır (63). Çizgili kas direncini azaltmak için alfa adrenerjik bloker olan doksazosin 0.5-2 mg/gün dozunda kullanılabilir.

Diyet tedavisi ile düzelmeyen kabızlık olgularında laksatifler, barsak düzenleyiciler verilebilir. Yineleyen İYE öyküsü veren hastalarda koruyucu antibiyotik verilir. Tüm tedavi modalitelerine rağmen boşaltma disfonksiyonunun yeterli oranda düzeltilemediği olgularda (özellikle Hinman sendromu gibi) TAK tedavisine gerek olabilir (66). Nörolojik defisiti olan çocuklarda ise sıklıkla cerrahi müdahale gerekmektedir (67).

Enürezis Nokturna

Enürezis nokturna (EN) beş yaşından büyük çocukların diyabet mellit, kronik böbrek yetmezliği, sistit ve üriner sistem anomalileri gibi tıbbi bir hastalığa bağlı olmadan; uyku sırasında, yineleyen nitelikte, istem dışı idrar kaçırmaları ve bu davranışın üç ay süreyle en az haftada iki kez ortaya çıkmasıdır (68).

Birincil EN doğuştan itibaren yaşamı boyunca idrar tutma özelliğini kazanamadığı için hiç kuru kalamamış, ikincil EN ise en az altı ay boyunca idrar tutma yeteneği kazandıktan sonra kuru kalmış enüretik olguları tanımlamaktadır. Sadece geceleri altını ıslatanlar monosemptomatik EN; gece altını ıslatmanın yanısıra, gündüz de aşırı aktif mesane bulguları olan olgular ise polisemptomatik EN ya da monosemptomatik olmayan EN olarak tanımlanmaktadır. Bu tanıma göre enürezisli çocukların yaklaşık %80'inden fazlasının monosemptomatik olduğu bilinmektedir (69).

Yaklaşık dört yaşından itibaren çocukların %85'inin erişkin işeme şeklini kazanabildiği bildirilmektedir (70, 71). Yenidoğan döneminden yaklaşık 12 yaşına kadar mesane kapasitesinde her yıl belirgin olarak artış olmakta ve üç yaşına kadar istemli olarak çalışan periüretral sfinkter kontrolü oluşmaktadır. Buna ek olarak spinal refleks üzerinde kontrol mekanizması gelişmekte ve dört yaşına gelindiğinde gece ve gündüz idrar tutma yeteneği genellikle kazanılmaktadır (72). 5-15 yaş arasında her yıl %15 oranında azalma

ile birlikte idrar kaçırma oranlarında düşüş olmakta ve 15 yaş civarında çocukların %1'ine yakınında idrar kaçırma sorunu sürmektedir (68).

Etiyolojisinde gelişimsel gecikme kusurları, uyku ile ilişkili faktörler, antidiüretik hormon salınımındaki anormallikler ve noktürnal idrar oluşumu, genetik sebepler, kronik böbrek yetmezliği, davranışsal, nörolojik ve psikolojik nedenler ile ürodinamik ve daha nadir olarak da organik nedenlerin (işeme disfonksiyonu, İYE, üretral tıkanıklık, ektopik üreter, obstrüktif uyku apnesi, diyabet mellit ve insipit, hipertiroidizm) olabileceği bildirilmektedir (72, 73). Her iki ebeveynde enürezis öyküsü olması durumunda çocukta idrar kaçırma insidansı %77 iken, ebeveynin birinde bu öykünün olması durumunda %44 ve her iki ebeveynde de enürezis öyküsü olmadığında ise bu oran %15 olarak bildirilmektedir (74). Enürezisle ilgili bu kalıtsal yatkınlığa erkeklerde kızlardan daha fazla rastlandığı belirtilmiştir (75). İkiz çalışmalarında enürezis bozukluğunun, monozigot erkeklerde dizigotik erkeklerden (%70'e karşı %31) ya da kızlardan (%65'e karşı %44) daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (76). Kalıtım ile ilişkili olmak üzere otozomal dominant aktarım olduğu ileri sürülmüştür. Bundan başka yapılan moleküler genetik çalışmalarda enürezisle ilişkili 8, 12, 13 ve 22. kromozomlar üzerindeki genler sorumlu tutulmaktadır (77).

Enürezisli olguları değerlendirmede ilk aşama, hastanın yakınmalarını iyi anlayıp, enürezis ve inkontinans tanımlamalarını iyi yapmak, eşlik eden bulguları saptayarak, altta yatan organik bir neden olup olmadığını ortaya koymaktır (78). Öykü ve fizik muayene ile belirgin bir bulgu ortaya konamazsa, tetkik açısından sadece idrar analizi ve idrar kültürü yeterlidir (59). Eğer olası bir sorun tanımlanırsa, ek tetkiklere gereksinim vardır (79). Kendiliğinden iyileşme olasılığının yüksekliliği ve plasebo tedavisi ile başarının %65'lere ulaşması, EN tedavisinin değerlendirilmesinde güçlükler oluşturmaktadır (80). Beş yaşından önce tedavi etmek erken kabul edilmektedir. Bu yaştan itibaren tedavi zamanını ailenin ve çocuğun beklentilerine, tedavi olma isteğine göre belirlemek en doğrusudur (78). Saptanabilen bir neden var ise nedene yönelik tedavi, belirlenebilen herhangi bir neden yok ise davranışsal yaklaşımlar ve/veya farmakolojik ajanlar önerilmektedir. Davranışsal yaklaşımlar ve ilaç tedavisinin kombine edilmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilebilmektedir (81). Davranışçı tedavi kayıt tutma ve ödüllendirme, sıvı kısıtlaması ve gece uyandırma, mesane egzersizi ve alarm cihazları gibi yöntemlerin tek tek veya birkaçının bir arada kullanılmasına dayanır (82). Alarm tedavisi EN tedavisinde en etkili yöntemdir (83). Uyanma güçlüğü çeken hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir. Çocuğun ve

ailenin bu konuda yöreklendirilmesi gereklidir. En az 12 haftalık tedavi sonrası ortalama kür şansı %70'dir (84).

Desmopresin asetat, antidiüretik hormonun sentetik bir analogudur. Böbrek distal tübüllerinden su reabsorbsiyonunu artırarak idrar çıkışını azaltır. Nazal veya oral yoldan alınabilir. Tedaviye günlük 0.02 µg nazal sprey veya 0.2 µg tablet ile başlanır; 0.04 µg spreye veya 0.6 µg tablete kadar doz artırılabilir. Minimum etkili dozda 12-24 hafta tedaviye devam edilir. Üç aylık tedavi sonrası doz azaltılarak idame tedaviye geçilebilir veya aralıklı tedavi ile ilaç, minimum dozda gün aşırı uygulanabilir (78). Kür şansı %25-50'dir ve ilacın kesilmesiyle tekrarlama %90 civarındadır (85, 86).

İmipramin bir trisiklik antidepresandır. Doğrudan antikolinergik etki ile mesane kasılmasını ve uykunun son 1/3'lük bölümünde uyku derinliğini azaltmaktadır (87). İmipraminde tedaviye başlama dozu 8-12 yaş arası çocuklarda genellikle 25 mg/gün'dür (maksimum 50 mg). Oniki yaşından büyük çocuklar 75 mg/gün dozu tolere edebilirler (78); ancak başarı sağlanan en düşük doz kullanılmalıdır (85). İmipramin, enürezis sıklığını ilk haftada %85 oranında azaltır. Yaklaşık %30 oranında ise enürezis ilk haftada sonlanır (88).

Oksibutin klorid; antikolinergik özelliği olan bir ajandır. Gece üretilen idrar miktarında artış olmadığı halde mesane kapasitesinde azalma saptanan monosemptomatik EN olgularında etkili olabilir (89). Oksibutin, mesane düz kasının gevşemesine yol açarak, kapasitenin artmasına yardımcı olur. Etkinliği %10-50 arasında değişmektedir (90).

2.1.7. Klinik Bulgular

İdrar yolu enfeksiyonunda klinik bulgular çocuğun yaşına, üriner sistemde etkilenen bölgelere ve inflamasyonun şiddetine göre değişmektedir. Yenidoğan döneminde şikayetler belirsizdir. Tartı alımında yavaşlama, ısı dengesinde düzensizlik (hipotermi ya da hipertermi), beslenme güçlüğü, huzursuzluk, kusma, batında distansiyon, sarılık ilk başvuru şikayeti olabilmektedir. Bu dönemde sepsis sıklıkla tabloya eşlik etmektedir. Kan ve idrar kültürlerinden elde edilen mikroorganizmalar %30 oranında benzerlik göstermektedir. Bir yaşın altındaki hastalar ateş, huzursuzluk, hasta görünüm, beslenmenin reddedilmesi, kusma ve ishal şikayetleri ile gelirler (2, 3).

İki yaşından küçük çocuklarda ateş, kusma, iştahsızlık, büyüme geriliği en çok görülen semptomlardır (46). 2-5 yaş arası çocuklarda karın ağrısı ve ateş sıktır. Beş

yaşından sonra dizüri, acil işeme hissi, sık idrara çıkma gibi alt üriner sistem bulguları ve kostovertebral açı hassasiyeti belirgindir (91). Gece idrar kontrolünü daha önce kazanmış olan çocukta altını ıslatma özellikle okul çağındaki kızlarda önemli bir bulgudur. Makroskopik hematüri, tüm yaş gruplarında görülebilen bir yakındır. HT nadiren klinik tabloya eşlik eder (7). Hematüri semptomatik İYE'lerde sıklıkla görülmekte; akut sistitlerin %20-25'inde makroskopik de olabilmektedir (92).

Fizik muayene bulguları özgün değildir. Karın muayenesi kitle ve hassasiyet açısından dikkatli yapılmalıdır. Rektal muayenede kitle saptanması ya da sfinkter tonusunda azalma nörojenik mesaneye işaret edebilir. Her hastada nörojenik mesaneye eşlik edebilecek sakral gamze, lipomlar, lokal kıllanma artışı gibi bulgular açısından sakral bölge muayenesi yapılmalıdır. Kızlarda perine muayenesinde labial füzyon, ektopik üretral açılma, üretral akıntı görülebilir. Tüm erkeklerde, fimozis yönünden prepisyum, epididimit ya da epididimorşit yönünden skrotum muayenesi yapılmalıdır (7).

2.1.8. Tanı

İdrarda nitrit, lökosit esteraz pozitifliği ve idrar mikroskopisi İYE tanısını koymaya yardımcı olan tetkiklerdir. Gram negatif bakteriler nitratı nitrite indirgerler. Pozitif nitrit testi idrarda önemli sayıda bakteri varlığını düşündürür. Bakterilerin nitratı nitrite çevirmeleri için dört saat gerektiğinden, idrar yollarında yeterli süre beklemeyen idrardan yapılan testler yanlış negatif sonuç verebilir. İdrarda lökosit esteraz pozitifliği, enfeksiyona veya diğer inflamatuvar süreçlere bağlı idrarda nötrofil varlığını gösterir. Lökosit esteraz aktive lökositler tarafından üretilmektedir ve idrardaki lökosit sayısına göre varlığı değişmektedir. Sensitiviteleri idrar mikroskopisinden de düşüktür ve bakteri sayısının $<10^5$ /ml olması durumunda daha da azalabilmektedir (46, 93). İdrar tetkiki bileşenlerinin İYE tanısını saptamada duyarlılık ve özgünlükleri Tablo 2.3'de görülmektedir (46).

İdrar yolu enfeksiyonu tanısını desteklemede ve tedaviye erken başlanmasında idrar mikroskopisi çok yardımcıdır. İdrar sedimentinde mikroskobun x40'luk büyütmesinde her sahada beş veya daha fazla lökosit saptanması piyüri olarak değerlendirilmektedir (93). İYE dışında vajinal akıntı, kimyasal irritasyon, ateş, viral enfeksiyon, apandisit, glomerülonefrit ve böbrek tüberkülozu steril piyüri yapabilir. Sediment incelemesinde lökosit silendiri görülmesi piyelonefrit lehinedir. İdrar örneğinde lökosit görülmemesi İYE tanısını dışlamaz (46).

Tablo 2.3. İdrar Tetkiki Bileşenlerinin Duyarlılık ve Özgüllükleri

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
<i>LE</i>	83 (67-94)	78 (64-92)
<i>Nitrit</i>	53 (15-82)	98 (90-100)
<i>LE veya nitrit pozitifliği</i>	93 (90-100)	72 (58-91)
<i>Piyüri</i>	73 (32-100)	81 (45-98)
<i>Bakteriüri</i>	81 (16-99)	83 (11-100)
<i>LE veya nitrit veya mikroskopi pozitifliği</i>	99 (99-100)	70 (60-92)

LE: Lökosit esteraz

İdrar yolu enfeksiyonu düşünülen bir çocukta uygun laboratuvar yöntemleri ile tanıyı kesinleştirmek gereklidir. Tanıda altın standart uygun alınmış idrarda kültür pozitifliğidir. Tam idrar tetkiki bulguları destekleyici niteliktedir. Yanlış negatif tanı; tedavisiz bırakılmış hastada (özellikle iki yaş altında) ciddi komplikasyon riski doğurur, renal skar riskini artırır. Aksine yanlış pozitif tanı ise gereksiz antibiyotik kullanımının yanısıra gereksiz invaziv ve pahalı tetkiklere yol açar. İYE olan bebeklerde ve herhangi bir yaşta obstrüktif üropati varsa kan kültürü de almak gerekir.

İdrar örneği, hem idrar tetkiki için hem de idrar kültürü için oda ısısında bir saatten fazla beklememelidir. İdrar kültürü için alınan idrar örneği hemen besiyerine ekilmelidir; çünkü oda ısısında 60 dakikadan fazla bekleyen idrarda minör kontaminasyonlar çoğalıp İYE tanısı düşündürebilir. Eğer kültür için beklenecekse idrarı buzdolabı gibi soğuk bir ortamda bekletmek gerekir (24). Çocuklardan kontamine olmayan örneklerin elde edilmesi zordur, Tablo 2.4'de idrar kültürü alınma yöntemi ve koloni sayısına göre İYE tanı ölçütleri görülmektedir.

Torba yöntemi, birçok pediatri ünitesinde İYE taramasında sıklıkla kullanılır. Perine cildi dezenfekte edildikten sonra steril idrar torbası yapıştırılır ve çocuk işediği zaman idrar elde edilir. Bu yöntemin en önemli olumlu yanı invaziv olmamasıdır. Olumsuz yanı ise özellikle kızlarda ve sünnet olmamış erkeklerde idrarın dışarıdan mikroorganizmalarla bulaşının olmasıdır. Yapılan çalışmalarda bu risk %36.8 olarak saptanmıştır. Bu yöntemle alınmış idrar kültürünün doğrulanması gerektiğinden, tanı ve tedavide gecikmeye neden olabilir (94).

Tablo 2.4. İdrar Kültürü Alınma Yöntemi ve Koloni Sayısına Göre İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanı Ölçütleri (46)

<i>Alınma Yöntemi</i>	Koloni Sayısı (cfu/ml)	Enfeksiyon Olasılığı (%)
<i>Suprapubik aspirasyon</i>	Gram negatif basiller, herhangi bir sayıda Gram pozitif koklar, birkaç binden çok	>%99
<i>Transüretal kateterizasyon</i>	>10 ⁵ 10 ⁴ -10 ⁵ 10 ³ -10 ⁴ <10 ³	Şüpheleniliyorsa %95 Olası enfeksiyon Kuşkulu, tekrar Enfeksiyon yok
<i>Orta akım idrarı Erkeklerde Kızlarda</i>	>10 ⁴ 3 örnekte ≥10 ⁵ 2 örnekte ≥10 ⁵ 1 örnekte ≥10 ⁵ 5x10 ⁴ -10 ⁵ 10 ⁴ -5x10 ⁴ <10 ⁴	Olası enfeksiyon %95 %90 %80 Semptomatik; kuşkulu, tekrar Asemptomatik; enfeksiyon yok Enfeksiyon yok
<i>Torba</i>	1 örnekte ≥10 ⁵ 5x10 ⁴ -10 ⁵ 10 ⁴ -5x10 ⁵ 10 ⁴ -5x10 ⁴ <10 ⁴	%70 Kuşkulu, tekrar Semptomatik; kuşkulu, tekrar Asemptomatik; enfeksiyon yok Enfeksiyon yok

Tuvalet eğitimi olan çocuklarda orta akım idrarı, kültür için genellikle yeterli olmakla birlikte; orta akım idrarında >10⁵ koloni tek bir patojen ürerse İYE düşünülür.

Örnek alınmadan önce periüretal bölgenin temizlenmesinin gerekliliği tartışmalıdır. Ancak sünnetsiz çocuklarda prepisyum geriye çekilerek temizlendikten sonra örnek alınmalıdır (24).

Transüretal kateterizasyon İYE tanısının dışlanması için önemli bir yöntemdir. İnvaziv olması ve periüretal mikroorganizmaların steril üriner sisteme girme olasılığı olumsuz yanıdır. İnfantlarda üretra yoluyla kateterizasyon ile enfeksiyon riski kesin olarak saptanamamıştır (46). Kızlarda ve sünnetsiz erkeklerde bulaş riski vardır. Bu aşamada etkin cilt temizliği, uygun kateter kullanılması ve lumbrikasyon önem kazanmaktadır (24).

Suprapubik aspirasyon ise İYE'nin kesin tanısı için en değerli yöntemdir. Bu yöntem ile elde edilen örnekten alınan kültürde; Gram negatif basillerden herhangi bir sayıda, Gram pozitif koklardan birkaç bin veya daha fazla ürerse >%99 enfeksiyon lehine değerlendirilir. Teknik bir yöntem olması nedeniyle başarı şansı %23-99'dur. Amerikan Pediatri Akademisi (APA), 2 yaşından küçük çocuklarda İYE'nin kesin tanısı için suprapubik aspirasyon ya da transüretal mesane kateterizasyonunu önermektedir (46).

Hem klinik hem de idrar tetkiki sonucuyla tam karar verilememiş çocuklarda hemogram, eritrosit çökme hızı ve C-reaktif protein enfeksiyonun varlığı açısından yardımcı olabilir. Akut renal enfeksiyonlarda lökositoz, nötrofili, yükselmiş sedimantasyon ve C-reaktif protein mevcuttur. Neonatal ve infantil dönemde, piyelonefritte ve obstrüktif üropatisi olan tüm çocuklarda sepsis olasılığı akılda tutulmalıdır (46, 92).

2.1.9. Görüntüleme Yöntemleri

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda görüntüleme yöntemlerinin hedefi enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran anatomik bozuklukları ve ilerleyici böbrek hasarı açısından risk altındaki hastaları saptamaktır (46).

Üriner US, invaziv olmaması, iyonize radyasyon içermemesi, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle İYE geçiren çocuklarda en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Böbrek büyüklükleri, ekojeniteleri, parankim kalınlıkları ve konturları, üreteral dilatasyon ve duplikasyon, üriner sistem taşları, işeme sonrası kalan idrar miktarı, mesane duvar kalınlıkları ve trabekülasyon hakkında fikir verir. APA 2 ay-2 yaş arasında İYE geçiren hastalara US yapılmasını önermektedir (46). US'nin olumsuz yanları; böbrek fonksiyonları konusunda fikir vermemesi, uygulayan kişiye bağımlı olması ve sonuçların geriye dönük olarak yeniden değerlendirilememesidir. US VÜR'ü saptamada yeterince

duyarlı değildir ve fazla ağırlıklı ve şişman çocuklarda görüntü kalitesi zayıftır (4). Ayrıca US'nin normal olması VÜR'ü dışlamaz (46). Reflüsü olan çocukların sadece %40'ında US'de anormallik saptanır (24).

İşeme sistoüretrografisi, İYE geçiren çocuklarda en sık yapılan görüntüleme yöntemlerinden biridir ve alt üriner sistemin anatomisi hakkında detaylı bilgiler sağlar. VÜR tanısında İSÜG altın standart yöntemdir (95, 96). Ayrıca mesane boynu ve üretranın anatomisi değerlendirilerek anomalilerin görüntülenmesi sağlanır (43). Tetkik öncesinde direkt grafiler alınarak, vertebral segmentasyon anomalileri ve anorektal malformasyonlar değerlendirilebilir. İşlem sırasında mesanenin bir kez doldurulup işeme sağlanması yeterli olsa da, VÜR kuşkusu kuvvetli ise mesanenin birkaç kez doldurulup işeme sağlanması duyarlılığı artırır. Beş yaşından küçük İYE olan tüm çocuklarda, ateşli İYE geçiren tüm çocuklarda, iki ya da daha fazla İYE geçiren okul çağındaki kız çocuklarında ve İYE geçiren tüm erkek çocuklarında İSÜG çekilmelidir. En sık bulgu hastaların yaklaşık %40'ında saptanan VÜR'dür. İSÜG'nin zamanı tartışmalıdır. Bazı merkezlerde mesanedeki enflamasyonun düzelmesi için iki-altı hafta kadar beklenmektedir. Bununla birlikte çocuk hastaneden taburcu olmadan yapılması önerilmektedir (24).

Radyonüklid sistoüretrografi VÜR tanısı için kullanılan İSÜG'ye alternatif bir yöntemdir. Direkt ve indirekt olarak iki yöntemle yapılabilir. İSÜG ile karşılaştırıldığında reflüyü saptama duyarlılığı değişkendir (97, 98). Direkt radyonüklid sistoüretrografi mesane kateterizasyonu gerektirir ve radyonüklid madde kateter yoluyla verilir. İndirekt radyonüklid sistoüretrografi ancak tuvalet eğitimi almış çocuklarda çekilebilir, radyonüklid madde intravenöz yolla verilir. Radyasyon dozu İSÜG'ye göre 50-100 kat daha azdır (98, 99). Bazı reflülerin sadece mesanenin dolun fazında saptanması ve indirekt yöntemde mesanenin dolun fazının görüntülenememesi nedeniyle VÜR'lerin bir kısmı indirekt yöntemle atlanabilir. Direkt yöntemde dolun ve boşaltma fazında sürekli görüntü alındığı için İSÜG ile atlanma ihtimali olan intermittan atakları yakalama şansı daha yüksektir (97, 99). Direkt yöntemin en önemli olumsuz yanı alt genitoüriner anatomiyi detaylı görüntüleyememesi dolayısıyla postüretal valvi gösterememesidir. Bu nedenle anatomik bilginin gerekli olmadığı sadece reflü tanısının dışlanması gereken olgu veya kız çocuklarda, daha önce reflü tanısı almış çocukların izleminde kullanılması önerilir (97, 99).

Teknesyum ^{99m} dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi akut piyelonefrit tanısı için duyarlılığı (%87) ve özgüllüğü (%100) en yüksek tetkiktir (100). DMSA damar içine verildikten sonra proksimal kıvrımlı tüpler tarafından tutulur ve statik görüntüler elde

edilir. Böbreklerin lokalizasyonu, büyüklüğü, pozisyonu ve parankimal zedelenme araştırılır. Böbreklerin verilen radyoaktivitenin yüzde kaçını alabildiği ve her bir böbreğin total fonksiyona katkısı hesaplanabilir. Renal kortikal sintigrafi multikistik displastik böbrek veya ultrasonografik olarak tespit edilemeyen ektopik böbrekler gibi doğuştan böbrek anomalilerinin değerlendirilmesinde de önem taşımaktadır (101). Akut piyelonefritin erken dönemlerinde (ilk 5-7 gün) akut inflamasyon bölgelerinde azalmış aktivite tutulumu görülür. DMSA sintigrafisi ile saptanan akut parankimal zedelenme çoğu zaman geçicidir ve 6-10 ayda geriler (102). Kalıcı hasar oluşmuşsa en erken altı ay sonra çekilen DMSA'da tespit edilebilir. DMSA sintigrafisi böbrekteki skarı gösteren en duyarlı tetkiktir (103).

Teknesyum 99m dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA) glomeruler filtrasyonla atılan radyonüklid ajandır. Renal tübüller tarafından geri emilmez. DTPA böbrek tarafından hızla tutulup hızla atıldığından renal pelvise ve üretere geçişi ölçülebilir. Sadece glomeruler filtrasyonla atıldığından, dolaylı şekilde glomeruler filtrasyon hızının ölçülmesi de mümkün olur. Bu yöntemle parankim içi lezyonlar çok iyi görülmezler (101).

Teknesyum 99m merkapto asetil triglisin (MAG3); son olarak geliştirilmiş tübüler bir ajandır. Teknesyum 99m MAG3 sintigrafisi, diüretikli veya diüretiksiz olarak böbrek işlev bozukluğunun doğru olarak saptanmasında son zamanlarda iyi standardize edilmiş bir yöntemdir. Obstrüktif idrar yollarında böbrek işlevinin değerlendirilmesi için dinamik böbrek sintigrafisi intravenöz diüretik uygulaması ile birlikte kullanılır. Radyoaktif maddenin böbrekten yeterli miktarda atılmadığı durumlarda obstrüktif olup olmadığını saptamak amacı ile 0. ya da 20. dakikada 1 mg/kg dozunda furosemid damar yolundan verilir ve 20 dakika süre ile izlenir. Diüretik kullanımında genellikle 10 dakika gibi kısa bir sürede mesane boşalır. Darlığın söz konusu olduğu durumlarda diüretiğe yanıt izlenmez. (104, 105).

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans ürografi fokal bakteriyel nefrit, komplike piyelonefrit gibi intrarenal ve perirenal enfeksiyonları değerlendirmede ve US'de tam olarak tanımlanamamış anormalliklerde genellikle cerrahi tedavi planlanan hasta grubunda anatomik detay elde etmede faydalıdır (101). Üriner taşları saptamada, spinal anormallikleri göstermede ve kabızlığı değerlendirmede karın grafileri kullanılabilir ancak radyasyon verilmesi nedeniyle İYE'de rutin olarak çekilmesi önerilmez (4).

2.1.10. Tedavi

Yapılan çalışmalar akut pyelonefritin tedavisinde üç günden fazla gecikilmesinin parankim zedelenmesini arttırdığını göstermektedir. Bu nedenle sebebi açıklanamayan ateşi olan küçük çocuklarda idrar analizi ve idrar kültürü mutlaka istenmeli ve İYE saptanır saptanmaz antimikrobiyal tedaviye başlanmalıdır (106).

İdrar yolu enfeksiyonu tedavisi çocuğun yaşına ve hastalığın şiddetine göre değişiklik gösterir. İYE geçiren üç ay altı infantların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi, daha büyük yaştaki çocuklar için ise enfeksiyonun komplike olup olmadığına göre karar verilmesi gereklidir (41, 106). Uygun antibiyotik tedavisi ile idrar genellikle 24 saat sonra steril hale gelir (1). Eğer semptomlar hafifse veya tanı şüpheli ise tedavi kültür sonuçları çıkana kadar ertelenebilir. Örneğin orta akım idrarında 10^4 - 10^5 koloni Gram negatif bakteri ürerse tedavi başlanmadan önce kateterizasyon ile ikinci bir kültür alınabilir (24).

Toksik görünümü olmayan, sıvı ve ilaçları ayaktan alabileceği düşünülen ve günlük olarak takip edilebilecek komplike olmayan İYE geçiren sağlıklı küçük çocuklar, ayaktan poliklinikte izlenerek oral antibiyotikle tedavi edilebilir (107) (Tablo 2.5.).

Amoksisilin, Trimetoprim Sulfametoksazol (TMP-SMX), nitrofurantoin ve sefalosporinler (örneğin sefiksim) ilk sırada verilebilecek ilaçlardır (7). Altta yatan idrar yolu hastalığı olmayan infant ve küçük çocuklarda İYE'lerin çoğundan sorumlu olan üropatojen *E. coli*' dir. Geçtiğimiz 20 yıl içinde *E. coli* ile gelişen İYE'lerde ampisilin, amoksisilin- klavulanat, TMP-SMX tedavisine direnç artmıştır (108, 109). İYE tedavisi için ilaç seçerken antibiyotik dirençlerinin de gözden geçirilmesi gerekir. Genel durumu iyi olmayan, immün yetmezliği olan hastalar ve iki aydan küçük infantların akut piyelonefrit veya komplike İYE geçirdiği varsayılmalıdır. Bu hastalar hastanede izlenmeli, idrar kültürü alındıktan hemen sonra parenteral geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi ve rehidrasyon sağlanmalıdır. Verilebilecek parenteral ilaçlar Tablo 2.6'de görülmektedir (7).

Antibiyotik seçiminde ampisilin veya sefalosporin (sefazolin gibi) ile aminoglikozit (gentamisin gibi) kombinasyonu üropatojenlerin çoğunu kapsamaktadır (7). Ancak üropatojenlerin değişen dirençleri ve nefrotoksisite riski nedeniyle alternatif olarak tek başına 3. kuşak sefalosporinler (seftriakson, seftazidim gibi) başlangıç tedavisinde kullanılmaktadır (110).

Tablo 2.5. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonunda Kullanılan Oral Antimikrobiyal İlaçlar ve Dozları (7)

İlaç	Günlük doz (mg/kg/gün)	Doz aralığı
Penisilin		
<i>Ampisilin</i>	50-100	6 ssat
<i>Amoksisilin</i>	20-40	8 saat
<i>Amoksisilin- klavulanat</i>	20-40	8 saat
Sülfonamid		
<i>TMP-SMX*</i>	8	6 saat
Sefalosporin		
<i>Sefaleksim</i>	25-50	6 saat
<i>Sefaklor</i>	20	8 saat
<i>Sefiksim</i>	8	12-24 ssat
<i>Sefadroksil*</i>	30	12-24 saat
Florokinolon		
<i>Siprofloksasin*</i>	20-40	12 ssat
<i>Nalidiksik asit</i>	55	6 saat
Diğer		
<i>Nitrofurantoin</i>	5-7	6 saat

TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol, *Böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlanması gerekir.

Akut piyelonefritten şüphelenildiğinde tedavinin erken başlanması çok önemlidir. Çünkü tedavideki gecikme enfeksiyonun ciddiyeti ve böbrek hasarının artması ile ilişkilidir. Hasta klinik olarak stabil ve ateşsiz olana kadar parenteral tedaviye genellikle 48-72 saat devam edilir. Sonrasında idrar kültüründeki antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına göre tedavi oral vermeye başlanabilir (7). 2 ay-2 yaş arasındaki çocuklarda APA, tedavinin 7-14 güne tamamlanmasını önerir (46). Daha büyük çocuklar için optimal tedavi süresi hala tartışmalıdır. Sistit olan çocuklarda beş günlük tedavi yeterlidir (111).

Pyelonefrit tanısı alan hastalar hızlı ve yoğun şekilde, parenteral yolla tedavi edilmelidirler. Tedavide gecikme böbrek hasarı riskini artırır. Yenidoğanlar, iki yaş altındaki bebekler, toksik görümlü çocuklar, bilinen idrar yolları anormalliği, kronik böbrek yetmezliği, tedaviye uyum sorunu olan hastalar yatırılarak tedavi edilmelidir (112).

Uygun tedavi ile idrar genellikle 24 saat içinde steril hale gelir. 24-48 saat sonra alınan idrar kültüründe üremenin devam etmesi bakteri direncini veya altta yatan doğuştan bir anomaliyi düşündürür. Tablo 2.6'da parenteral tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları görülmektedir. Hasta stabil olup ve ateşi düşene kadar parenteral tedaviye devam edilir, sonrasında ağızdan ilaca geçilebilir. Yenidoğanlar tedavinin tamamını damar yolundan almalıdır. Genel durumu iyi olan hastalar ayaktan parenteral tedavi ile takip edilebilirler. Günde tek doz uygulanan seftriakson veya gentamisin bu hastalarda etkin, güvenilir ve ucuz bir tedavi olarak önerilmektedir. Tedavi süresi 10-14 gündür (7).

Tablo 2.6. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonunda Kullanılan Parenteral Antimikrobiyal İlaçlar ve Dozları (7)

İlaç	Günlük doz (mg/kg/gün)	Doz aralığı
<i>Aminoglikozitler</i>		
<i>Gentamisin*</i>	7.5	8 saat
<i>Tobramisin*</i>	7.5	8 saat
<i>Penisilin</i>		
<i>Ampisilin</i>	50-100	6 saat
<i>Tikarsilin</i>	50-200	4-8 saat
<i>Sefalosporin</i>		
<i>Sefazolin*</i>	20-50	6-8 saat
<i>Sefotaksim*</i>	50-180	4-6 saat
<i>Seftriakson</i>	50-75	12-24 saat
<i>Seftazidim*</i>	90-150	8-12 saat
<i>Sefepim</i>	100	12 saat
<i>Florokinolon</i>		
<i>Siprofloksasin*</i>	18-30	8 saat

*: Böbrek yetmezliği durumunda doz azaltılmalıdır.

Florokinolonların oral ve intravenöz formları Gram pozitif ve negatif patojenlere bağlı gelişen İYE tedavisinde çok etkilidir (113). Florokinolonlar yetişkinlerde gelişen İYE tedavisinde yaygın olarak kullanılsa da, hayvan modellerinde ilaçla ilişkili kıkırdak toksisitesi yaptığı gösterildiğinden bu ilaçların çocuklarda kullanımına endişeyle

yaklaşmıştır (114). Bununla birlikte mevcut bilimsel veriler ışığında çocuklarda artropati gelişimi açısından benzer bir ilişki gösterilememiştir (115, 116). Siprofloksasin gibi florokinolonların İYE tedavisinde kullanılması düşünülebilir (7).

Fungal İYE, sağlıklı çocuklarda nadir görülse de, hastanede yatan hastalarda insidans artar (7). Bunların büyük kısmı *Candida* türleriyle oluşur. Ardından *Aspergillus*, *Cryptococcus* ve *Coccidioides* türleri gelir (117).

Fungal enfeksiyonlar kateterize, diyabetik, immunsupresif ve uzun süreli sistemik antibiyotik tedavisi alan riskli hastalarda daha sıklıkla oluşabilmektedir. Tekrarlanan idrar örneklerinde 10^5 koloniden fazla sayıda mantar saptanan hastalarda anlamlı kabul edilir ve tedavi önerilir. Hazırlayıcı faktör ortadan kaldırılmalı, ayrıca sistit tedavisinde intravezikal amferisin B ile irrigasyonun etkin olduğu bildirilmiştir. Sistemik enfeksiyonlarda 10-14 gün süre ile amfoterisin B ya da flukonazolun parenteral kullanımı önerilmektedir (1, 7).

Çocukta eşlik eden üriner sistem anomalisi yoksa, görüntüleme çalışmalarıyla bir patoloji saptanmamışsa asemptomatik bakteriürisi olan çocukların tedavi edilmeleri şart değildir. Bu çocuklar hekim tarafından periyodik olarak izlenmelidir. Yapılan çalışmalarda asemptomatik bakteriürinin renal hasar ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (7).

2.1.11. Profilaksi

Renal zedelenme ve skar sadece enfeksiyon döneminde meydana geldiğinden, antimikrobiyal tedavinin amacı idrarın steril kalmasını sağlamaktır (118). İdeal profilaktik ilaç, idrarda tedavi edici düzeye ulaşırken aynı zamanda düşük fekal konsantrasyonda olmalıdır. Bu sayede fekal florada dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkması önlenir (7). İlk enfeksiyon tedavi edildikten sonra; yenidoğanlar ya da süt çocuklarında, anatomik anomali olup olmadığı yönünde araştırmalar tamamlanana kadar profilaksi verilmelidir (119). Profilaksi immün supresyonu, VÜR hikayesi veya parsiyel obstrüksiyonu olanlarda başlanmalı ve İYE'ye sebep olan altta yatan predispozan durum açığa çıkana kadar devam edilmelidir (120). Normal üriner fonksiyonu ve anatomisi olan tekrarlayan İYE olan çocuklarda profilaktik antibiyotik tedavisi düşünülmelidir (121). Altı ayda iki kez ya da 12 ayda üç kez İYE geçiren çocuklarda, plasebo grubuna göre profilaksi ile tekrarlamının azaldığı görülmüştür (122, 123). Profilaksi amacıyla nitrofurantoin, TMP-SMX, sefalosporinler ve florokinolonlar gibi çeşitli antibiyotikler kullanılsa da, herhangi birinin

diğerlerinden üstün olduğu gösterilememiştir (124). Profilaksidede kullanılan antibiyotikler tablo 2.7’de görölmektedir (7).

Tablo 2.7. İYE Profilaksidede Kullanılan Antibiyotikler ve Dozları (7)

<i>İlaç</i>	Günlük doz (mg/kg/gün)	Yaş sınırlaması
<i>Amoksisilin*</i>	10-15	Yenidoğan
<i>TMP-SMX*</i>	1-2	>2 ay
<i>Nitrofurantoin</i>	1-2	>1 ay
<i>Sefaleksın</i>	2-3	Yok

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

*: Böbrek yetmezliği durumunda doz azaltılması gerekir.

2.1.12. Komplikasyonlar ve Prognoz

Akut piyelonefrit geçiren çocukların %15-52’sinde, sonrasında renal skar gelişir (125, 126). İYE’ye ikincil renal skar gelişmesinden sorumlu mekanizmalar hala net değildir (127). Yineleyen İYE ile birlikte VÜR ya da obstrüktif idrar yolu anomalileri, *E. coli* dışındaki bakterilerin neden olduğu İYE’ler, yenidoğan ve infant döneminde İYE geçirme ve tedavide gecikme skar oluşumu için risk faktörleridir (7).

İdrar yolu enfeksiyonu geçirdikten sonra erişkin dönemde HT riski %7-17 arasında değişir (128, 129). Renin anjiotensin sistemi ve atriyal natriüretik peptidin mekanizmada yer aldığı düşünülmesiyle birlikte patogenezi hala belli değildir (7). Tek yanlı böbrek hasarı olan çocukların diğer böbreklerinde kompensatuvar hipertrofi vardır ve glomerüler filtrasyon hızı normal sınırlar içinde kalır. Çift yanlı böbrek hasarı olan çocuklarda glomerüler filtrasyon hızı çoğu kez azalır ve progresif olarak bozulma riski vardır (1). Ülkemizde de yeterli bir epidemiyolojik çalışma bulunmamakla birlikte hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğinin en önemli sebebinin, VÜR zemininde gelişen kronik piyelonefritler (reflü nefropatisi) olduğu bilinmektedir (5).

2.2. İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar

2.2.1. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar

Beta laktam antibiyotiklerin β -laktam halkasının amid bağınyı parçalayarak antibiyotikleri etkisiz hale getiren enzimlere β -laktamaz adı verilir. Bakteriler tarafından ya kromozomlar veya plazmidler ya da transpozon adı verilen transfer edilebilir genetik elemanlar aracılığı ile sentez edilirler. β -laktamaz enzimi ilk kez 1929 yılında Fleming tarafından tespit edilmiştir (130).

İlk β -laktamaz 1940 yılında bir *E. coli* suşunda tanımlanmıştır (131). Gram negatif bakterilerde β -laktam antibiyotiklere karşı direnç sağlayan en önemli mekanizma β -laktamaz üretimidir. Bazı Gram negatif bakteriler, yapısal ve indüklenabilir kromozomal β -laktamaz üretirken, diğer taraftan plazmid aracılı β -laktamazlar geçtiğimiz 50 yıl içinde Gram negatif bakteriler arasında yaygınlaşmıştır (132). Gram negatif bakterilerde plazmid aracılı ilk β -laktamaz olan TEM-1, 1960'lı yılların başında tanımlanmıştır (133). TEM-1 β -laktamaz hızla tüm dünyaya ve çeşitli bakteri türlerine yayılmıştır (134).

Pitton tarafından 1980'lerin başlarında *Klebsiella*'larda plazmid kaynaklı bir β -laktamaz tanımlanmış ve adına SHV-1 denmiştir. Almanya'da 1983 yılında *K. pneumoniae* suşlarında, daha sonra diğer *Enterobacter*'lerde üçüncü kuşak sefalosporinleri de parçalayan plazmid kaynaklı bir β -laktamaz bulunmuştur. Bu yeni β -laktamaz *Klebsiella* türlerinde sık olarak bulunan SHV-1 β -laktamazından mutasyonla oluşan SHV-2 enzimi olarak adlandırılmıştır (130).

Başta oksiiimino-sefalosporinler olmak üzere çok sayıda geniş spektrumlu β -laktam antibiyotiğe direnç gelişmesine neden olan bu enzimler, GSBL olarak adlandırıldılar (134).

2.2.2. Genel Özellikleri ve Tipleri

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar, aktif bölgelerinde serin bulunan, oksiiimino-sefalosporinleri (sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi) benzilpenisiline eşit ya da %10'dan daha fazla oranda hidrolize edebilen ve genellikle β -laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan β -laktamaz enzimleridir (134). β -laktam antibiyotiklerden karbapenemler ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan gibi) GSBL'lere

dayanıklıdır. GSBL'ler özellikle *K. Pneumoniae* ve *E. coli* başta olmak üzere *Enterobacteriaceae* ailesinin çeşitli üyelerinde bulunur.

Beta laktamazlar çoğunlukla iki genel şema altında gruplandırılır; Amber tarafından yapılmış olan, aminoasit dizilerine dayanan moleküler sınıflama ve substrat-inhibitör profilleri, molekül ağırlıkları ile izoelektrik noktalarına göre gruplayan Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırmasıdır. Amber sınıflamasında β -laktamazlar dört gruba ayrılır; A, C, D grupları serin β -laktamazlardır ve B grubu metallo- β -laktamazdır. A grubu enzimlerin çoğu penisilinazlardır. B grubu enzimler karbapenemler dahil birçok β -laktama karşı etkilidir. C grubu enzimler öncelikle sefalosporinidazlardan oluşur. D grubu enzimler oksasilinazlardır (135, 136).

Yapısal özellikleri açısından GSBL'ler dokuz farklı grup içinde sınıflandırılmaktadır. Bu gruplar TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES/IBC, TLA, BES ve OXA'dır. GSBL'lerin büyük kısmı aktif bölgesinde bir serin molekülü içerir ve Ambler'in moleküler sınıflamasına göre A sınıfında yer alır. OXA grubu enzimler ise D grubunda yer almaktadır. Beta- laktamazların biyokimyasal özelliklerinin ön planda tutulduğu Bush-Jakoby-Medeiros sınıflamasına göre ise GSBL'ler 2be, 2e ve 2d alt grubunda yer almaktadır (137).

2.2.3. Prevalansı

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazların fenotipleri ülkeler, şehirler ve hatta hastaneler arasında dahi farklılık gösterebilmektedir (130). Plazmidlerle direnç genleri birçok farklı türe hızla aktarılabileceği için plazmid kaynaklı β -laktamazlar en büyük tehdidi oluşturmaktadır (138). GSBL üreten bakteri ilk olarak 1983 yılında Almanya'dan, 1985 yılında hastane kaynaklı bir salgında Fransa'dan bildirilmiştir. Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri'nden ve tüm dünyadan GSBL üreten suşlarla oluşan infeksiyonlar ve salgınlar bildirilmiştir (139).

Avrupa ülkelerinde GSBL oranları açısından farklılıklar görülmektedir. Hollanda gibi kuzey ülkelerinde GSBL prevalansı %1.5 civarında iken; Polonya, Rusya ve ülkemizde bu oran %39-47 civarındadır (140). GSBL üreten mikroorganizmalar ülkemizde ilk defa 1992 yılında bildirilmiş olup, Türkiye Avrupa ülkeleri içinde en yüksek GSBL prevalansına sahip ilk üç ülke arasında yer almaktadır (141, 142).

2.2.4. Tanı Yöntemleri

Tüm dünyada ve ülkemizde GSBL pozitif patojenlerin antibiyotik duyarlılık testleri için birliktelik sağlamak amacıyla Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (*Clinical Laboratory Standards Institute*, CLSI) önerileri temel alınmaktadır (143). Mikrobiyoloji laboratuvarlarında GSBL'ler fenotipik ve genotipik testlerle tanımlanır. Fenotipik testler klinik tanı laboratuvarlarında rutin olarak kullanılırken; genotipik testler esas olarak araştırma laboratuvarlarında kullanılır. Fenotipik testler, tarama ve doğrulama testerinden oluşur (134).

Disk difüzyon veya dilüsyon yöntemleriyle sefotaksim, seftriakson, seftazidim, astreonam veya sefpodoksime karşı duyarlılığın azaldığının saptanması halinde doğrulama testleri uygulanmalıdır. Doğrulama testleri klavulanik asit ve indikatör sefalosporin ve/veya monobaktam arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır. Doğrulama amacıyla kullanılan en sık yöntemler çift disk sinerji testi, E-test, klavulanik asit içeren kombinasyon testleri ve minimum inhibitör konsantrasyon değerinin saptandığı mikrodilüsyon yöntemleridir. Örneğin kombine disk yönteminde Mueller-Hinton Agar plaklarına klavulanik asit içeren ve içermeyen sefotaksim ve seftazidim diskleri yerleştirilir. Bir gece inkübasyondan sonra klavulanik asit içeren ve içermeyen disklerin etrafındaki inhibisyon zonları ölçülerek karşılaştırılır. Kombinasyon diskleri etrafındaki zon, klavulanik asit içermeyen disk etrafındaki zona kıyasla ≥ 5 mm daha genişse izolat GSBL üretimi açısından pozitif kabul edilir. Mikrodilüsyon yönteminde ise klavulanik asit varlığında minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinde sekiz kat azalma GSBL göstergesi olarak kabul edilir (144, 145).

GSBL'lerin saptanmasında kullanılan genotipik testler belirli genlerin polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılması yöntemine dayanır. TEM ve SHV grubu β -laktamazlarda, köken aldıkları enzimden ayıran özgün nokta mutasyonunu saptamak için sekanslama ya da "*restriction fragment length polymorphism*" gibi ek moleküler tekniklere ihtiyaç vardır. Genotipik testlerin olumlu yanı özellikle epidemiyolojik çalışmalar için bakteriler içindeki özgün GSBL enzim tipini belirler, düşük düzeyde direnci bile saptayabilir ve ayrıca mikrobiyolojik örneklerden kültüre gerek kalmadan test yapılabilir olmasıdır (134).

2.2.5. Belirlenen Risk Faktörleri

Günümüzde GSBL pozitif bakteriler hastanelerin ciddi bir problemi olmakla birlikte, özellikle İYE olmak üzere toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da rol oynamaları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (134).

Yapılan vaka kontrol çalışmalarında birçok etmenin GSBL pozitif bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda rolü olduğu gösterilmiştir. Toplum kaynaklı enfeksiyonlarda ileri yaş, öncesinde hastanede yatma, yineleyen İYE, üriner sisteme yönelik yapılan girişimler, polikliniklerde ayaktan izlem, diyabet, önceden aminopenisilin, sefalosporin ya da florokinolon kullanımı önemli risk etmenleridir. Bu bakterilerin, toplumda sağlıklı insanlarda dışkıda taşıyıcılık yüzdeleri önemli oranda yüksek bulunmuştur (134, 146, 147).

Çocuklarda, GSBL pozitif patojenlerle enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörleri erişkinlere benzer şekilde saptanmıştır. Hastaneye yatırılma, öncesinde oksimino-sefalosporin kullanma, kız cinsiyet, yoğun bakım ünitesinde izlenme, cerrahi müdahale, mekanik ventilasyon uygulanması, nazogastrik tüp ve santral venöz kateter takılması ve enfeksiyondan 30 gün öncesine kadar steroid kullanımı sayılabilir (148, 149, 150). Bazı üçüncü kuşak sefalosporinlerin (örneğin seftazidim), GSBL üreten mikroorganizmaların artmasına, bunlarla gelişen yeni enfeksiyonların ortaya çıkmasına ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olduğu düşünülmektedir (151).

Toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda da GSBL'ler saptanmıştır; ancak sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (6, 152). Bu çalışmaların birinde erişkin hastalarda toplumdan kazanılmış İYE'ler incelenmiş ve sonucunda 60 yaşın üstünde ve erkek olmanın, diyabet hastalığının, *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonunun, son üç ayda hastaneye yatmış olmanın ve son üç ayda antibiyotik (özellikle 3. kuşak sefalosporin, kinolon ve penisilin) tedavisi almış olmanın; toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonlarında GSBL üreten bakterilerin varlığı için risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (6).

2.2.6. Klinik Önemi

Yapılan çalışmalarda; in vitro olarak duyarlı saptanan sefalosporinler ile tedavi edilseler bile, GSBL pozitif mikroorganizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonu olan

hastaların, klinik sonuçlarının kötü ve mortalite hızının %42-100 arasında olduğu belirlenmiştir (153).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten bakteri enfeksiyonlarının önlenmesinde izolasyon, çevresel bulaşın önlenmesi ve antibiyotik kullanım ilkelerinde değişiklik gibi enfeksiyon kontrol önlemleri alınabilir. Pek çok çalışmada hastane içinde geniş spektrumlu sefalosporin kullanımının kısıtlanmasının, GSBL üreten bakteri enfeksiyonlarında azalmaya ve salgınların kontrol altına alınmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (154). Ancak GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu İYE'ler için alınacak önlemler ve tedavi protokolleri ya da bunların gerekliliği net değildir (145).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten suşlar doğal olarak penisilinlere, sefalosporinlere (sefamisin dışında), monobaktam ve aztreonama dirençlidirler. Bu antibiyotik dirençlerini taşıyan plazmidler, eş zamanlı olarak TMP-SMX, kinolonlar ve aminoglikozitlere karşı direnç taşımaktadırlar. Birçok çalışmada çoklu ilaç direnci olan *E. coli* ve *K. Pneumoniae* suşları tespit edilmiştir (155). GSBL üreten mikroorganizmalar bu ajanlara in vitro hassas gözükülebilir ancak in vivo dirençli kabul edilmektedirler. Bu mikroorganizmalar ile gelişen enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Karbapenemler, GSBL üreten bakterilere karşı kullanılacak en etkili antibiyotik olma özelliklerini hala sürdürmektedir (156).

Ülkemizde GSBL üretiminin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek düzeylere ulaştığı gösterilmiştir. Ülkemiz için endişe verici bu durum nedeniyle rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında bile duyarlılık testleri ile eşzamanlı GSBL taramaları artık kaçınılmaz olmuştur (157).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada 01.01.2006 ile 31.12.2008 tarihleri arasındaki üç yıllık süreçte Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı poliklinik ve servislerde, ayaktan ve yatarak tedavi edilen, GSBL pozitif ve negatif *E. coli* ile İYE gelişen hastalar değerlendirildi. Yoğun bakım ünitesinde yatan ve ağır sepsisli hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya 1 ay-16 yaş arasında *E. coli* ile İYE geçiren hastalar alındı.

Çalışmada GSBL pozitif *E. coli* ile İYE gelişen olgular 1. grup, GSBL negatif *E. coli* ile İYE gelişen olgular ise 2. grup (kontrol grubu) olarak adlandırıldı.

İdrar kültürlerinde; orta akım ya da torba ile alınanlarda 100000 cfu/ml, idrar sondası ile alınanlarda 10000 cfu/ml ve üzerinde üremenin olduğu olgular çalışmaya alındı.

Hastalara ait demografik özellikler, klinik ve laboratuvar verileri her hastanın dosyasından geriye dönük olarak öğrenildi.

Olguların değerlendirilen özellikleri aşağıda sıralanmıştır:

- Yaş ve cinsiyet
- Semptomlar
- Fizik muayene bulguları
- İYE geçirme öyküsü
- Altta yatan hastalıklar
- Son üç ayda kullanılan antibiyotikler
- Son üç ayda geçirilen enfeksiyonlar
- Son üç ayda hastaneye yatış öyküsü ve nedeni
- Kullanmış oldukları profilaktik antibiyotikler
- Geçirilen ürolojik girişimler
- Akut faz reaktanlarının düzeyleri
- Antibiyotik direnci

- Radyolojik bulgular (Üriner sistem US, İSÜG)
- Radyonüklid incelemeler (DMSA/ DTPA/ MAG3 böbrek sintigrafisi)
- Tedavide verilen antibiyotikler
- Tedavi süresi
- Kontrol idrar kültürleri

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitif *E. coli* ile İYE gelişen ve GSBL negatif *E. coli* ile İYE gelişen hastaların, ad ve soyadlarının baş harfleri ile dosya numaralarını içeren tablolar Ek Tablo 1 ve 2’de sunuldu.

3.1. Bakterilerin İdentifikasyonları ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Bakterilerin identifikasyonları konvansiyonel yöntemlere ilaveten Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile yapıldı. Suşların antibiyotik duyarlılık testleri de Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile yapıldı ve CLSI kriterlerine göre yorumlandı. GSBL üretimi Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile saptandı ve kombine disk yöntemi kullanılarak doğrulandı. Kombine disk yönteminde seftazidim (30 µg), seftazidim/klavulanik asit (30/10 µg), sefotaksim (30 µg) ve sefotaksim/klavulanik asit (30/10 µg) diskleri kullanıldı. Klavulanik asit içeren disklerin etrafında açılan zon çapları içermeyenlere göre > 5mm fazla ise GSBL pozitif olarak değerlendirildi. *K.pneumoniae* ATCC 700603 suşu pozitif kontrol, *E.coli* ATCC 25922 suşu negatif kontrol olarak kullanıldı (158).

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel olarak demografik özellikler ortalama \pm SD (standart deviasyon), sayısal veriler Student-T testi, sıralanmış veriler χ^2 testi ve Fisher’in kesin χ^2 testi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme sonucunda p değeri 0.05’in altında olduğunda, bulgu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2006 - Aralık 2008 tarihleri arasında; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na ait poliklinik ve servislerde ayaktan ve yatarak izlenen, GSBL pozitif ve negatif *E. coli* ile İYE gelişen hastalar değerlendirildi. Bu hastaların 19'u erkek (%24), 60'ı kız (%76) olup, yaşları bir ay ile 16 yıl arasında idi. Yaşları ay olarak 1 ile 184 ay arasında değişiyordu (Ortalama±SD: 71.8±49.9 ay).

Çalışmaya alınan 79 hastanın izleminde yineleyen İYE'leri olduğundan üç yıllık süre içinde toplam 98 İYE tespit edildi. Bu 98 enfeksiyonun 44'ünde GSBL pozitif *E. coli*, 54'ünde ise GSBL negatif *E. coli* saptandı. Bulgular değerlendirilirken enfeksiyon sayısı esas alındı.

Çalışmada GSBL pozitif *E. coli* ile İYE gelişen olgular (1. grup) ile GSBL negatif *E. coli* ile İYE gelişen olgular (2. grup, kontrol grubu) karşılaştırıldı. Toplam 98 enfeksiyonun 44'ü 1. grup ve 54'ü ise 2. gruptaydı.

Çalışmaya alınan olguların gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.1'de gösterildi.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitif ve negatif *E. coli* ile gelişen 98 enfeksiyonun 20'si erkek (%20), 78'i kız (%80) hastada görüldü; yaşlara göre değerlendirildiğinde %17'si 1-12 ay, %23'ü 13-60 ay arasında, %59'u 61 ay ve üstündeydi. 1. grupta 44 olgunun %27'si erkek, %73'ü kızdı. Bunların %59'u 1-12 ay, %25'i 13-60 ay arasında, %59'u da 61 ay ve üstündeydi. 2. gruptaki 54 olgunun ise %15'i erkek, %85'i kızdı. Bunların yaşları değerlendirildiğinde %19'u 1-12 ay, %22'si 13-60 ay arasında, %59'u da 61 ay ve üstündeydi.

Tablo 4.1. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile Gelişen İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Demografik Özellikleri

<i>Yaş ve cinsiyet</i>	GSBL (+) (1. Grup) n (%)	GSBL (-) (2. Grup) n (%)	P
Yaş			
<i>1-12 ay</i>	7 (16)	10 (19)	>0.05
<i>13-60 ay</i>	11 (25)	12 (22)	>0.05
<i>61 ay ve üstü</i>	26 (59)	32 (59)	>0.05
Cinsiyet			
<i>Erkek</i>	12 (27)	8 (15)	<0.05
<i>Kız</i>	32 (73)	46 (85)	<0.05
<i>Toplam*</i>	44 (100)	54 (100)	

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, *: Toplam enfeksiyon sayısı.

Her iki grup arasında yaşlara göre dağılıma baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaş gruplarına göre dağılım oranları her iki grupta benzerdi. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise, birinci grupta erkekler (%15'e karşı %27), 2. grupta ise kızlar (%73'e karşı %85) daha fazlaydı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Geçirilen enfeksiyonların ilk ya da yineleyen İYE olması yönünden değerlendirilmesi Tablo 4.2'de verildi.

Birinci grupta ilk kez İYE geçiren 6 (%14) olgu, yineleyen İYE geçiren 38 (%86) olgu olduğu; 2. grupta ise ilk kez İYE geçiren 15 (%28), yineleyen İYE geçiren 39 (%72) olgu olduğu görüldü. İlk kez İYE geçiren olgular 2. grupta (%14'e karşı %28) daha fazlaydı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). İki grup arasında yineleyen İYE açısından ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.2. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olgularda Enfeksiyonun Özelliği

<i>İYE</i>	1. Grup	2. Grup	P
	(n=44)	(n=54)	
	n (%)	n (%)	
<i>İlk İYE</i>	6 (14)	15 (28)	<0.05
<i>Yineleyen İYE</i>	38 (86)	39 (72)	>0.05
<i>Toplam</i>	44 (100)	54 (100)	

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

Çalışmaya alınan olguların gruplara göre, semptomlar ve fizik muayene bulguları yönünden karşılaştırılması Tablo 4.3’de gösterildi.

Ateş (%34’e karşı %70) ve abdominal-yan ağrı (%41’e karşı %18) semptomlarının 2. grupta daha fazla olduğu gözlemlendi. Sünnet olmayan erkek olguların (%50’ye karşı %92) ise 1. grupta daha fazla olduğu görüldü. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Çalışmadaki 1. ve 2. grup olgularda, diğer semptomlar ve fizik muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.3. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olgularda Semptomlar ve Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

<i>Semptomlar ve FM bulguları</i>	1. Grup (n=44) n (%)	2. Grup (n=54) n (%)	P
<i>Ateş</i>	15 (34)	34 (70)	<0.05
<i>Kusma</i>	10 (23)	15 (28)	>0.05
<i>İştahsızlık</i>	6 (14)	12 (22)	>0.05
<i>Kilo alamama</i>	4 (9)	3 (6)	>0.05
<i>Huzursuzluk</i>	6 (14)	7 (13)	>0.05
<i>Enürezis*</i>	26 (96)	26 (78)	>0.05
<i>Dizüri*</i>	8 (27)	14 (38)	>0.05
<i>Pollaküri</i>	10 (46)	20 (69)	>0.05
<i>Hematüri**</i>	7 (16)	12 (22)	>0.05
<i>Abdominal-yan ağrı*</i>	8(18)	22 (41)	<0.05
<i>Kabızlık</i>	9 (20)	12 (22)	>0.05
<i>Oksiyür</i>	1 (2)	3 (6)	>0.05
<i>Vajinal akıntı***</i>	2 (3)	0 (0)	-
<i>GÜS muayene bulgusu</i>	6 (14)	4 (7)	>0.05
<i>Sünnet olmayan****</i>	11 (92)	4 (50)	<0.05

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, FM: Fizik muayene, GÜS: Genitüriner sistem

*: Yaşı uygun hastalar içinde yüzde hesaplandı, **: Mikroskopik ya da makroskopik hematüri, ***: Kız hastalar içinde yüzde hesaplandı, ****: Erkek hastalar içinde yüzde hesaplandı.

Çalışmadaki 1. ve 2. grup olguların altta yatan hastalıklara göre dağılımı Tablo 4.4'de verildi.

Çalışmadaki 1. grup olguların %98'inin, 2. gruptaki olguların %85'inin altta yatan bir hastalığı bulunmaktaydı ($p>0.05$). Özellikle HN/ HÜN (1. grupta %47, 2. grupta %13) ve nörojenik mesane (1. grupta %40, 2. grupta %20) bulunanlarda GSBL pozitif *E. coli* ile gelişen İYE'nin daha fazla geçirildiği belirlendi. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). 1. ve 2. grup arasında altta yatan diğer hastalıklar açısından, istatistiksel olarak

anlamli bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İşeme disfonksiyonu (%48) ve yineleyen İYE (%35), 2. grupta daha sık görülen altta yatan hastalıklardı; ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4.4. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olgularda Altta Yatan Hastalıkların Dağılımı

<i>Altta yatan hastalık</i>	1. Grup	2. Grup	P
	(n=43)*	(n=46)*	
	n (%)	n (%)	
<i>Vezikoüreteral reflü</i>	11 (26)	13 (28)	>0.05
<i>HN/ HÜN</i>	20 (47)	6 (13)	<0.05
<i>ÜP/ ÜV darlık</i>	0 (0)	1 (2)	-
<i>Çift toplayıcı sistem</i>	0 (0)	2 (4)	-
<i>Atrofik böbrek</i>	1 (2)	0 (0)	-
<i>Hipoplazik böbrek</i>	1 (2)	4 (9)	>0.05
<i>Agenetik böbrek</i>	2 (5)	1 (2)	>0.05
<i>Çift yanlı küçük böbrek</i>	0 (0)	1 (2)	-
<i>Atmalı böbrek</i>	0 (0)	1 (2)	-
<i>Ektopik üreter</i>	2 (5)	0 (0)	-
<i>Çift üretra</i>	1 (2)	0 (0)	-
<i>Ürogenital sinüs</i>	1 (2)	0 (0)	-
<i>Nörojenik mesane</i>	17 (40)	9 (20)	<0.05
<i>İşeme disfonksiyonu</i>	16 (37)	22 (48)	>0.05
<i>Yineleyen İYE</i>	8 (19)	16 (35)	>0.05
<i>Nefrolitiazis/ kalsinozis</i>	1 (2)	3 (7)	>0.05
<i>Kronik böbrek yetmezliği</i>	3 (7)	1 (2)	>0.05
<i>Sepsis</i>	1 (2)	0 (0)	-
<i>Çoklu doğuştan anomaliler</i>	16 (37)	7 (15)	>0.05
<i>Sistemik hastalık</i>	3 (7)	1 (2)	-

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, HN: Hidronefroz, HÜN: hidroüreteronefroz, ÜP: Üreteropelvik, ÜV: Üreterovezikal

*: İstatistiksel değerlendirme, altta yatan hastalığı olanlar üzerinden yapıldı.

Çalışmaya alınan olguların son üç ayda kullandıkları antimikrobiyal ilaçlara göre dağılımı Tablo 4.5'te gösterildi.

Tablo 4.5. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olguların Son Üç Ayda Kullandıkları Antimikrobiyal İlaçların Dağılımı

<i>Son 3 ayda kullanılan antimikrobiyal ilaç</i>	1. Grup (n=30)* n (%)	2. Grup (n=11)* n (%)	P
<i>Sefalosporin</i>	11 (37)	2 (18)	<0.05
<i>Penisilin ve grubu</i>	1 (3)	1 (9)	>0.05
<i>Aminoglkozid</i>	3 (10)	1 (9)	>0.05
<i>Karbapenem</i>	0 (0)	0 (0)	-
<i>Glikopeptid</i>	0 (0)	0 (0)	-
<i>TMP-SMX</i>	1 (3)	4 (37)	>0.05
<i>Nitrofurantoin</i>	3 (10)	0 (0)	-
<i>Kombine</i>	11 (37)	3 (27)	<0.05

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

*: İstatistiksel değerlendirme, son 3 ay içinde antibiyotik kullanmayanlar çıkarılarak yapıldı.

Son üç ayda antibiyotik kullananların, 1. grupta 2. gruptakilere göre daha fazla olduğu ve 1. grupta son üç ayda sefalosporin ile kombine antibiyotik kullanımının daha yaygın olduğu görüldü. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Çalışmadaki 1. ve 2. grup olguların son üç ayda geçirdikleri enfeksiyonlara göre dağılımı Tablo 4.6'da verildi.

Tablo 4.6. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olguların Son Üç Ayda Geçirdikleri Enfeksiyonlara Göre Dağılımı

<i>Son 3 ayda geçirilen enfeksiyon</i>	1. Grup (n=35)* n (%)	2. Grup (n=13)* n (%)	P
<i>İYE</i>	27 (77)	11 (85)	>0.05
<i>ÜSYE</i>	4 (11)	0 (0)	-
<i>ASYE</i>	1 (3)	0 (0)	-
<i>SSS enfeksiyonu</i>	1 (3)	0 (0)	-
<i>SSS enfeksiyonu, İYE</i>	1 (3)	0 (0)	-
<i>Sepsis, İYE</i>	1 (3)	0 (0)	-
<i>Gastroenterit</i>	0 (0)	2 (15)	-

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, SSS: Santral sinir sistemi

*: İstatistiksel uygulama, son üç ayda enfeksiyon geçirenler üzerinden yapıldı.

Son üç ayda geçirilen herhangi bir enfeksiyon öyküsü (1. grupta %80, 2. grupta %24), GSBL pozitif *E. coli* ile İYE gelişen olgularda daha fazla bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Her iki gruptaki hastaların son üç ayda en fazla İYE geçirdiği tespit edildi (1. grupta 27, 2. grupta 11 İYE). İkinci sıklıkta ÜSYE geçirenlerin; 1. grupta %11, gastroenterit geçirenlerin 2. grupta %15 olduğu görüldü. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Birinci grupta son üç ay içinde herhangi bir nedenle hastanede yatan 22 hasta (%50) varken, 2. grupta yalnızca 5 hasta (%9) vardı. Son üç ay içinde hastaneye yatma açısından gözlemlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). 1. grupta son üç ay içinde başlıca hastaneye yatırılma nedenlerinin daha çok üriner nedenlerle (11 hasta, %50) olduğu belirlendi. 2. grupta da benzer şekilde idi (yatan 5 hastanın 3'ünde, %60).

Tablo 4.7'de çalışma gruplarının kullandığı profilaktik antibiyotikler karşılaştırıldı.

Tablo 4.7. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olguların Kullandıkları Profilaktik Antibiyotiklere Göre Dağılımı

<i>Antibiyotikler</i>	1. Grup (n=17)* n (%)	2. Grup (n=14)* n (%)	P
<i>TMP-SMX</i>	16 (94)	7 (50)	<0.05
<i>Sefalosporin</i>	0 (0)	3 (21)	-
<i>Nitrofurantoin</i>	1 (6)	4 (29)	<0.05

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

*: İstatistiksel değerlendirme, profilaktik antibiyotik kullanan olgular üzerinden yapıldı.

Profilaktik antibiyotik alıp almadığına göre değerlendirildiğinde, 1. grupta 17 (%39), 2. grupta ise 14 (%26) hasta olduğu belirlendi. Profilaksi alan hastalar 1. grupta daha yüksek oranda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Aldıkları profilaktik antibiyotikler değerlendirildiğinde 1. grupta TMP-SMX kullanımının (17 hastanın 16'sında, %94) oldukça yüksek oranda olduğu belirlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Olguların profilaksi için kullandıkları antibiyotiklerin toplam kullanım süresi 1. grupta 1-100 ay (ortalama 14.8 ± 32.2 ay) arasında değişiyorken, 2. grupta ise bu süre 1-144 ay (ortalama 22.5 ± 28.6 ay) olup, bu açıdan gözlenen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). GSBL negatif İYE tanısı alan hastalarda daha uzun süre profilaktik antibiyotik kullanımı dikkati çekti. Profilaksi süresinin uzun olması GSBL pozitif İYE için bir risk oluşturmamakta idi.

Çalışmadaki olguların daha önceden ürolojik girişim geçirme öyküsü açısından gruplara göre dağılımı Tablo 4.8'de gösterildi.

Tablo 4.8. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olguların Geçirilmiş Ürolojik Girişim Açısından Dağılımı

Ürolojik Girişim	1. Grup	2. Grup	P
	(n=44)	(n=54)	
	n (%)	n (%)	
<i>Yok</i>	37 (84)	46 (85)	>0.05
<i>STING</i>	2 (5)	5 (9)	>0.05
<i>Açık cerrahi*</i>	1 (2)	3 (6)	>0.05
<i>Diğer**</i>	4 (9)	0 (0)	-
<i>Son üç ayda ürolojik girişim</i>	4 (9)	1 (2)	>0.05

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, STING: *Subtrigonal ingestion*

*: Açık ürolojik cerrahi girişim geçiren olgular, **: DJ kateterizasyon, nefrostomi, üretroplasti, fistül onarımı.

Birinci grupta olguların %84'ünde, 2. grupta ise olguların %85'inde ürolojik girişim öyküsü yoktu. 1. grupta olguların %5'inde, 2. grupta %9'unda enjeksiyon; 1. grupta olguların %2'sinde, 2. grupta %6'sında açık cerrahi girişim yapılmıştı. 1. grupta %9 oranında DJ kateterizasyon, nefrostomi, üretroplasti, fistül onarımı uygulanan diğer ürolojik girişimlerdi. 2. grupta ise bu tür işlemlerin hiç uygulanmadığı görüldü. Son üç ay içinde ürolojik girişim uygulananların 1. grupta %9, 2. grupta %2 olduğu belirlendi. Sonuç olarak 1. ve 2. grup olguların geçirilmiş ürolojik girişim açısından dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalar orta hat defekti yönünden değerlendirildiğinde, 1. grupta 11 hastada (%25) varken, 2. grupta 12 hastada (%22) olup, her iki grupta oranlar benzer bulundu ($p>0.05$). Hastalar ayrıca nörojenik mesaneye yönelik kateter uygulamasına göre değerlendirildi. Birinci grupta TAK uygulayan hasta sayısı 10 (%23) iken, 2. grupta bu sayı 9 (%17) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). TAK uygulamasının GSBL pozitif *E. coli* ile İYE geçirme riskini artırmadığı tespit edildi.

Çalışmadaki olgularda, gruplara göre akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi Tablo 4.9'da gösterildi.

Tablo 4.9. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olgularda Akut Faz Reaktanlarının Karşılaştırılması

<i>Tetkik</i>	1. Grup	2. Grup	P
	En düşük-En yüksek (Ortalama±SS)	En düşük-En yüksek (Ortalama±SS)	
<i>Beyaz küre (/mm³)</i>	5300-35500 (12757±6615)	7300-34700 (15186±5800)	>0.05
<i>Sedimentasyon (mm/sa)</i>	2-103 (30.8±21.9)	2-87 (25.5±21.1)	>0.05
<i>CRP (mg/dl)</i>	0.1-37.3 (8.1±10.3)	0.1-31.9 (7.7±7.7)	>0.05

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, SS: Standart sapma, CRP: C-reaktif protein

Birinci ve 2. grupta İYE sırasında, beyaz küre sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). 1. grupta sedimentasyon ortalama değeri 30.8 (± 21.9) mm/saat, CRP'nin ortalama değeri 8.1 (± 10.3) mg/dl; 2. grupta sedimentasyon ortalama değeri 25.5 (± 21.1) mm/saat, CRP'nin ortalama değeri 7.7 (± 7.7) mg/dl olarak saptandı. Akut faz reaktanları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmadaki olgularda, gruplara göre antimikrobiyal ilaçlara karşı belirlenen direnç oranları Tablo 4.10'da verildi.

Tablo 4.10. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olgularda Antimikrobiyal İlaçlara Karşı Belirlenen Direnç Oranlarının Karşılaştırılması

<i>Antimikrobiyal ilaç</i>	1. Grup (n=44) n (%)	2. Grup (n=54) n (%)	P
<i>Ampisilin</i>	44 (100)	28 (52)	<0.05
<i>Amoksisilin- klavulanat</i>	43 (98)	18 (33)	<0.05
<i>1. kuşak sefalosporin</i>	44 (100)	7 (13)	<0.05
<i>2. kuşak sefalosporin</i>	44 (100)	4 (7)	<0.05
<i>3. kuşak sefalosporin</i>	44 (100)	0 (0)	<0.05
<i>4. kuşak sefalosporin</i>	44 (100)	0 (0)	<0.05
<i>Aminoglikozit</i>	4 (9)	1 (2)	>0.05
<i>Kinolon</i>	27 (61)	4 (7)	<0.05
<i>TMP-SMX</i>	38 (86)	25 (46)	<0.05
<i>Karbapenem</i>	0 (0)	0 (0)	-
<i>Piperasilin- tazobaktam</i>	23 (52)	6 (11)	<0.05
<i>Fosfomisin</i>	32 (73)	43 (80)	>0.05
<i>Nirofurantoin</i>	0 (0)	2 (4)	-

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

Çalışma kapsamında İYE'ye neden olan GSBL pozitif *E. coli*'lerde ampisilin direnci %100, amoksisilin- klavulanat direnci %98, TMP-SMX direnci %86, kinolon direnci %61, piperasilin-tazobaktam direnci %52 olarak saptandı. GSBL pozitif *E. coli*'ler karbepenem grubuna %100 duyarlı bulundu. GSBL ürettiği saptanan tüm mikroorganizmalar duyarlılıkları dikkate alınmaksızın sefalosporinlere dirençli olarak tanımlandı (145).

GSBL negatif *E. coli*'lerde ise ampisilin direnci %52, amoksisilin- klavulanat direnci %33, TMP-SMX direnci %46, kinolon direnci %7, piperasilin-tazobaktam direnci %11 olarak saptandı. GSBL negatif *E. coli*'ler karbepenemlere %100 duyarlı bulundu. GSBL negatif *E. coli*'lerde 1. kuşak sefalosporinlere %13, 2. kuşak sefalosporinlere %7

direnç belirlendi; 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere ise direnç saptanmadı. Her iki grupta gözlemlenen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Aminoglikozit direnci her iki grupta oldukça düşük oranda bulundu (1. grupta %9, 2. grupta %2). Nitrofurantoine 1. grup %100 duyarlı iken, 2. grup %4 dirençli idi. GSBL pozitif *E. coli*'lerde fosfomisin direnci %73, GSBL negatif *E. coli*'lerde fosfomisin direnci %80 bulundu. Her iki grupta gözlemlenen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmadaki olgularda, gruplara göre US bulgularının dağılımı Tablo 4.11'de gösterildi.

Tablo 4.11. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olguların Ultrasonografi Bulgularının Karşılaştırılması

<i>Ultrasonografi bulguları</i>	1. Grup	2. Grup	P
	(n=41)*	(n=53)*	
	n (%)	n (%)	
<i>Patolojik bulgusu olanlar</i>	39 (95)	23 (43)	<0.05
<i>Böbrek, toplayıcı sistem ve mesane anomalisi</i>			
- <i>Böbrek şekil, sayı, boyut ve yerleşim anomalisi**</i>	4 (10)	9 (39)	<0.05
- <i>Toplayıcı sistem ve mesane anomalisi***</i>	28 (72)	11 (48)	<0.05
- <i>Karma****</i>	6 (15)	0 (0)	-
<i>Ürolitiazis</i>	1 (3)	3 (13)	-

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

*: İstatistiksel değerlendirme ultrasonografisi olan enfeksiyonlarda yapıldı, **: Ektopik, hipoplastik, atrofik, soliter, atnalı ve hafif-ağır hidronefroz/ hidroüreteronefroz ***: Çift toplayıcı sistem, ektopik üreter, mesane trabekülasyon artışı, mesane duvar kalınlığında artış, mesane divetikülü, ****: Renal şekil, sayı, boyut ve lokalizasyon anomalisi ile birlikte toplayıcı sistem ve mesane anomalisi olan olgular karma olarak gruplandırıldı.

Ultrasonografisi bulunanların içinde herhangi bir US bulgusu olanlar 1. grupta %95, 2. grupta ise %43 olarak bulundu. 1. grupta US'de toplayıcı sistem ve mesane anomalisi (%48'e karşı %72) daha fazla saptandı. Gözlemlenen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Böbrek şekil, sayı, boyut ve yerleşim anomalisi yönünden değerlendirildiğinde 2. grupta 1. gruba göre daha yüksek oranda (%10'a karşı %39) bu anomaliler gözlemlendi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Çalışmadaki 1. ve 2. grup olguların İSÜG bulgularına göre değerlendirilmesi Tablo 4.12'de gösterildi.

Tablo 4.12. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olguların İSÜG Bulgularının Karşılaştırılması

<i>İSÜG bulguları</i>	1. Grup	2. Grup	P
	(n=36)*	(n=46)*	
	n (%)	n (%)	
<i>Normal</i>	18 (50)	25 (54)	>0.05
<i>Evre I-III VÜR (tek/ çift yanlı)</i>	2 (6)	10 (22)	>0.05
<i>Evre IV-V VÜR (tek/ çift yanlı)</i>	2 (6)	1 (2)	>0.05
<i>Nörojenik mesane (VÜR+/-)</i>	12 (32)	8 (18)	>0.05
<i>Diğer**</i>	2 (6)	2 (4)	>0.05

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, İSÜG: İşeme sistöüretrografisi, VÜR: Vezikoureteral reflü

*: İstatistiksel değerlendirme İSÜG'si olanlar üzerinden yapıldı, **: Mesane duvar bozuklukları (trabekülasyon artışı, divertikül), çift toplayıcı sistem, geniş üretra.

İşeme sistöüretrografisi normal olanlar 1. grupta %50, 2. grupta %54 idi. Evre I-III VÜR (tek/ çift yanlı) 1. grupta %6, 2. grupta %22; evre VI-V VÜR (tek/ çift yanlı) 1. grupta %6, 2. grupta %2 olarak bulundu. 2. grup olgularda evre I-III VÜR (tek/ çift yanlı) daha fazla idi. Nörojenik mesane (VÜR+/-) bulguları 1. grupta %32 iken 2. grupta %18;

mesane ve toplayıcı sistemin diğer anomalileri ise 1. grupta %6, 2. grupta %4 idi. Gözlemlenen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmadaki olgularda, gruplara göre DMSA böbrek sintigrafisi bulgularının dağılımı Tablo 4.13'te gösterildi.

Tablo 4.13. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olgularda DMSA Böbrek Sintigrafisi Bulgularının Karşılaştırılması

Bulgular	1. Grup (n=34)* n (%)	2. Grup (n=45)* n (%)	P
-Normal	14 (41)	13 (29)	>0.05
-Hipoaktif alan/ parankim hasarı (tek/ çift yanlı)	14 (41)	23 (51)	>0.05
-Renal şekil, boyut ve lokalizasyon anomalisi	2 (6)	4 (9)	>0.05
-Karma**	4 (12)	5 (11)	>0.05

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, DMSA: Dimerkaptosüksinik asit
*: İstatistiksel değerlendirme DMSA böbrek sintigrafisi olanlar üzerinden yapıldı, **: Hipoaktif alan/ parankim hasarı (tek/ çift yanlı) ve renal şekil, boyut, lokalizasyon anomalisi birlikte olanlar.

Birinci grubun 34'ünün, 2. grubun 45'inin DMSA böbrek sintigrafisi bulunmaktaydı. 1. gruptaki olguların %41'inin, 2. gruptaki olguların ise %29'unun DMSA böbrek sintigrafisi normaldi ($p>0.05$). Hipoaktif alan/ parankim hasarı (tek/ çift yanlı) olan olgular 1. grupta %41, 2. grupta %51; renal şekil, boyut ve lokalizasyon anomalisi olanlar 1. grupta %6, 2. grupta %9 ve kombine bulgusu olanlar ise 1. grupta %12, 2. grupta ise %11 olarak saptandı. DMSA böbrek sintigrafisi yapılan olgulardaki saptanan renal skar oranı 1. grupta %35 (12 olguda), 2. grupta %47 (21 olguda) idi. Her iki grup arasındaki bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmadaki olgularda, gruplara göre DTPA/ MAG3 böbrek sintigrafisi bulgularının değerlendirilmesi Tablo 4.14'te gösterildi.

Tablo 4.14. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olgularda DTPA/ MAG3 Böbrek Sintigrafisi Bulgularının Karşılaştırılması

<i>Sintigrafi Bulguları</i>	1. Grup	2. Grup	P
	(n=13)*	(n=5)*	
	n (%)	n (%)	
<i>Nonobstrüktif dilatasyon (tek/ çift yanlı)</i>	6 (46)	2 (40)	>0.05
<i>Obstrüktif dilatasyon (tek/ çift yanlı)</i>	0 (0)	1 (20)	-
<i>Diğer**</i>	7 (54)	2 (40)	>0.05

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, DTPA: Dietilen triamin pentaasetik asit, MAG3: Merkaptto asetil triglisin

*: İstatistiksel değerlendirme DTPA/ MAG3 böbrek sintigrafisi olanlar üzerinden yapıldı, **: Renal şekil, boyut, lokalizasyon anomalileri, kanlanma bozuklukları ve karma bulgular.

Birinci gruptaki olguların %30'unun, 2. gruptaki hastaların ise %9'unun DTPA/ MAG3 böbrek sintigrafisi bulunmaktaydı. Tek/ çift yanlı nonobstrüktif dilatasyon olan olgular 1. grupta %46, 2. grupta %40; obstrüktif dilatasyon olan ise yalnızca 2. grupta 1 olgu (%20) saptandı. Renal anomaliler, kanlanma bozuklukları ve kombine bulgular olanlar ise 1. grupta %54, 2. grupta %40 olarak saptandı. Her iki grup arasındaki bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Çalışmadaki 1. ve 2. grup olgularda, tedavide kullanılan antibiyotiklerin dağılımı Tablo 4.15'te gösterildi.

Tablo 4.15. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olgularda Tedavide Kullanılan Antibiyotiklerin Dağılımı

<i>Antibiyotikler</i>	1. Grup	2. Grup	P
	(n=44)	(n=54)	
	n (%)	n (%)	
<i>Sefalosporin</i>	5 (11)	47 (87)	<0.05
<i>Aminoglikozit</i>	16 (36)	2 (4)	<0.05
<i>Karbepenem</i>	3 (7)	0 (0)	-
<i>3. kuşak sefalosporin+ aminoglikozit</i>	2 (5)	1 (2)	>0.05
<i>Karbepenem+ aminoglikozit</i>	3 (7)	0 (0)	-
<i>TMP-SMX</i>	2 (5)	0 (0)	-
<i>Nitrofurantoin</i>	11 (25)	4 (7)	<0.05
<i>TMP-SMX+ nitrofurantoin</i>	1 (2)	0 (0)	-
<i>Aminoglikozit+ nitrofurantoin</i>	1 (2)	0 (0)	-

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

Sefalosporinlerin 2. grupta (%11'e karşı %87), aminoglikozit (%4'e karşı %36) ve nitrofurantoin tedavisinin (%7'ye karşı %25) 1. grupta daha yüksek oranda kullanıldığı gözlemlendi. Gözlemlenen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Birinci grupta karbapenemlerin %7, üçüncü kuşak sefalosporin ve aminoglikozit kombinasyonunun %5, karbapenem ve aminoglikozit kombinasyonunun %7, TMP-SMX'in %5 ve diğer antibiyotik kombinasyonlarının %4 oranında verildiği belirlendi. Karbapenemler, karbapenem ve aminoglikozit kombinasyonu, TMP-SMX ve diğer antibiyotik kombinasyonlarının 2. grupta hiç tercih edilmediği görüldü. 2. grupta üçüncü kuşak sefalosporin ve aminoglikozit kombinasyonunun sadece bir olguda verildiği gözlemlendi.

Tedavide GSBL pozitif *E. coli* ile İYE gelişen olgularda antibiyotik seçiminde sefalosporin %11 kullanılmakla birlikte, bu olgular idrar kültürü öncesi tedavisi ampirik olarak planlanan ve tedaviye yanıt alındığında devam edilen hastalardır.

Tedavide antibiyotik değişimi 1. grupta iki olguda yapıldı. Bunlardan birincisi, sefalosporin tedavisi alırken idrar kültüründe GSBL pozitif üremesi olunca tedavisi amikasinle değişen ve izlemde kontrol idrar kültüründe tekrar GSBL pozitif üremesi olunca tedavisine imipenem de eklenen bir olguydu. İkincisi ise sefalosporin ve aminoglikozit kombinasyon tedavisi alırken, ateş ve akut faz reaktanlarında yüksekliğin devamı nedeniyle tedavisi imipenemle değişen ve izlemde kan kültürü ile aynı anda alınan kontrol idrar kültüründe *Enterokok* üreyen ve bu nedenle tedavisine teikoplanin de eklenen bir olguydu. 2. grupta ise tedavide antibiyotik değişikliğine gerek duyulmadı.

Çalışmadaki olguların, gruplara göre kontrol idrar kültürü sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 4.16'da gösterildi.

Tablo 4.16. GSBL Pozitif ve Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olguların Tedavi Sonrası Kontrol İdrar Kültürü Sonuçlarına Göre Dağılımı

	1. Grup	2. Grup
<i>Kültürde üreyen</i>	(n=5)	(n=3)
<i>mikroorganizma</i>	n (%)	n (%)
<i>E. coli</i>	4 (80)	1 (33)
<i>Enterokok</i>	1 (20)	2 (67)

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

Kontrol kültürlerine göre 1. gruptan 5 (%11), 2. gruptan 3 (%6) olgunun kontrol kültürlerinde anlamlı üreme olduğu belirlendi. Kontrol kültürlerinde üreme olan olgulardan GSBL pozitif grupta %80 oranında (4 olguda) *E. coli*, %20 oranında (1 olguda) *Enterokok* üredi. 2. grupta ise 1 olguda *E. coli*, 2 olguda *Enterokok* üredi. Olgu sayısı düşük olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Birinci grupta kontrol idrar kültüründe tekrar GSBL pozitif *E. coli* üremesi olan iki olgu saptandı. Bu olgulardan birinin taburculuk sonrası tekrar aminoglikozit tedavisi aldığı,

diğerinin de hastanede yatarken alınan kontrol kültüründeki üreme nedeniyle tedavisine imipenem eklenen ve tedavi bitiminde ikinci kontrol idrar kültüründe üreme olmayan bir olgu olduğu belirlendi.

GSBL pozitif *E. coli* ile İYE gelişen ve ampirik olarak sefalosporin tedavisi başlanıp yanıt verdiği için tedaviye aynı antibiyotik ile devam edilen ve izlemde kontrol idrar kültürlerinde üreme olmayan üç hasta olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi idrar yolu enfeksiyonlarında da antibiyotik direncinin, tedavinin başarısını ve hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilemesi kaçınılmazdır. İlk kez, yaklaşık 30 yıl önce tanımlanmış olan GSBL üreten mikroorganizmalar, pek çok antibiyotik grubuna dirençleri ile gündeme gelmiştir. Tedavisinde sorunlar yaşanan bu mikroorganizmalarla olan farklı enfeksiyonlarda, çeşitli risk etmenlerinin olup olmadığına yönelik pek çok çalışma yürütülmüştür. Colodner ve arkadaşlarının (6) İsrail’de yaptıkları çalışmalarında, ayaktan hastalarda GSBL pozitif enfeksiyonların gelişmesindeki risk etmenleri araştırılmıştır. Toplum kökenli 128 GSBL pozitif, 183 GSBL negatif bakteri üreyen ve ortalama yaşın 61.5 ± 22.9 (1-92) yıl olduğu 311 İYE’li hasta incelenmiştir. Çalışmada saptanan bağımsız risk faktörleri; son üç ay içinde hastanede yatma, son üç ay içinde antibiyotik kullanımı, 60 yaş üstü olmak, diyabet, erkek cinsiyet, *Klebsiella pneumoniae* ile enfeksiyon; daha önceden 2. ve 3. kuşak sefalosporin, penisilin ve kinolon kullanımınıdır. GSBL pozitif üremesi olan hastaların GSBL negatif üremesi olanlara göre daha uzun süre tedavi aldığı ve altta yatan hastalık sayısı arttıkça GSBL pozitifliğinin arttığı bulunmuştur.

Çeşitli çalışmalarda hastanede yatan GSBL pozitif üreme olan hastalardaki risk etmenleri; hastalığın şiddeti, yatış süresi ve yoğun bakımda kalış süresinin uzun olması, entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanması, üriner ve arteriyel kateterizasyon, daha önceden antibiyotik kullanımı ve İYE olarak saptanmıştır (159, 160, 161, 162).

İspanya’da Ena ve arkadaşlarının (163) erişkinlerde yapmış oldukları bir başka çalışmada, GSBL pozitif *E. coli* ile gelişen idrar yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi araştırılmıştır. Çalışmada Ocak 1999 ile Aralık 2004 arasında mikrobiyoloji laboratuvarında idrar örnekleri geriye dönük olarak incelenmiş, GSBL pozitif ve negatif *E. coli*’lerin antibiyotik duyarlılıkları ve İYE olan ayaktan hastalarda klinik özellikler ve risk

faktörleri araştırılmıştır. 160 GSBL pozitif ve 160 GSBL negatif *E. coli* ile İYE gelişen hasta karşılaştırılmıştır. Çalışmada idrar örneklerinde GSBL pozitif *E. coli*'nin giderek arttığı ve GSBL pozitif *E. coli*'nin yol açtığı üriner sistem enfeksiyonlarında 3. kuşak sefalosporinler ve monobaktamlara karşı ilaç direncinin 20 kat arttığı saptanmıştır. GSBL pozitif *E. coli*'lerde florokinolonlara, TMP-SMX ve amoksisilin- klavulanata karşı hassasiyetin azaldığı; bu direncin imipenem ve fosfomisinde olmadığı görülmüştür. Üriner kateteri bulunan hastalarda izole edilen GSBL pozitif *E. coli*'nin asemptomatik bakteriüriyle ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmada en önemli bağımsız risk faktörlerinin daha önceden kinolon kullanımı ve üriner kateter varlığı olduğu bulunmuştur.

Yüksel ve arkadaşları (103) Ankara'da İYE'li çocuklarda ampirik tedaviyi değerlendirmiş ve üriner sistem patojenlerinin antibiyotik direncini araştırmıştır. Haziran 2003-2004 tarihleri arasında VÜR dışı genitoüriner anomalilerin çalışma dışı bırakıldığı ileriye dönük olarak yapılan çalışmada; yaşları 2 ay ile 18 yaş arasında değişen 131 çocuk hastada 165 üriner patojen tespit edilmiş, bunların %87'sinin *E. coli* olduğu görülmüş. Tüm izole edilen bakterilerde ampisilin ve TMP-SMX'e direnç olması ile birlikte, diğer antibiyotiklere direncin yaş grupları arasında değiştiği tespit edilmiştir. *E. coli*'ye karşı etkili ajanın nitrofurantoin olduğu, bunu amikasin, seftriakson ve siprofloksasinin izlediği görülmüştür. Olguların %87'sinin yineleyen İYE olduğu ve bunların 2/3'ünün antibiyotik profilaksisi aldığı, antibiyotik direncinin profilaksi alanlarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bir yaş altında seftriakson direnci yüksek bulunmuş ve bu yaş grubundaki GSBL pozitif üremenin yüksek olmasına bağlanmıştır. GSBL için risk faktörlerinin daha önceden hastaneye yatış, sefalosporin ve kinolon kullanımı olduğu tespit edilmekle birlikte, bu hasta grubunda İYE tedavisinde imipenem ve amikasinin tercih edilmesi gerektiği ve üst üriner sistem enfeksiyonlarında böbrek parankimine yeterli düzeyde ulaşmadığından nitrofurantoinin kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda da, nitrofurantoin ayaktan izlenen hastalarda tercih edilmiştir.

Vranes ve arkadaşlarının (164) yaptığı çalışmada, ayaktan hastaların idrarından izole edilen yüksek virülans gösteren GSBL pozitif *E. coli* suşları araştırılmıştır. Yaşları 1-79 yıl arasında olan hastaların idrarından toplam 2451 *E. coli* suşu saptanmakla birlikte, bunların 39'unun (%1.6) GSBL pozitif olduğu görülmüştür. GSBL pozitif suşlarda en yüksek direncin gentamisine karşı olduğu; bunu amikasin, netilmisin ve TMP-SMX'in izlediği belirtilmiş olup, virülans kapasitesi açısından değerlendirildiğinde GSBL pozitif

saptanan tüm klonlar tip I ve P fimbria üretirken, hemolizin üretiminin biri dışında, hepsinde gözlemlendiği bildirilmiştir.

Pullukçu ve arkadaşlarının (165) yaptığı çalışmada idrar kültürlerinde üreyen GSBL pozitif *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. 344 GSBL pozitif *E. coli*'nin 241'inin nozokomiyal, 103'ünün toplum kökenli olduğu saptanmıştır. Direnç oranları fosfomisin için %3.5, siprofloksasin için %76.5, amikasin için %11 ve TMP-SMX için %74.4; hastane kaynaklı üremelerde direnç oranları sırasıyla %4.1, %81.3, %11.2, %71 iken poliklinik hastalarından üreyenlerde ise bu oranlar sırasıyla %1.9, %65, %10.7, %82.5 olduğu bildirilmiştir. Siprofloksasin ve TMP-SMX için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirtilmiştir ($p < 0.05$). Çalışma sonucunda ülkemizdeki antibiyotik direnç oranlarının yüksek olması nedeniyle, GSBL pozitif *E. coli* gelişen komplike olmayan İYE'lerde fosfomisin ve amikasinin ilk seçenekler arasında olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, yatan hastalarda daha ağırlıklı olmak üzere, amikasin tercih edildi ve iyi klinik yanıt alındı.

Briongos-Figuero ve arkadaşlarının (166) çalışmasında, GSBL pozitif *Enterobacter*'lerin sebep olduğu İYE'nin özellikleri ve ilişkili risk faktörleri araştırılmıştır. GSBL pozitif *Enterobacter* tespit edilen erişkinlerde yapılan geriye dönük bir çalışma olmakla birlikte 400 kişilik hasta ve 103 kişilik kontrol grubu (GSBL negatif *E. coli* ile gelişen İYE) incelenmiştir. %93 *E. coli* ve %7 *Klebsiella* tespit edilmiştir. Kültürlerde üreyen GSBL pozitif *E. coli* oranları 2009'da %6, 2010'da %7 tespit edilmiş ve hastaların %37'sinin erkek, %81'inin 65 yaş üzeri olduğu görülmüştür (Yüksek komorbidite: %42.8). %41.5 amoksisilin- klavulanat, %85.8 fosfomisin ve %15.5 siprofloksasin duyarlılığı saptanmış ve hastaneye yatanlarda GSBL pozitif *E. coli* oranlarının %97 olduğu belirtilmiştir. Erkek cinsiyet, hastaneye yatış, diyabet, yineleyen İYE ($P=0.032$) ve komorbiditenin ($p=0.002$) risk faktörleri olduğu; bunların daha fazla semptom ($p < 0.01$) ve daha uzun hastanede yatış süresi ($p=0.04$) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde daha önceden (son üç ay içinde) hastaneye yatış, yineleyen idrar yolu enfeksiyonu GSBL pozitif İYE'lerde daha fazla görüldü.

Kizilca ve arkadaşlarının (167) çalışmasında, çocukluk çağında görülen toplum kökenli İYE'lerde GSBL pozitif bakterilere bağlı risk faktörleri araştırılmıştır. Ocak 2008 ve Eylül 2009 arası 344 İYE tanılı hasta geriye dönük olarak taranmış ve 148 hastada etken mikroorganizma GSBL pozitif iken, 196 hastada GSBL negatif görülmüştür. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve takip süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. İYE'de en sık

etken olan *E. coli*'nin %41.4'ünün GSBL pozitif olduğu, *Klebsiella* grubunda ise %53.2'sinin GSBL pozitif olduğu; dirençli GSBL pozitif bakteri oranının TMP-SMX'e %83.1, nitrofurantoin %18.2, kinolonlara %47.3 ve aminoglikozitlere %39.9 olduğu tespit edilmiştir. GSBL negatif olan bakterilerde ise direnç oranı TMP-SMX'e %62.2, nitrofurantoin %4.6, kinolonlara %9.7 ve aminoglikozitlere %9.7 olarak belirtilmiştir. Bir yaş altı olmak, İYE'nin sık tekrarlaması, uzun süreli profilaksi kullanımı, profilaksidede sefalosporinlerin kullanımı, son üç ay içinde hastanede yatış ve TAK uygulaması GSBL pozitif bakteriler için risk faktörleri olarak bulunmuştur ($p < 0.05$). Logistik regresyon analizinde bir yaş altında olmak ve İYE'nin sık tekrarlaması, bağımsız risk faktörü olarak saptanmış ve riski sırasıyla 1.74 ve 2.25 kat arttırdığı gözlenmiştir. GSBL pozitif bakterilerin risk faktörlerinin tespitinin İYE tedavisinde yeni yöntemler için faydalı olabileceği, ilk bir yaş içinde İYE tekrarının önlenmesi ve profilaksidede sefalosporin kullanımından kaçınılması gerektiği de çalışmada belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda profilaksi alan hastalar içinde, GSBL pozitif grupta sefalosporinden çok, TMP-SMX kullanımının daha yüksek olduğu belirlendi.

Kim ve arkadaşlarının (168) erişkinlerde yaptıkları çalışmalarında, GSBL pozitif mikroorganizmaların neden olduğu toplum kökenli İYE'lerin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Mart 2010 ile Şubat 2011 arası, Güney Kore'deki 11 hastanede izlenen toplumdaki kazanılmış akut pyelonefritli hastalar ileriye dönük olarak değerlendirilmiştir. GSBL pozitif olan *Enterobacter*'ler ile GSBL negatif olanlar kıyaslanmıştır. Çalışmaya alınan 566 hastanın 526'sında *Enterobacter* ve 46 (%8.7)'sında GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. Hastanede yatış GSBL pozitif grupta daha uzun olmasının yanısıra, bir önceki yıl antibiyotik kullanımı ve bir önceki ay üriner kateterizasyon yapılmış olması, toplumdaki kazanılmış akut pyelonefritlerde GSBL pozitifliği ile ilişkili risk etmenleri olarak bulunmuştur.

McGregor ve arkadaşları (169) yaptıkları çalışmalarında; ayaktan hastaların üriner *E. Coli* izolatlarındaki antibiyotik direncine, yaş ve cinsiyetin etkisini araştırmışlardır. Klinik mikrobiyoloji verileri 2005- 2010 arası toplanan idrar kültürlerinden elde edilmiş ve Ampisilin, TMP-SMX, amoksisilin- klavulanat, siprofiloksasin, nitrofurantoinin duyarlılıkları erkek ve kadınlar için ayrı olarak hesaplanmıştır. Hastalar üç gruba ayrılmıştır (<18 yaş, 18-64 yaş, >64 yaş). 34539 hastadan alınan ve *E. coli* üreyen 43493 izolat çalışmaya alınmış ve yaşa göre katmanlama yapılmış Ampisilin, TMP-SMX, amoksisilin- klavulanat, siprofiloksasin, nitrofurantoin için kadın ve erkeklerdeki

duyarlılığın önemli derecede farklı olduğu bulunmuştur. Ancak 18-64 yaş grubunda cinsiyetler arası fark amoksisilin- klavulanat dışındakilerde %10'dan az olarak tespit edilmiştir. Kadın ve erkeklerde *E. coli* izolatları için yaygın kullanılan antibiyotiklerle yapılan duyarlılık testlerinde klinik olarak anlamlı değişiklik (istatistiksel önemi olsa da) saptanmamıştır. Bu bulgular erkeklerde ikinci sıra geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik kullanılmaması gerektiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı bir fark bulunmadı.

Daoud ve arkadaşının (170) yaptığı çalışmada, 2000- 2009 yılları arası İYE geçiren ve *E. coli* izole edilen Lübnanlılarda epidemiyoloji ve direnç profili araştırılmıştır. 10 yıl boyunca *E.coli*'nin en sık elde edilen izolat (%60.64) olduğu ve *E.coli* ile gelişen İYE'nin kadınlarda daha sık (%69.8 kadın, %61.4 erkek) görüldüğü tespit edilmiştir. En düşük duyarlılık oranlarının piperasilin ve ampisilinde olduğu belirtilmekle birlikte, GSBL pozitifliğinde ilerleyen yıllarda artış olduğu bildirilmiştir (%2.3 2000'de, %16.8 2009'da). Bizim çalışmamızda yıllar içinde dağılım benzer bulundu. Herhangi bir artış belirlenmedi.

Yang ve arkadaşlarının (171) çalışmasında; geriye dönük olarak İYE olan 58 hasta incelenmiş ve bunların 12'sinin GSBL pozitif *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* ile bakteriyemik İYE, 46'sının GSBL negatif İYE olduğu tespit edilmiştir. GSBL pozitif İYE olanlarda daha fazla erkek cinsiyet (%66.7, p =0.005), üriner kateterizasyon (%41.7, p= 0.002), başka sağlık kurumlarından sevk (%50.0, p= 0.001) ve yoğun bakımda yatış olduğu gözlenmiştir. Bakteriyemik İYE için; erkek cinsiyet ve başka sağlık kurumlarından sevk bağımsız risk faktörleri olarak saptanmakla birlikte, iki grup için de mortalite oranlarının benzer olduğu; ancak GSBL pozitif grupta hastanede yatış süresinin daha uzun ve daha fazla antibiyotik maliyeti olduğu bildirilmiştir. GSBL pozitifliğinin erken tanısının ve uygun antibiyotik seçiminin hastanede yatış süresini kısaltacağı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TAK uygulayan hasta grubunda GSBL pozitif İYE daha yüksek oranda bulundu.

Azap ve arkadaşlarının (172) çalışmasında, toplum kökenli GSBL pozitif *E.Coli* ile gelişen İYE'lerde risk etmenleri ve GSBL enzim tiplerinin dağılımı değerlendirilmiştir. İYE geçiren toplam 510 hasta çalışmaya alınmış; komplike olmayan İYE geçiren 269 hastanın 17'sinde ve komplike İYE geçiren 195 hastanın 34'ünde GSBL pozitifliği saptanmıştır (p<0.001). Takip eden yıl içinde üçten fazla İYE olması, izleyen üç ay içinde β -laktam antibiyotik kullanılması ve prostat hastalığı olması GSBL pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur. TMP-SMX, siprofloksasin ve gentamisine karşı direnç GSBL negatif grupta

%4.6, GSBL pozitif grupta %39.2 ($p<0.001$) olarak saptanmıştır. Toplum kökenli İYE tedavisi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da TMP-SMX, sefalosporin direnç oranlarının GSBL pozitif İYE grubunda daha fazla olduğu belirlendi.

Al-Otaibi ve arkadaşının (173) yapmış olduğu çalışmada, Suudi Arabistan'daki üçüncü basamak bir merkezde GSBL pozitif *E. coli* ile gelişen İYE'lerin klinik ve laboratuvar özellikleri incelenmiştir. Haziran 2009 ile Haziran 2011 tarihleri arasında toplam 339 erişkin ve çocuk hasta geriye dönük olarak ve GSBL pozitif ile negatif olarak iki grup halinde karşılaştırılmıştır. İYE kültür ile doğrulanan 339 hastadan. 113 (%33)'ünde GSBL pozitif *E. coli* ile gelişen İYE olduğu görülmekle birlikte GSBL negatif *E.coli* ile gelişen İYE çocuklarda daha sık ve GSBL pozitif *E. coli* ile gelişen İYE'nin ise kadınlarda daha sık olduğu saptanmıştır. GSBLpozitif *E. coli* ile gelişen İYE için risk faktörleri olarak altta yatan renal hastalığı olmak, renal transplant yapılmış olmak, çocuklarda VÜR olması, cerrahi girişim ve yineleyen İYE olarak belirtilmiştir. GSBL pozitif *E. coli*'ler 3. kuşak sefalosporin, gentamisin ve siprofloksasin gibi antibiyotiklere ve GSBL negatif *E. coli*'ler ise ampisilin ve TMP-SMX'e dirençli olarak bulunmuştur. GSBL pozitif *E. coli* ile gelişen İYE için risk faktörlerini ve antibiyotik direnç özelliklerini belirlemenin, ampirik tedavinin geliştirilmesindeki önemi vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda her iki grupta VÜR oranı benzer olmakla birlikte yineleyen İYE öyküsü, GSBL pozitif İYE grubunda daha yüksek oranda idi.

Topaloglu ve arkadaşlarının (174) çalışmasında, çocuklardaki toplum kökenli GSBL pozitif *E. coli* ve *Klebsiella* ile gelişen İYE'de risk faktörleri incelenmiştir. Ocak 2004 ile Ekim 2006 tarihleri arasında ayaktan bakılan toplam 310 hastanın verileri geriye dönük olarak taranmış ve GSBL pozitif İYE tanısı alan 155 hasta (vaka grubu) ile GSBL negatif İYE tanısı alan 155 hasta (kontrol grubu) karşılaştırılmıştır. Semptomlar dışında her iki grup arasında fark saptanmamış, her iki grup için de en sık izole edilen mikroorganizmanın *E. coli* olduğu; ancak GSBL pozitif grupta *Klebsiella*'nın daha fazla olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, altta yatan hastalığın olması, son üç ay içinde hastanede yatış ve son üç ay içinde antibiyotik kullanmış olmanın GSBL pozitif grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. GSBL pozitif bakterilerle gelişen İYE'lerin tedavisinde risk faktörlerinin farkına varılmasının, yüksek riskli hastaların belirlenmesinde ve uygun tedavinin verilmesinde önemli olduğu ortaya koyulmuştur.

Özçakar ve arkadaşlarının (175) çalışmasında, GSBL pozitif bakterilerle gelişen toplum kökenli İYE olan hastalardaki klinik ve radyolojik bulgular araştırılmıştır. Ocak 2008 ve Ekim 2009 arası GSBL pozitif İYE olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranmış ve 94 hastadaki 111 İYE vakası çalışmaya alınmıştır. Hastaların 85'inde yineleyen İYE olduğu ve bu hastaların %36'sında US, %46'sında DMSA böbrek sintigrafisi ve %31'inde İSÜG'nin anormal olduğu; %68 hastada ≥ 1 predispozan risk faktörü olduğu görülmüştür. Küçük yaştaki hastalarda erkek cinsiyet ve akut pyelonefrit geçirmenin daha sık olduğu, artan yaşla birlikte kız cinsiyet ve sistit ataklarının daha sık olduğu saptanmıştır. US, DMSA böbrek sintigrafisi ve İSÜG'de anormallik akut pyelonefritlilerde daha sık, sistiti olanlarda ise İYE şikayetlerinin daha az olduğu bulunmuştur. GSBL pozitif İYE'lerin GSBL negatif İYE'lerin yerini aldığı, ancak bu hastalardaki klinik özelliklerde farklılık olmadığı, GSBL pozitif İYE'leri önlemek için altta yatan risk etmenlerinin düzeltilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda US'de anormallik GSBL pozitif grupta daha yüksek oranda bulundu. Radyolojik değerlendirmenin önemli olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmamızda; 01.01.2006 ile 31.12.2008 tarihleri arasındaki üç yıllık süreçte ayaktan ve yatarak tedavi edilen, GSBL pozitif ve negatif *E. coli* ile gelişen 98 İYE değerlendirmeye alındı. Yaşlara göre dağılıma baktığımızda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise 1. grupta erkekler (%15'e karşı %27), 2. grupta ise kızlar (%73'e karşı %85) daha fazlaydı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Yüksel ve arkadaşları (103) çalışmalarında GSBL saptadıkları 13 izolatın çoğunlukla bir yaşın altındaki hasta grubundan elde edildiğini bildirmişlerdir. Kızılca ve arkadaşları (167) ise, toplum kökenli İYE'lerde GSBL pozitif bakterilere bağlı risk faktörlerini araştırmış ve iki grup arasında yaş, cinsiyet açısından anlamlı farklılık tespit etmemiştir.

Yüksel ve arkadaşlarının (103) çalışmasında yineleyen İYE'nin varlığı, GSBL oluşumu açısından risk faktörü olarak görülmüştür. Kızılca ve arkadaşlarının (167) çalışmasında ise geçirilen İYE sayısı artıkça GSBL pozitif bakteri saptanma oranındaki artış dikkati çekmektedir. Colodner ve arkadaşlarının (6) 2004 yılında yaptıkları araştırmada da benzer şekilde yineleyen İYE sayısı GSBL pozitif grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p = 0,006$). Bizim çalışmamızda yineleyen İYE oranı GSBL pozitif grupta daha yüksek bulundu.

Olgular gruplara göre, semptomlar ve fizik muayene bulguları yönünden karşılaştırıldı. Ateş (%34'e karşı %70) ve abdominal-yan ağrı (%41'e karşı %18) semptomlarının 2. grupta daha fazla olduğu, sünnet olmayan erkek olguların (%50'ye karşı %92) ise 1. grupta daha fazla olduğu görüldü ($p<0.05$). Kizilca ve arkadaşlarının (167) çalışmasında GSBL pozitif ve negatif olgularda görülen semptomlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Sünnetin erkek çocuklarında İYE üzerindeki etkisi, Singh-Grewall ve arkadaşları (176) tarafından 402908 erkek çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada yorumlanmış ve sünnetin İYE riskini belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir ($P<0.001$). Bununla birlikte literatürde sünnet ve GSBL ilişkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmadaki 1. grup olguların %98'inin, 2. gruptaki olguların %85'inin altta yatan bir hastalığı bulunmaktaydı. Özellikle HN/ HÜN (1. grupta %47, 2. grupta %13) ve nörojenik mesane (1. grupta %40, 2. grupta %20) bulunanlarda GSBL pozitif *E. coli* ile gelişen İYE'nin daha fazla geçirildiği belirlendi ($p<0.05$). Topaloglu ve arkadaşlarının (174) çalışmasında da GSBL pozitif grupta altta yatan bir hastalığı olanlar %94.2 iken GSBL negatif grupta %69.7 olarak belirlenmiş; altta yatan bir hastalığın bulunmasının GSBL varlığı için risk faktörü olduğu ve GSBL pozitif İYE'lerin üriner sistem anomalisi ve çoklu konjenital anomalisi olanlarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte GSBL pozitif İYE tanısı alan hastalarda altta yatan hastalıklardan en fazla VÜR ve nörojenik mesane görülmüştür. Calbo ve arkadaşlarının (177) 2006'da erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada da genitoüriner anomaliler, GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu İYE'lerde risk etmeni olarak gösterilmiştir. Benzer şekilde, Kizilca ve arkadaşlarının (167) çalışmasında da, GSBL negatif olguların %55.6'sında GSBL pozitif olguların %59.5'inde altta yatan anatomik bir bozukluk olduğu gözlenmiştir. Al-Otaibi ve arkadaşının (173) yapmış olduğu çalışmada ise, GSBL pozitif *E. coli* ile gelişen İYE için risk faktörleri içinde, altta yatan renal hastalık ve çocuklarda VÜR tespit edilmiştir.

Son üç ayda antibiyotik kullananların, 1. grupta daha fazla olduğu ve 1. grupta son üç ayda sefalosporin ile kombine antibiyotik kullanımının daha yaygın olduğu görüldü ($p<0.05$). Yüksel ve arkadaşları (103), GSBL pozitif İYE saptadıkları 13 çocuktan sekizinin enfeksiyon anında profilaksi aldığını, 10'unun ise enfeksiyon öncesinde en az bir kez İYE için antibiyotik kullandığını gözlemişlerdir. Ancak bunların hangi antibiyotikler olduğundan söz edilmemiştir. Yine daha önce profilaksi alan çocuklarda 3. kuşak sefalosporinlere karşı yüksek direnç bildirilmiştir (178). Antibiyotik (TMP-SMX)

profilaksisinin orofaringeal ve enterik florayı etkileyerek antibiyotiklere olan direnci artırdığı ve GSBL oluşumunda risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (179, 180). Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde yapılan çalışmada da son üç ayda antibiyotik kullanımı GSBL pozitif grupta yüksek bulunmuştur (174). Çelebi ve arkadaşlarının (181) çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada, *E. coli* enfeksiyonlarında GSBL pozitif grupta uzamış antibiyotik alımı (>14 gün) ve geniş spekturumlu antibiyotik alımı risk faktörü olarak değerlendirmiştir. Colodner ve arkadaşlarının (6) erişkinler üzerinde yaptığı çalışmada; GSBL üretimi ile penisilin, kinolon, 2. ve 3. kuşak sefalosporin kullanımı arasında ilişki bulunmuş; fakat 1. kuşak sefalosporin, aminoglikozit, nitrofurantoin ve TMP-SMX kullanımını arasında ilişki bulunmamıştır. Aynı çalışmada antibiyotik kullanım süresinin GSBL oluşumunda risk faktörü olduğu saptanmıştır. Günümüzde antibiyotiklerin doğru kullanılmaması dirençli suşların toplumda yayılmasına ve tedavi seçeneklerinin sınırlı kalmasına neden olmaktadır.

Son üç ayda geçirilen herhangi bir enfeksiyon öyküsü (1. grupta %80, 2. grupta %24), GSBL pozitif *E. Coli* ile İYE gelişen olgularda daha fazla bulundu. Her iki grupta da hastaların son üç ayda en fazla İYE geçirdiği (1. grupta %77, 2. grupta %85) saptandı. 1. grupta son üç ay içinde başlıca hastaneye yatırılma nedenlerinin daha çok üriner nedenlerle olduğu belirlendi. Yapılan çalışmalarda; son üç ayda antibiyotik kullanma ve son üç ayda hastaneye yatış, GSBL pozitif grupta anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (6, 174). Yine GSBL pozitif bakteri enfeksiyonları ile ilgili yayınlanan pek çok çalışmada hastanede yatış bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (166, 167, 177, 182). Ülkemizde Çelebi ve arkadaşlarının (181), GSBL pozitif *E. coli* enfeksiyonu bulunan olguların risk etmenlerini değerlendirdikleri çalışmalarında uzamış hastanede yatış (>14 gün) GSBL pozitif grupta %42 oranında bulunmuş ve anlamlı bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Başka çalışmalarda da, daha uzun hastanede yatış süresi GSBL pozitif İYE ile ilişkili olarak bildirilmiştir (166, 168).

Olguların profilaksi alma oranları değerlendirildiğinde; olguların farklı zamanlarda TMP-SMX kullanımı 1. grupta daha yüksek oranda bulundu. Kizilca ve arkadaşlarının (167) çalışmasında; GSBL pozitif grupta, GSBL negatif gruba göre çoklu antibiyotik profilaksisi yüksek bulunmuş ve GSBL pozitif grupta aynı hastanın farklı zamanlarda, TMP-SMX + nitrofurantoin + sefalosporin profilaksi kullanımı %18.2 saptanmıştır (p=0.001).

Çalışmamızda olgular geçirilmiş ürolojik girişim açısından değerlendirildiğinde, GSBL negatif ve pozitif İYE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kizilca ve arkadaşlarının (167) çalışmasında da, bizim çalışmamıza benzer şekilde, her iki grup arasında, geçirilmiş ürolojik operasyon yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,580$).

Birinci grupta TAK uygulayanların oranı 2. gruba oranla daha yüksek idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kizilca ve arkadaşlarının (167) çalışmasında TAK, GSBL pozitif bakterilerce oluşturulan İYE’de risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte TAK dışında, üriner kateter uygulamalarının da risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (6, 147, 152, 163, 168, 171).

Çalışma kapsamında İYE’ye neden olan GSBL pozitif *E. coli*’lerde ampisilin direnci %100, amoksisilin- klavulanat direnci %98, TMP-SMX direnci %86, kinolon direnci %61, aminoglikozit direnci %9, piperasilin-tazobaktam direnci %52, fosfomisin direnci %73 olarak saptandı. GSBL pozitif *E. coli*’ler karbepenem grubuna %100 duyarlı bulundu. GSBL ürettiği saptanan tüm mikroorganizmalar duyarlılıkları dikkate alınmaksızın, CLSI ölçütlerine göre sefalosporinlere dirençli olarak tanımlandı (145). Yapılan çalışmalarda, toplum kaynaklı GSBL üreten *E. coli*’lerin %70’den fazlasında çoklu dirençli olduğu ve özellikle kinolon ve TMP-SMX’e direnç gözlemlendiği bildirilmiştir (174, 177). Bizim sonuçlarımız da, bu sonuçlarla örtüşmektedir. Antibiyogram sonuçları değerlendirildiğinde GSBL pozitif grupta, sadece β -laktam antibiyotiklere değil β -laktam dışı antibiyotik gruplarına da yüksek direnç olduğu görüldü. Yapılan bir çalışmada, GSBL pozitif suşların β -laktam olmayan antibiyotik direncinin GSBL üretmeyen suşlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (183). GSBL oluşumunun önlenmesi için akılcı antibiyotik kullanımı ve temas izolasyonu, ileride olabilecek daha dirençli suşların ortaya çıkmaması açısından önem taşımaktadır. Çoklu direnç gelişiminde bakteriler arasında bir çok aktarım olmakla birlikte, özellikle GSBL ve benzeri antibiyotik direncini kodlayan plazmidlerin, farklı suşlar arasında gen transferi ile direnç gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (184). 2001 yılında da Lautenbach ve arkadaşları (185); plazmidler, transpozonlar ve integronlar aracılığıyla aminoglikozitlere, kotrimaksazollere ve tetrasiklinlere karşı çoklu dirençten bahsetmişlerdir. Fransa’dan yapılan bir çalışmada, polikliniğe başvuran hastalarda çoklu direnç gösteren bakterilerin oranının artmış olduğu ve bu hastaların bir kısmının GSBL pozitif bakteriler için taşıyıcı olduğu bildirilmiştir (186). Avrupa’da yapılan benzer bir çok çalışmada, çoklu antibiyotik direncine

rastlanmakta ve özellikle toplum kökenli enfeksiyonlarda yüksek oranda saptanan CTX-M tipi GSBL üreten *E. coli* suşlarının; aminoglikozit, TMP-SMX, kinolon, tetrasiklin antibiyotiklerine karşı dirençli olduğu gözlenmiştir (187). Bizim çalışmamızda ise aminoglikozit direnci diğer çalışmalara göre daha düşük oranda bulundu ve aminoglikozit ile tedavide başarılı sonuçlar alındı.

Sefalosporinlerin 2. grupta (%11'e karşı %87); aminoglikozitlerin (%4'e karşı %34) ve nitrofurantoin tedavisi (%7'ye karşı %25) ile karbapenem ve kombine tedavilerin (%1'e karşı %10) 1. grupta daha yüksek oranda kullanıldığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Tedavide GSBL pozitif *E. coli* ile İYE gelişen olgularda, sefalosporin %11 oranında kullanıldı. Bu olgular, idrar kültürü alındıktan sonra tedavisi ampirik olarak planlanan ve klinik iyileşme gözlemlendiğinden tedaviye aynı şekilde devam edilen hastalardı. 1. grupta ampirik olarak sefalosporin tedavisi başlanıp yanıt verdiği için tedaviye aynen devam edilen hastaların tedavide yanıt verdiği görüldü. Bu sonuç, antibiyogram sonucuna karşın klinik yanıt alındığı takdirde GSBL pozitif İYE olgularında başlanmış olan sefalosporinlerin değiştirilmesine gerek olmadığını düşündürmektedir. Benzer sonuç, Topaloğlu ve arkadaşları (174) tarafından da doğrulanmaktadır.

Birçok çalışmada, GSBL üreten mikroorganizmaların geniş spektrumlu sefalosporinler ile tedavisinde, ciddi enfeksiyonu olan hastalar içinde in vitro duyarlı tespit edilenlerin bile klinik sonuçlarının kötü ve mortalite hızlarının %42-100 arasında olduğu bildirilmiştir (153, 188, 189, 190). Bin ve arkadaşlarının (191) çalışmasında; CTX-M tipi GSBL üreten *E. coli*'lerin neden oldukları bakteriyemilerin MİK değerlerine göre verilen sefalosporinlerden yarar gördükleri; fakat peritonit gibi drene edilemeyen bakteriyemilerde ise hastaların mortalite riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Sefalosporinler içinde sefamisinlerin GSBL aracılı hidrolize dayanıklı olduğu ve ciddi enfeksiyonlarda sefamisin kullanımının tartışmalı olduğu bilinmektedir. GSBL üreten mikroorganizmalarda, ilacın permeabilitesini azaltan porin mutasyonları bildirilmekle birlikte bunun dışında da çeşitli mekanizmalarla sefamisin direnci hızla artmaktadır (192, 193). Sefepimin özellikle SHV türü GSBL üreten mikroorganizmalara karşı etkili olduğu bildirilmekle birlikte, bu antibiyotığın GSBL üreten mikroorganizmaların artışıyla ilgili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (188, 194, 195). GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda, sefepim ilk basamak tedavisi olarak önerilmemekte, tedavide verilecekse yüksek dozda ve genellikle diğer aktive edici ajanlarla (aminoglikozit, florokinolon) kombine halde kullanımı önerilmektedir (192). Penisilinlerle, klavulanik asit ve

tazobaktam kombine preparatlarının; GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilmesi, ancak bu ajanların etkisinin inokulum, dozaj ve enzim tipine göre değişebildiği bilinmekte ve GSBL pozitif ciddi enfeksiyonların tedavisinde ilk basamak olarak önerilmemektedir (189, 192).

Bakterilerin çoklu direnç mekanizmaları dikkate alınarak aminoglikozitlerin GSBL üreten mikroorganizmaların tedavisinde riskli olabileceğini bildirenlerin yanı sıra, özellikle ayaktan izlenen GSBL pozitif İYE tanısı almış hastalarda uygun bir alternatif olabileceğini belirten yayınlar da mevcuttur (103, 192, 196). Birçok çalışmada karbapenemlerin, GSBL üreten *Enterobacter*'lerden kaynaklanan ciddi enfeksiyonların tedavisinde en iyi seçenek olduğu kanıtlanmıştır (153, 188). Karbapenemler, β -laktam hidrolizine oldukça dayanıklıdır ve GSBL'lere karşı in vitro ve in vivo olarak %100'e yakın etkilidir (189, 192). Çalışmamızda da, İYE'de GSBL pozitif *E. coli*'lerin karbapenemlere in vitro duyarlılığı %100 olarak bulundu. AmpC ve karbapenemazlarla plazmid aracılı karbapenem direnci bildirilmiştir (189, 197). Ayrıca GSBL üreten mikroorganizmaların tedavisinde karbapenemlerin yaygın kullanılmasının sonucunda, karbapenem direnci geliştirebilecek diğer mikroorganizmalara neden olabileceği de bildirilmektedir (192). Hastalarımızda aminoglikozit kullanımı ile olumlu sonuçlar almamız nedeniyle, karbapenemleri aminoglikozitlere göre daha pahalı ve tedavi maliyeti yüksek olduğu için antibiyogramda direnç oranı düşük olmasına karşın ikinci seçenek olarak tercih ettik.

Sonuç olarak, İYE kliniği ile başvuran hastalarda, GSBL pozitif *E. coli* yönünden, yakında geçirilmiş enfeksiyon, hastaneye yatış ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, altta yatan hastalık (özellikle HN/HÜN ve nörojenik mesane gibi) ve erkek çocuklarda sünnet öyküsü gibi risk etmenleri araştırılmalı, TAK uygulanan hastalar yakından izlenmelidir. Antibiyotik tedavisi planlanırken tedavi maliyeti göz önüne alınarak, yatan hastalarda (yoğun bakımda ve sepsisli hastalar dışında) aminoglikozit, ayaktan izlenecek hastalarda ise nitrofurantoin seçenekler arasında yer alabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışmaya alınan 79 hastada, üç yıllık süre içinde toplam 98 İYE tespit edildi. Bu 98 enfeksiyonun 44'ü GSBL pozitif *E. coli*, 54'ü ise GSBL negatif *E. coli* ile gelişen İYE idi.
2. GSBL pozitif *E. coli* ile İYE gelişen olgular (1. grup) ile GSBL negatif *E. coli* ile İYE gelişen olgular (2. grup) arasında, yaşlara göre dağılıma baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).
3. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise, birinci grupta erkekler (%15'e karşı %27), 2. grupta ise kızlar (%73'e karşı %85) daha fazlaydı ($p<0.05$).
4. İlk kez İYE geçiren olgular 2. grupta (%14'e karşı %28) daha fazlaydı ($p<0.05$). İki grup arasında yineleyen İYE açısından ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).
5. Ateş (%34'e karşı %70) ve abdominal-yan ağrı (%41'e karşı %18) semptomlarının 2. grupta daha fazla olduğu gözlemlendi. Sünnet olmayan erkek olguların (%50'ye karşı %92) ise 1. grupta daha fazla olduğu görüldü ($p<0.05$).
6. Çalışmadaki 1. ve 2. grup olgularda, diğer semptomlar ve fizik muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
7. Çalışmadaki 1. grup olguların %98'inin, 2. gruptaki olguların %85'inin altta yatan bir hastalığı bulunmaktaydı ($p>0.05$).
8. HN/ HÜN (1. grupta %47, 2. grupta %13) ve nörojenik mesane (1. grupta %40, 2. grupta %20) bulunanlarda GSBL pozitif *E. coli* ile gelişen İYE'nin daha fazla geçirildiği belirlendi ($p<0.05$).

9. Son üç ayda antibiyotik kullananların, 1. grupta 2. gruptakilere göre daha fazla olduğu ve 1. grupta son üç ayda sefalosporin ile kombine antibiyotik kullanımının daha yaygın olduğu görüldü ($p<0.05$).
10. Son üç ayda geçirilen herhangi bir enfeksiyon öyküsü (1. grupta %80, 2. grupta %24), GSBL pozitif *E. coli* ile İYE gelişen olgularda daha fazla bulundu ($p<0.05$). Her iki gruptaki hastaların son üç ayda en fazla İYE geçirdiği tespit edildi (1. grupta 27, 2. grupta 11 İYE).
11. Birinci grupta son üç ay içinde herhangi bir nedenle hastanede yatan 22 hasta (%50) varken, 2. grupta yalnızca 5 hasta (%9) vardı. Son üç ay içinde hastaneye yatma açısından gözlemlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).
12. Birinci grupta (11 hasta, %50) ve 2. grupta (3 hasta, %60).son üç ay içinde başlıca hastaneye yatırılma nedenlerinin daha çok üriner nedenlerle olduğu belirlendi.
13. Profilaktik antibiyotik alıp almadığına göre değerlendirildiğinde, 1. grupta 17 (%39), 2. grupta ise 14 (%26) hasta olduğu belirlendi ($p>0.05$).
14. Birinci grupta 17 (%39), 2. grupta ise 14 (%26) hastanın profilaksi aldığı belirlendi. Profilaksi alan hastalar 1. grupta daha yüksek oranda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).
15. Grupların aldıkları profilaktik antibiyotikler değerlendirildiğinde 1. grupta TMP-SMX kullanımının (17 hastanın 16'sında, %94) oldukça yüksek oranda olduğu belirlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).
16. Olguların profilaksi için kullandıkları antibiyotiklerin toplam kullanım süresi 1. grupta 1-100 ay (ortalama 14.8 ± 32.2 ay) arasında değişiyorken, 2. grupta ise bu süre 1-144 ay (ortalama 22.5 ± 28.6 ay) olup, bu açıdan gözlenen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).
17. GSBL negatif İYE tanısı alan hastalarda daha uzun süre profilaktik antibiyotik kullanımı dikkati çekti. Profilaksi süresinin uzun olması GSBL pozitif İYE için bir risk oluşturmamakta idi.
18. Birinci ve 2. grup olguların geçirilmiş ürolojik girişim açısından dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
19. Birinci grupta 11 hastada (%25), 2. grupta 12 hastada (%22) orta hat defekti saptanmış olup, her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

20. Birinci grupta TAK uygulayan hasta sayısı 10 (%23) iken, 2. grupta bu sayı 9 (%17) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). TAK uygulamasının GSBL pozitif *E. coli* ile İYE geçirme riskini artırmadığı tespit edildi.
21. İYE sırasında, olgularda beyaz küre sayısı ve akut faz reaktanları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).
22. Çalışma kapsamında İYE'ye neden olan GSBL pozitif *E. coli*'lerde ampisilin direnci %100, amoksisilin- klavulanat direnci %98, TMP-SMX direnci %86, kinolon direnci %61, piperasilin-tazobaktam direnci %52 olarak saptandı ($p<0.05$).
23. GSBL pozitif *E. coli*'ler karbepenem grubuna %100 duyarlı bulundu. GSBL ürettiği saptanan tüm mikroorganizmalar duyarlılıkları dikkate alınmaksızın sefalosporinlere dirençli olarak tanımlandı ($p<0.05$).
24. GSBL negatif *E. coli*'lerde ise ampisilin direnci %52, amoksisilin- klavulanat direnci %33, TMP-SMX direnci %46, kinolon direnci %7, piperasilin-tazobaktam direnci %11 olarak saptandı ($p<0.05$).
25. GSBL negatif *E. coli*'ler karbepenemlere %100 duyarlı bulundu. GSBL negatif *E. coli*'lerde 1. kuşak sefalosporinlere %13, 2. kuşak sefalosporinlere %7 direnç belirlendi; 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere ise direnç saptanmadı ($p<0.05$).
26. Aminoglikozit direnci her iki grupta oldukça düşük oranda bulundu (1. grupta %9, 2. grupta %2). Nitrofurantoine 1. grup %100 duyarlı iken, ikinci grup %4 dirençli idi. 1. grupta fosfomisin direnci %73; 2. grupta ise fosfomisin direnci %80 bulundu ($p>0.05$).
27. Ultrasonografisi bulunanların içinde herhangi bir US bulgusu olanlar 1. grupta %95, 2. grupta ise %43 olarak bulundu. 1. grupta US'de toplayıcı sistem ve mesane anomalisi (%48'e karşı %72) daha fazla saptandı ($p<0.05$).
28. Böbrek şekil, sayı, boyut ve yerleşim anomalisi yönünden değerlendirildiğinde 2. grupta 1. gruba göre daha yüksek oranda (%10'a karşı %39) bu anomaliler gözlemlendi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).
29. İSÜG normal olanlar 1. grupta %50, 2. grupta %54 idi. İSÜG bulguları açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
30. Çalışmadaki olgularda, gruplara göre DMSA böbrek sintigrafisi bulguları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

31. Çalışmadaki olgularda, gruplara göre DTPA/ MAG3 böbrek sintigrafisi bulguları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
32. Sefalosporinlerin 2. grupta (%11'e karşı %87), aminoglikozitlerin (%4'e karşı %36) ve nitrofurantoin tedavisinin (%7'ye karşı %25) 1. grupta daha yüksek oranda kullanıldığı gözlemlendi ($p<0.05$).
33. Kontrol kültürlerine göre 1. gruptan 5 (%11), 2. gruptan 3 (%6) olgunun kontrol kültürlerinde anlamlı üreme olduğu belirlendi.
34. Kontrol kültürlerinde üreme olan olgulardan GSBL pozitif grupta %80 oranında (4 olguda) *E. coli*, %20 oranında (1 olguda) *Enterokok* üredi.
35. Birinci grupta kontrol idrar kültüründe tekrar GSBL pozitif *E. coli* üremesi olan iki olgu saptandı.
36. GSBL pozitif *E. coli* ile İYE gelişen ve ampirik olarak sefalosporin tedavisi başlanıp yanıt verdiği için tedaviye aynı antibiyotik ile devam edilen ve izlemde kontrol idrar kültürlerinde üreme olmayan üç hasta olduğu görüldü.

7. ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ POZİTİF VE NEGATİF E.COLİ İLE GELİŞEN İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitif *E. coli* ile geçirilen idrar yolu enfeksiyonları (İYE) giderek artmaktadır. Bu durum antibiyotik tedavisinde güçlük yaratmaktadır. Bu çalışmanın amacı, GSBL pozitif *E. coli* üreyen İYE'leri değerlendirmek, GSBL pozitif ve negatif *E. coli* ile geçirilen İYE'leri risk etmenleri, aldıkları tedavi ve tedaviye yanıt yönünden karşılaştırmaktır. Bunun için hastalar, GSBL pozitif (1. grup) ve negatif (2. grup, kontrol grubu) İYE olmak üzere iki gruba ayrıldı. Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Çocuk Bölümü'nde yatarak ve ayaktan izlenen 44 GSBL pozitif İYE, yaş grubu benzer 54 GSBL negatif İYE olguları geriye dönük incelenerek karşılaştırıldı. 1. ve 2. grubun antibiyotik direnci ampisilin için sırasıyla %100'e karşı %52, amoksisilin- klavulanat için %98'e karşı %33, TMP-SMX için %86'ya karşı %46, kinolonlar için %61'e karşı %7 bulundu, aralarındaki fark anlamlı idi ($p<0.05$). GSBL pozitif İYE'lerde CLSI ölçütlerine göre tüm sefalosporin gruplarına direnç saptanırken, GSBL negatif İYE'lerde ise 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere %100 hassas bulundu. Her iki grup da karbapenem %100 duyarlı idi. Risk etmenleri olarak altta yatan hastalık olması, son üç ay içinde enfeksiyon geçirme ve hastanede yatış oranları 1.grupta daha yüksekti ($p<0.05$). Erkek hastalar içinde sünnetsiz olma oranı 1. grupta daha yüksek bulundu (%50'ye karşı %92, $p<0.05$). US'de idrar yolu anomalisi 1. grupta daha yüksek orandaydı (%43'e karşı %95, $p>0.05$). Tedavi amaçlı 1. grupta kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu aminoglikozitler (%36) ve nitrofurantoin (%25) iken, 2. grupta sefalosporinler (%87) ilk sırada yer alıyordu. Kontrol idrar kültüründe üreme oranı her iki grupta düşük bulundu (1. grupta %11, 2. grupta %6, $p>0.05$). Sonuç olarak, özellikle hidronefroz ve nörojenik mesane gibi altta yatan hastalığı olan, son üç ay içinde hastanede yatış, antibiyotik kullanımı, enfeksiyon öyküsü olanlar ve sünnetsiz erkek çocuklarda GSBL pozitif *E. coli* ile İYE riski yüksektir. Son yıllarda artan karbapenem direnci nedeniyle GSBL pozitif İYE'de aminoglikozit tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, idrar yolu enfeksiyonu, GSBL pozitif *E. coli*, antibiyotik direnci, risk faktörü

8. SUMMARY

THE COMPARISON OF URINARY TRACT INFECTIONS WITH EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASE POSITIVE AND NEGATIVE ESCHERICHIA COLI IN CHILDHOOD

Extended spectrum beta lactamase (ESBL) producing *E. coli* is an increasing cause of urinary tract infection (UTI) and has with treatment difficulties. The aim of this study, to evaluate of UTI caused by ESBL positive *E. coli* and the comparison of UTI with ESBL positive and negative in children who were admitted to outpatient and inpatient clinics of Department of Pediatrics in Karadeniz Technical University Farabi Hospital between January 1, 2006 and December 31, 2008. Patients with UTI caused by *E. coli* were divided into two groups according to producing ESBL (Group 1) or not (Group 2). Of the 98 UTIs, 54 were in Group 1 and 44 were in Group 2 (control group). Control group were age-matched. Hospital records of the patients were evaluated retrospectively, according to several risk factors, symptoms, clinical signs, antimicrobial resistance, treatments and responses to the treatment. Antimicrobial resistance rates for ampicillin in Group 1 and Group 2 were 100% versus 52%, for amoxicillin-clavulanate 98% versus 33%, for TMP-SMX 86% versus 46%, for quinolones 61% versus 7%, and the differences between the two groups were significant ($p < 0.05$). All ESBL positive *E. coli* were identified as resistant to all the cephalosporins according to CLSI criteria. In ESBL negative group were 100% sensitive. Both groups were found to be 100% sensitive to carbanapems. As a risk factors having an underlying diseases, infections, use of antibiotics in the last 3 months were found to be higher in Group 1 ($p > 0.05$). The male patients without circumcision was higher in Group 1 (92% versus 50%). Urinary tract anomalies according to ultrasonography findings were higher in Group 1 (95% versus 43%, $p > 0.05$). Majority of antibiotics using in Group 1 were aminoglycosides (36%) and nitrofurantoin (25%), in Group 2 cephalosporins (87%). Of the patients, five (11%) were treated succesfully with cephalosporins. Recurrence rates of control urinary cultures were low, 11% in Group 1 and 6% in Group 2. As a conclusion, It should be cautious in the patients without circumcision and having an underling diseases especially hydronephrosis, neurogenic bladder, history of hospitalisation and antibiotic use in three months for UTI with ESBL positive *E. coli*. Aminoglycosides can be a treatment option for this infection, instead of carbapenems because of increasing infections with carbapenem resistant.

Keywords: Children, UTI, ESBL producing *E. coli*, antimicrobial resistance, risk factor

9. KAYNAKLAR

1. Hansson S and Jodal U: Urinary Tract Infection. In Avner E, Harmon W, Niaudet P (Eds.): Pediatric Nephrology. Barrat, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 5th ed. 2004, pp. 1007-1025.
2. White CT and Matsell DG: Children's UTIs in the new millennium. Diagnosis, investigation, and treatment of childhood urinary tract infections in the year 2001. Can Fam Physician, 47: 1603-1608, 2001.
3. Winberg J: Urinary tract infections in infants and children. In Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. (Eds.): Campbell's Urology. Philadelphia, WB Saunders, 9th ed. 2006, pp. 1859-1910.
4. Evans JH: Investigation of urinary tract infection in children. Current Pediatrics, 16: 248-253, 2006.
5. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayır A, Bilge I, Tanman F: Etiology of chronic renal failure in Turkish children. Pediatr Nephrol, 9(5): 547-552, 1995.
6. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al.: Risk factors for the development of extended-spectrum beta lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 23(3): 163-167, 2004.
7. Chang SL and Shortliffe LD: Pediatric urinary tract infections. Pediatr Clin North Am, 53(3): 379-400, 2006.
8. Foxman B: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Dis Mon, 49(2): 53-70, 2003.
9. Schoen EJ, Colby CJ, Ray GT: Newborn circumcision decreases incidence and cost of urinary tract infections during the first year of life. Pediatrics, 105(4): 789-793, 2000.
10. Akil İ ve Egemen A: Çocuklukta idrar yolu enfeksiyonları. Sted, 11(5): 186-188, 2002.
11. Pewitt EB and Schaeffer AJ: Urinary tract infection in urology, including acute and chronic prostatitis. Infect Dis Clin North Am, 11(3): 623-646, 1997.
12. Abrahams HM and Stoller ML: Infection and urinary stones. Curr Opin Urol, 13(1): 63-67, 2003.

13. 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*, 108(4): 71-74, 2001.
14. Bhat RG, Katy TA, Place FC: Pediatric urinary tract infections. *Emerg Med Clin North Am*, 29(3): 637-653, 2011.
15. Langley JM, Hanakowski M, Leblanc JC: Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. *Am J Infect Control*, 29(2): 94-98, 2001.
16. Winberg J: Commentary: progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol*, 148(5): 1733-1734, 1992.
17. Twaij M: Urinary tract infection in children: a review of its pathogenesis and risk factors. *J R Soc Health*, 120: 220-226, 2000.
18. Rubin RH, Cotran RS, Tolkoff-Rubin N: Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In Brenner BM (Eds.): *The Kidney*. Philadelphia, WB Saunders Company, 5th ed. 1996, pp. 1597-1654.
19. Kıyan G, Dağlı TE, İskit SH, Tuğtepe H: Epididymitis in infants with anorectal malformation. *Eur Urol*, 43(5): 576-579, 2003.
20. Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G: Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria. *Calif Med*, 115(1): 1-19, 1971.
21. Bower JM, Eto DS, Mulvey MA: Covert operations of uropathogenic *Escherichia coli* within the urinary tract. *Traffic*, 6(1): 18-31, 2005.
22. 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*, 97(16): 8829-8835, 2000.
23. Krasinski KM: Urinary tract infections. In Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (Eds.): *Krugman's infectious diseases of children*. 10th ed. USA, Mosby, 1998, pp. 605-619.
24. Elder JS: Uriner tract infections. In Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE (Eds.): *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 19th ed. 2011, pp. 1829-1833.
25. Uhlen P, Laestadius A, Jahnukainen T, Soderblom T, Backhed F, Celsi G, et al.: Alpha-haemolysin of uropathogenic *E. coli* induces Ca²⁺ oscillations in renal epithelial cells. *Nature*, 405(6787): 694-697, 2000.
26. 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*, 41(9): 4285-4291, 2003.
27. 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*, 64(6): 2343-2348, 1996.

28. Chowdhury P, Sacks SH, Sheerin NS: Functions of renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. *Kidney Int*, 66: 1334-1340, 2004.
29. Rushton HG: Vesicoureteral reflux and scarring. In Avner E, Harmon W, Niaudet P (Eds.): *Pediatric Nephrology*. Barrat, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 5th ed. 2004, pp. 1027-1048.
30. Roberts JA, Roth JK, Domingue G, Lewis RW, Kaack B, Baskin G: Immunology of pyelonephritis in the primate model. VI. Effect of complement depletion. *J Urol*, 129(1): 193-196, 1983.
31. Shimamura T: Mechanisms of renal tissue destruction in an experimental acute pyelonephritis. *Exp Mol Pathol*, 34(1): 34-42, 1981.
32. Majd M and Rushton HG: Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Semin Nucl Med*, 22(2): 98-111, 1992.
33. Androulakakis PA, Ransley PG, Risdon RA, Sorger K, Hohenfellner R: Microvascular changes in the early stage of reflux pyelonephritis. An experimental study in the pig kidney. *Eur Urol*, 13(4): 219-223, 1987.
34. McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemictissue injury. *N Engl J Med*, 312(3): 159-163, 1985.
35. Roberts JA, Kaack MB, Fussell EN, Baskin G: Immunology of pyelonephritis. VII. Effect of allopurinol. *J Urol*, 136(4): 960-963, 1986.
36. Bensman A, Durand O, Ulinski T: Urinary tract infections. In Avner ED, Harman WE, Niaudet P, Yashikowa N (Eds.): *Pediatric Nephrology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 6th ed. 2009, pp. 1299-1311.
37. Cox CE and Hinman F: Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. *J Urol*, 86: 739-748, 1961.
38. Schulte-Wissermann H, Mannhardt W, Schwarz J, Zepp F, Bitter-Suermann D: Comparison of the antibacterial effect of uroepithelial cells from healthy donors and children with asymptomatic bacteriuria. *Eur J Pediatr*, 144(3): 230-233, 1985.
39. Sobel JD: Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am*, 11(3): 531-549, 1997.
40. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE: International system of radiographic grading of vesicoureteral reflux. *International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol*, 15: 105-109, 1985.
41. Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM: Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*, 48(6): 1441-1459, 2001.

42. Farhat W, McLorie G, Geary D, Capolicchio G, Bagli D, Merguerian P, et al.: The natural history of neonatal vesicoureteric reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol*, 164(3): 1057-1060, 2000.
43. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics*, 67(3): 392-400, 1981.
44. Greenbaum LA and Mesrobian HG: Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin N Am*, 53(3): 413-427, 2006.
45. Devriendt K, Groenen P, Van Esch H, van Dijck M, Van de Ven W, Fryns JP, et al.: Vesico-ureteral reflux: a genetic condition? *Eur J Pediatr*, 157(4): 265-271, 1998.
46. American Academy of Pediatrics: Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*, 103(4): 842-852, 1999.
47. Steele RW: Pediatric infectious disease. In Leggiadro RJ (Eds.): *The clinical handbook of pediatric infectious disease*. Newyork, London, The Parthenon Publishing Group, 1th ed. 1994, pp. 239-257.
48. Hodson EM, Wheeler DM, Vimalchandra D, Smith GH, Craig JC: Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*, 18(3): CD001532, 2007.
49. Beattie TJ: Imaging guidelines for urinary tract infection in childhood; time for change? *Arch Dis Child*, 89(5): 398-399, 2004.
50. Asscher AW, McLarchlan MS, Jones RV, Meller S, Sussman M, Harrison S, et al.: Screening for asymptomatic urinary tract infections in schoolgirls. A two-centre feasibility study. *Lancet*, 2(7819): 1-4, 1973.
51. Malizia AA, Reiman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson RC, et al.: Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytef (Teflon). *Jama*, 251(24): 3277-3281, 1984.
52. Puri P, Ninan GK, Surana R: Subureteric teflon injection (STING). Results of a European survey. *Eur Urol*, 27(1): 71-75, 1995.
53. Elder JS: Vesicourethral reflux. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE (Eds.): *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 19th ed. 2011, pp. 1834-1838.
54. Aygün C ve Tekgül S: Çocuklarda idrar kontrolü ve işeme disfonksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi*, 19(1): 65-71, 1998.
55. Feng WC and Churchill BM: Dysfunctional elimination syndrome in children without obvious spinal cord diseases. *Pediatr Clin North Am*, 48(6): 1489-1504, 2001.
56. Herndon CD and Joseph DB: Urinary incontinence. *Pediatr Clin North Am*, 53(3): 363-377, 2006.

57. Stein Z and Susser M: Social factors in the development of sphincter control. *Dev Med Child Neurol*, 9: 692-706, 1967.
58. Neveus T, Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al.: The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*, 176(1): 314-324, 2006.
59. Elder JS: Voiding dysfunction. In Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE (Eds.): *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 19th ed. 2011, pp. 1847-1852.
60. Bower WF, Yip SK, Yeung CK: Dysfunctional elimination symptoms in childhood and adulthood. *J Urol*, 174(4): 1623-1628, 2005.
61. Vincent SA: Postural control of urinary incontinence. The curtsy sign. *Lancet*, 17(2): 631-632, 1966.
62. Jansson UB, Hanson M, Hanson E, Hellström AL, Sillén U: Voiding pattern in healthy children 0 to 3 years old: a longitudinal study. *J Urol*, 164: 205, 2000.
63. Alpay H and Bıyıklı N: İşeme bozuklukları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/ Official Journal of the Turkish Society of Nephrology*, 12(3): 122-126, 2003.
64. Akbal C, Genç Y, Burgu B, Özden E, Tekgül S: Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol*, 173(3): 969-973, 2005.
65. Feldman AS and Bauer S: Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr*, 18(2): 139-147, 2006.
66. Pohl HG, Bauer SB, Borer JG, Diamond DA, Kelly MD, Grant R, et al.: The outcome of voiding dysfunction managed with clean intermittent catheterization in neurologically and anatomically normal children. *BJU Int*, 89(9): 923-927, 2002.
67. Hinman F, Bauman FW: Vesical and ureteral damage from voiding dysfunction in boys without neurologic or obstructive disease. *J Urol*, 167(2 Pt 2): 1069-1073, 2002.
68. DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Mathews B (Eds.): American Psychiatric Association. Washington, American Pschiatric Press Inc, 4th ed. 1995, p. 1314.
69. Ünüvar T and Sönmez F: The role of urine osmolality and ions in the pathogenesis of primary enuresis nocturna and in the prediction of responses to desmopressin and conditioning therapies. *Int Urol Nephrol*, 37: 751-757, 2005.
70. Rushton HG: Wetting and functional voiding disorders. *Urol Clin North Am*, 22(1): 75-93, 1995.
71. Ünal S, Akbulut A, Karabacak OR: Çocuklarda idrar kaçırma: nörolojik olmayan nedenler. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 6: 130-134, 1997.

72. Koff SA and Jayanthi VR: Nocturnal enuresis. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. (Eds.): Campbell's urology. Philadelphia, WB Saunders, 8th ed. 2002, pp. 2273-2283.
73. Hjälmås K: Nocturnal Enuresis. In Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand P (Eds.): Pediatric Urology. Philadelphia, WB Saunders, 2th ed. 2001, pp. 497-510.
74. Bakwin H: Enuresis. *Am J Dis Child*, 123(1): 86, 1972.
75. Chiozza ML, Bernardinelli L, Caione P, Del-Gado R, Ferrara P, Giorgi PL, et al.: An Italian epidemiological multicentre study of nocturnal enuresis. *Br J Urol*, 81(3): 86-89, 1998.
76. Norgaard JP, Djurhuus JC, Watanabe H, Stenberg A, Lettgen B: Experience and current status of research into the pathophysiology of nocturnal enuresis. *BJU*, 79: 825-835, 1997.
77. Loevs B, Hoebeke P, Raes A, Messiaen L, De Paepe A, Vande Walle J: Does monosymptomatic enuresis exist? A molecular genetic exploration of 32 families with enuresis/incontinence. *BJU Int*, 90: 76-83, 2002.
78. Kefi A and Tekgül S: Nokturnal Enurezis. *Turk Uroloji Dergisi*, 32(1): 99-105, 2006.
79. Cendron M: Primary nocturnal enuresis: current. *Am Fam Physician*, 59(5): 1205-1220, 1999.
80. Mishra PC, Agarwal VK, Rahman H: Therapeutic trial of amitryptiline in the treatment of nocturnal enuresis-a controlled study. *Indian Pediatr*, 17(3): 279-285, 1980.
81. Gordon AML and Hausmann DA: Incontinence and enuresis. *Pediatr Clin North Am*, 34: 1159-1174, 1987.
82. Rushton HG: Enuresis. In Kher K, Makker SP (Eds.): *Clinical Pediatric Nephrology*. McGraw-Hill, New York, 1992, pp. 399-419.
83. Londen A, Londen-Barentsen MW, Son MJ, Mulder GA: Arousal training for children suffering from nocturnal enuresis: a 2 1/2 year follow-up. *Behav Res Ther*, 31(6): 613-615, 1993.
84. Harari MD and Moulden A: Nocturnal enuresis: what is happening? *J Paediatr Child Health*, 36(1): 78-81; 2000.
85. Alon US: Nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol*, 9(3): 94-103, 1995.
86. Johnson M: Nocturnal enuresis. *Urol Nurs*, 18(4): 259-275, 1998.
87. Cossio SE: Enuresis. *South Med J*, 95(2): 183-187, 2002.
88. Tahmaz L, Kibar Y, Yildirim I, Ceylan S, Dayanc M: Combination therapy of imipramine with oxybutynin in children with enuresis nocturna. *Urol Int*, 65(3): 135-139, 2000.

89. Persson-Junemann C, Seemann O, Kohrmann KU, Junemann KP, Alken P: Comparison of urodynamic findings and response to oxybutynin in nocturnal enuresis. *Eur Urol*, 24(1): 92-96, 1993.
90. Caione P, Arena F, Biraghi M, Cigna RM, Chendi D, Chiozza ML, et al.: Nocturnal enuresis and daytime wetting: a multicentric trial with oxybutynin and desmopressin. *Eur Urol*, 31(4): 459-463, 1997.
91. Smellie JM, Hodson CJ, Edwards D, Normand IC: Clinical and Radiological Features of Urinary Infection in Childhood. *Br Med J*, 2(5419): 1222-1226, 1964.
92. Honken O, Jahnukainen T, Mertsola J, Eskola J, Ruuskanen O: Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*, 19(7): 630-634, 2000.
93. Ferry S, Andersson SO, Burman LG, Westman G: Optimized urinary microscopy for assessment of bacteriuria in primary care. *J Fam Pract*, 31(2): 153-161, 1990.
94. Li PS, Ma LC, Wong SN: Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants? *J Paediatr Child Health*, 38(4): 377-381, 2002.
95. Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A, Lonergan GJ: Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology*, 221(2): 359-365, 2001.
96. Bosio M: Cystosonography with echocontrast: a new imaging modality to detect vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol*, 28(4): 250-255, 1998.
97. Unver T, Alpay H, Biyikli NK, Ones T: Comparison of direct radionuclide cystography and voiding cystourethrography in detecting vesicoureteral reflux. *Pediatr Int*, 48(3): 287-291, 2006.
98. Polito C, Rambaldi PF, La-Manna A, Mansi L, Di-Toro R: Enhanced detection of vesicoureteric reflux with isotopic cystography. *Pediatr Nephrol*, 14: 827-830, 2000.
99. Gordon I: Paediatric aspects of radionuclides in nephrourology. In Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW (Eds.): *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Hong Kong, Churchill Livingstone, 1994, pp. 259-269.
100. Goldraich NP and Goldraich IH: Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*, 9: 221-226, 1995.
101. Sty JR and Pan CG: Genitourinary imaging techniques. *Pediatr Clin North Am*, 53(3): 339-361, 2006.
102. Schlager TA, Hendley OJ, Bell AL, Whittam TS: Clonal diversity of *Escherichia coli* colonizing stools and urinary tract of young girls. *Infect Immun*, 70: 1225-1229, 2002.
103. Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A, Özçakar ZB, Acar B, Güriz H, et al.: Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 28(5): 413-416, 2006.

104. Donoso G, Kuyvenhoven JD, Ham H, Piepsz A: Tc-99m MAG3 diüretic renography in children: a comparison between F0 and F20. *Nucl Med Com*, 24: 1189-1193, 2003.
105. Tamgaç F ve Erselcan T: Klinik Uygulamada Nükleer Tıp. İstanbul, Ünal Ofset, 2001, s. 120-140.
106. Buyan N: Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonları. Söylemezoğlu O (Eds.): Üriner sistem enfeksiyonları. Ankara, Gazi Üniversitesi Yayınları, 2000, s. 1-40.
107. Shortliffe LM: Urinary tract infection in infants and children. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. (Eds.): *Campbell's urology*. Philadelphia, WB Saunders, 8th ed. 2002, pp. 1846-1884.
108. Fritzsche M, Ammann RA, Droz S, Bianchetti MG, Aebi C: Changes in antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing urinary tract infections in hospitalized children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 24(3): 233-235, 2005.
109. Gupta K: Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am*, 17(2): 243-259, 2003.
110. Ashkenazi S, Even-Tov S, Samra Z, Dinari G: Uropathogens of various childhood populations and their antibiotic susceptibility. *Pediatr Infect Dis J*, 10(10): 742-746, 1991.
111. Abrahamsson K, Hansson S, Larsson P, Jodal U: Antibiotic treatment for five days is effective in children with acute cystitis. *Acta Paediatr*, 91(1): 55-58, 2002.
112. Christensen AM and Shaw K: Urinary tract infection in childhood. In Kaplan BS, Meyers KEC (Eds.): *Pediatric nephrology and urology. The requisites in Pediatrics*, Philadelphia, Elsevier Mosby, 2004, pp. 317-325.
113. Koyle MA, Barqawi A, Wild J, Passamaneck M, Furness PD: Pediatric urinary tract infections: the role of fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J*, 22(12): 1133-1137, 2003.
114. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB: Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis*, 25(5): 1196-1204, 1997.
115. Jafri HS and McCracken GH: Fluoroquinolones in paediatrics. *Drugs*, 58(2): 43-48, 1999.
116. Grady R: Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*, 22(12): 1128-1132, 2003.
117. Sobel JD and Vazquez JA: Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol*, 17(6): 410-414, 1999.
118. Ransley PG and Risdon RA: The pathogenesis of reflux nephropathy. *Contrib Nephrol*, 16: 90-97, 1979.
119. Malhotra SM and Kennedy WA: Urinary tract infections in children: treatment. *Urol Clin North Am*, 31(3): 527-534, 2004.

120. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al.: Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 157(5): 1846-1851, 1997.
121. Mangiarotti P, Pizzini C, Fanos V: Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review. *J Chemother*, 12(2): 115-123, 2000.
122. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF, Martin D, Gregory D, McKeivitt M, et al.: Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 92(6): 770-775, 1980.
123. Schaeffer AJ, Jones JM, Flynn SS: Prophylactic efficacy of cinoxacin in recurrent urinary tract infection: biologic effects on the vaginal and fecal flora. *J Urol*, 127(6): 1128-1131, 1982.
124. Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C: Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*, 3: CD001209, 2004.
125. Jakobsson B, Berg U, Svensson L: Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child*, 70(2): 111-115, 1994.
126. Rushton HG and Majd M: Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol*, 148(5): 1726-1732, 1992.
127. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G: Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol*, 20(8): 1043-1053, 2005.
128. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN: Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol*, 12(9): 727-736, 1998.
129. Wennerstrom M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U: Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens*, 18(4): 485-491, 2000.
130. Özsoy MF, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A: Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar: Klinik önemi ve getirdiği sorunlar. *Flora*, 6(1): 3-23, 2001.
131. Abraham EP and Chain E: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Rev Infect Dis*, 10(4): 677-678, 1988.
132. Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K: Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. *Korean J Lab Med*, 28(6): 401-412, 2008.
133. Datta N and Kontomichalou P: Penicillinasesynthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature*, 208(5007): 239-241, 1965.
134. Falagas ME, and Karageorgopoulos DE: Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect*, 73(4): 345-354, 2009.

135. Ambler RP: The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 289(1036): 321-331, 1980.
136. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*, 39(6): 1211-1233, 1995.
137. Arman D: Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar ve klinik önemi. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (Eds.): Önemli ve sorunlu gram negatif bakteri enfeksiyonları. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004, s. 85-94.
138. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH: Origin and impact of plasmid mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 13(1): 17-29, 1994.
139. Bradford P: Extended spectrum beta lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*, 14(4): 933-951, 2001.
140. Esen S: ESBL'lerin Epidemiyolojik Özellikleri. Köksal İ (Eds.): Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1. Baskı, 2004, s. 26-30.
141. Gür D, Pitt TL, Hall LM, Akalin HE, Livermore DM: Diversity of klebsiellae with extended-spectrum beta-lactamases at a Turkish university hospital. *J Hosp Infect*, 22(2): 163-167, 1992.
142. Garcia-Rodriguez JA, Jones RN; MYSTIC Programme Study Group: Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programme. *J Chemother*, 14(1): 25-32, 2002.
143. Paterson DL and Bonomo RA: Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*, 18(4): 657-686, 2005.
144. Gülay Z: ESBL 'lerin tanı yöntemleri. In Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ. (Eds): Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar. Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1. Baskı, 2004, s. 13-26.
145. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standarts for antimicrobial susceptibility testing. 19th informational supplement. M100-S19. Wayne PA: CLSI, 2009.
146. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al.: Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*, 14(1): 144-153, 2008.
147. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al.: Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*, 168(17): 1897-1902, 2008.
148. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al.: Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

- in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother*, 46(5): 1481-1491, 2002.
149. Kuo KC, Shen YH, Hwang KP: Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in children: a case-control retrospective study in a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 40(3): 248-254, 2007.
 150. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, et al.: Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics*, 115(4): 942-949, 2005.
 151. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY, et al.: Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case control and molecular epidemiology investigation. *J Infect Dis*, 174(3): 529-536, 1996.
 152. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romeo L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, et al.: Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*, 42(3): 1089-1094, 2004.
 153. Paterson DL, Ko WC, Mohapatra S: *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: impact of extended spectrum β -lactamases production in a global study of 216 patients. Abstract J210. Present at the 37th Interscience Congress on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 28- October 1, 1997, Toronto, Canada.
 154. Akova M: Dikkat: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) var! *Ankem Dergisi*, 18(2): 98-103, 2004.
 155. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Fishman NO, Bilker WB, et al.: Risk factors for increasing multidrug resistance among extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis*, 40(9): 1317-1324, 2005.
 156. Patterson JE: Antibiotic utilization, is there an effect on antimicrobial resistance. *Chest*, 119: 426-430, 2001.
 157. Pahsa A ve Erdem H: ESBL'lerin kontrol önlemleri ve korunma. Köksal İ (Eds.): Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1. Baskı, 2004, s. 35-40.
 158. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 16th informational supplement, M100-S16. Wayne PA: CLSI, 2006.
 159. Rice LB: Successful interventions for gram-negative resistance to extended-spectrum beta-lactam antibiotics. *Pharmacotherapy* 19(8 Pt 2): 120-128, 1999.
 160. Pena C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Linares J, et al.: Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase in the intensive care unit. *J Hosp Infect*, 35: 9-16, 1997.

161. Ho PL, Chan WM, Tsang KW, Wong SS, Young K: Extended-spectrum beta lactamases: frequency, risk factors, and outcomes. *Pharmacotherapy*, 22: 14-20, 2002.
162. Mangeney N, Niel P, Paul G, Faubert E, Hue S, Dupeyron C, et al.: A 5-year epidemiological study of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella Pneumoniae* isolates in a medium- and long-stay neurological unit. *J Appl Microbiol*, 88: 504-511, 2000.
163. Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C, Lopez-Perezagua MDM, Amador C: Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli*. *Adult Urology*, 68: 1169-1174, 2006.
164. Vranes J, Marijan T, Bedenic B, Mlinaric-Dzepina A, Katic S, Kalenic S: Clonal dissemination of highly virulent extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from the urine of non-hospitalised patients in Zagreb region. *Int J Antimicrob Agents*, 31(1): 19-24, 2008.
165. Pullukçu H, Aydemir Ş, Işıkgöz-Taşbakan M, Çilli F, Tünger A, Ulusoy S: Susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urine isolates to fosfomicin, ciprofloxacin, amikasin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Turk J Med Sci*, 38(2): 175-180, 2008.
166. Briongos-Figuero LS, Gomez-Traveso T, Bachiller-Luque P, Dominguez-Gill Gonzalez M, Gomez-Nieto A, Palacios-Martin T, et al.: Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract*, 66(9): 891-896, 2012.
167. Kizilca O, Siraneci R, Yılmaz A, Hatipoğlu N, Ozturk E, Kıyak A, et al.: Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int*, 54(6): 858-862, 2012.
168. Kim B, Kim J, Seo MR, Wie SH, Cho YK, Lim SK, et al.: Clinical characteristics of community-acquired acute pyelonephritis caused by ESBL-producing pathogens in South Korea. *Infection*, 41(3): 603-612, 2013.
169. McGregor JC, Elman MR, Bearden DT, Smith DH: Sex and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates from outpatients. *BMC Fam Pract*, 22: 14-25, 2013.
170. Daoud Z and Afif C: *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections of Lebanese patients between 2000 and 2009: Epidemiology and profiles of resistance. *Chemother Res Pract*, doi: 10.1155/2011/218431, 2011.
171. Yang YS, Ku CH, Lin JC, Shang ST, Chiu CH, Yeh KM, et al.: Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* on the outcome of community-onset bacteremic urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect*, 43(3): 194-199, 2010.
172. Azap OK, Arslan H, Serefhanoğlu K, Colakoğlu S, Erdoğan H, Timurkaynak F, et al.: Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Mikrobiol Infect*, 16(2): 147-151, 2010.

173. Al-Otaibi FE and Bukhari EE: Clinical and laboratory profiles of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a tertiary care center in central Saudi Arabia. *Saudi Med J*, 34(2): 171-176, 2013.
174. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, et al.: Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol*, 25(5): 919-925, 2010.
175. Özçakar ZB, Yalçinkaya F, Kavaz A, Kadioğlu G, Elhan AH, Aysev D, et al.: Urinary tract infections owing to ESBL-producing bacteria: microorganisms change--clinical pattern does not. *Acta Paediatr*, 100(8): e61-64, 2011.
176. Singh-Grewall D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systemic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*, 90(8): 853-858, 2005.
177. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal CG, Quintana S, et al.: Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -laktamases. *J Antimicrob Chemother*, 57(4): 780-783, 2006.
178. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA: Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 159(10): 924-928, 2005.
179. Murray BE, Rensimer ER, DuPont HL: Emergence high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim-sulfametoxazole. *N Engl J Med*, 306(3): 130-135, 1982.
180. Abdel-Hag N, Abuhammour W, Asmar B, Thomas R, Dabbagh S, Gonzalez R.: Nasopharyngeal colonization with streptococcus pneumoniae in children receiving trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*, 18(7): 647-649, 1999.
181. Çelebi S, Yüce N, Çakır D, Hacımustafaoğlu M, Özkaya G: Çocuklarda Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz üreten *E. coli* enfeksiyonlarında risk faktörleri ve klinik sonuçları. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 3: 5-10, 2009.
182. Arpin C, Dubois V, Maugein J, Jullin J, Dutilh B, Brochet JP, et al.: Clinical and molecular analysis of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteria in the community setting. *Journal of Clinical Mikrobiology*, 43(10): 5048-5054, 2005.
183. Spanu T, Luzzaro F, Perili M, Amicosante G, Toniolo A, Fadda G, and the Italian ESBL Study Group: Occurrence of extended-spectrum β -laktamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to β -laktams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother*, 46(1): 196-202, 2002.
184. Chanawong A, M'Zali FH, Heritage J, Lulitanond A, Hawkey PM: SHV-12, SHV-5, SHV-2a and VEB-1 extended-spectrum beta-laktamases in Gram-negative bacteria isolated in a university hospital in Thailand. *J Antimicrob Chemother*, 48(6): 839-852, 2001.

185. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO: Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*, 32(8): 1162-1171, 2001.
186. Lescure FX, Eveillard M, Douadi Y, Eb F: Community-acquired multiresistant bacteria: an emerging problem? *J Hosp Infect*, 49(2): 149-151, 2001.
187. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L: Emergence of enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-laktamases in the community. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 56(1): 52-59, 2005.
188. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al.: Outcome cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -laktamase: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*, 39(6): 2206-2212, 2001.
189. Colodner R: Extended-spectrum beta-lactamases: A challenge for clinical microbiologists and infection control spacialists. *Am J Infect Control*, 33(2): 104-107, 2005.
190. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, et al.: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* blood stream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med*, 28(12): 1718-1723, 2002.
191. Bin C, Hui W, Renyuan Z, Yongzhong N, Xiuli X, Yingchun X, et al.: Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 56(4): 351-357, 2006.
192. Rupp ME and Fey PD: Extended spectrum β -laktamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae. *Drugs*, 63(4): 353-365, 2003.
193. Pangon B, Bizet C, Bure A, Pichon F, Philippon A, Regnier B, et al.: In vivo selection of a cephamycin-resistant porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3 β -laktamase. *J Infect Dis*, 159(5): 1005-1006, 1989.
194. Rebeck JA, Olsen KM, Fey PD, Bergman KL, Rupp ME: In vitro activities of parenteral β -laktam antimicrobials against TEM-10-, TEM 20- and SHV-5-derived extended-spectrum β -laktamase expressed in isogenic *Escherichia coli* host. *J Antimicrob Chemother*, 46(3): 461-464, 2000.
195. Thomson KS and Moland ES: Cefepime, piperacili-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*, 45(12): 3548-3554, 2001.
196. Puerto AS, Fernandez JG, del Castillo Jde D, Pino MJ, Angulo GP: In vitro activity of beta-laktam and non-beta-laktam antibiotics in extended-spectrum beta-laktamase-

- producing clinical isolates of *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 54(2): 135-139, 2006.
- ¹⁹⁷. Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, Nakashima K, Ito H, Ohsuka S: PCR detection of metallo-beta-laktamase gene (*blaIMP*) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum beta-laktams. *J Clin Microbiol*, 34(12): 2909-2913, 1996.

Ek Tablo 1. GSBL Pozitif *E. coli* ile İYE Gelişen Olgu Grubu (1. Grup)

	Adı soyadı	Dosya numarası		Adı soyadı	Dosya numarası
1	B. A.	814455	30	H. H.	908016
2	Z. G.	813836	31	B. S.	971358
3	B. Ö.	801005	32	K. K.	856404
4	Ö. Y.	235815	33	S. G.	917518
5	P. A.	759285	34	F. T.	297961
6	S. M. B.	857714			
7	İ. Y.	828717			
8	Z. Ö.	895485			
9	Ş. A.	883492			
10	G. K.	677618			
11	Ü. K.	733557			
12	Y. T.	919135			
13	E. Ç.	463800			
14	S. B.	513487			
15	Y. S. K.	983829			
16	Ş. Y. M.	961132			
17	İ. Ö.	956123			
18	H. F. M.	914235			
19	Z. Ö.	935421			
20	A. G.	929137			
21	Y. E. Ç.	945648			
22	M. I. T.	366645			
23	B. B.	844561			
24	E. Ş.	866778			
25	S. D.	958905			
26	M. A. M.	894437			
27	M. O.	858631			
28	N. G.	803026			
29	G. N. Y.	838337			

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

Ek Tablo 2. GSBL Negatif *E. coli* ile İYE Gelişen Olgu Grubu (2. Grup)

	Adı soyadı	Dosya numarası		Adı soyadı	Dosya numarası
1	M. A. Ş.	674377	30	S. K.	857717
2	M. T.	723622	31	E. A.	883465
3	T. B.	705610	32	F. K.	754852
4	E. T.	911886	33	K. Ç.	787068
5	M. Y.	846489	34	A. Y.	571115
6	A. Y.	851854	35	H. Ş.	867381
7	K. Ş.	526407	36	E. S.	839678
8	A. T.	881914	37	E. İ.	854088
9	B. A.	848351	38	T. Ç.	859469
10	F. Ş. P.	687967	39	C. A.	821778
11	A. Y.	556788	40	M. H. B.	448933
12	S. A.	466206	41	G. K.	803828
13	B. Y.	732809	42	Z. D.	844174
14	D. U.	373270	43	Z. P.	470921
15	S. K.	688055	44	A. C.	823284
16	S. B.	906352	45	Ü. Z. Ö.	900647
17	M. K.	828366			
18	B. K.	896551			
19	Ö. A.	861932			
20	N. A.	830636			
21	N. D.	879720			
22	N. B.	910761			
23	M. Ç.	916063			
24	N. H.	969354			
25	Z. Y. K.	932681			
26	E. B.	949723			
27	A. T.	969436			
28	İ. T. Ş.	989399			
29	B. Ö.	946425			

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu