

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

**ÇOCUKLUK YAŞ GRUBUNDA  
GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ POZİTİF  
BAKTERİLERLE GELİŞEN İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA  
RİSK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. İlkey ER**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU**

**ANKARA**

**2008**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle eğitim ve öğretimimizde sınırsız emeği olan çok saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Profesör Dr. Gülsev KALE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında benden engin bilimsel tecrübesini, yardımlarını ve manevi desteğini esirgemeyen tez hocam Sayın Profesör Dr. Rezan TOPALOĞLU'na sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Tezimin oluşum ve hazırlanmasında değerli fikir ve önerilerini benimle paylaşan Sayın Profesör Dr. Deniz GÜR hocama ve tezimin istatistik aşamasında bana tüm öğrettikleri ve özverili yardımları nedeniyle Sayın Profesör Dr. Bahar GÜÇİZ DOĞAN hocama teşekkür ederim.

Sıcacık ve güleryüzlü ortamında çalışmaktan büyük haz ve gurur duyduğum Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Anabili Dalı'nın çok kıymetli hocaları başta Sayın Profesör Dr. Ayşin BAKKALOĞLU'na ve diğer tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarımın eğitimime katkılarından, tüm bölüm çalışanlarına da yardımlarından dolayı ayrı ayrı teşekkür ederim. Ayrıca tezime katkıları nedeniyle Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nın değerli çalışanlarına da teşekkür ederim.

Pediatric ailesinin birbirinden kıymetli tüm saygıdeğer hocalarıma yetişmemizdeki emekleri için yürekten teşekkür ederim.

Ve benden her türlü desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

**ER İlkay, Çocukluk Yaş Grubunda Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Pozitif Bakterilerle Gelişen İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Tedavi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi, Ankara, 2008.** İlk olarak 1980’li yıllarda nozokomial *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tanımlanan genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar (GSBL); penisilinleri, çoğu sefalosporinleri ve monobaktamları hidroliz edebilmektedirler. Günümüzde bu enzimi sentezleyen suşların çoğu ülkede hızla yaygınlaştığı ve neden oldukları bakteriyemilerde fatalitenin önemli derecede arttığı bilinmektedir. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), in vitro testlerde GSBL’lerin tanımlanmasını ve sefamisinler dışında tüm sefalosporinlere dirençli olarak bildirilmesini önermektedir. Ancak çocuklarda GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarıyla ilgili alınacak önlemler ve uygulanacak tedaviler net değildir. Bu çalışmada ayaktan polikliniklere başvuran çocuk hastalarda GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında; risk faktörleri, antimikrobiyal direnç, uygulanan tedaviler ve bu tedavilere alınan yanıtlar araştırılmıştır. 1 Ocak 2004-31 Aralık 2006 tarihleri arasında, 155 hastanın hastanemiz polikliniklerinde GSBL (+) İYE tanısı aldığı belirlenmiştir. Aynı sayı, yaş ve cinsiyette GSBL (-) İYE tanısı almış çocuklardan kontrol grubu oluşturulmuştur. Bu üç yıl içinde GSBL (+) İYE’lerde hafif bir artış saptanmış ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). GSBL (+) İYE’nin 0-11 ay arasındaki erkek çocuklarda, GSBL (-) İYE’nin 60 ay ve üstü kız çocuklarda daha fazla geçirildiği belirlenmiştir ( $p=0,000$ ). İki grup arasında semptomlar açısından fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Her iki grupta da en fazla üreyen bakteri *E.coli*’dir. *Klebsiella* ssp. üremesi GSBL (+) İYE tanısı alanlarda GSBL (-) İYE tanısı alanlara göre daha fazla bulunmuştur ( $p=0,000$ ). GSBL üreten mikroorganizmaların in vitro dirençleri; amoksisilin-klavulanat için %87, TMP-SMX için %64, kinolon için %33 ve aminoglikozit için %21 iken GSBL üretmeyen mikroorganizmalarda amoksisilin-klavulanat için %34, TMP-SMX için %44, kinolon için %3 ve aminoglikozit için %2 olarak bulunmuş olup aradaki farklar anlamlıdır ( $p<0,05$ ). GSBL üretenler CLSI kriterlerine göre tüm sefalosporinlere dirençli tanımlanmıştır. GSBL üretmeyenlerde 4. kuşak sefalosporin direnci saptanmazken,

diğer sefalosporinlere karşı direncin %1-28 arasında değiştiğı belirlenmiştir. Her iki grup da karbepenemlere %100 duyarlı bulunmuştur. Altta yatan bir hastalığı bulunanlar ve son 3 ay içinde hastaneye yatanlar, enfeksiyon geçirenler, antibiyotik kullananlar GSBL (+) İYE geçirenlerde daha fazla bulunmuştur (p=0,000). Logistik regresyon analiziyle de GSBL (+) İYE geçirme riskinin altta yatan bir hastalığın olması durumunda 6,6 kat, son 3 ay içinde hastaneye yatma durumunda 3,9 kat arttığı belirlenmiştir. Hastaların mevcut görüntüleme bulgularına bakıldığında, USG’de üriner sistem anomalisi olanların ve VCUG’da 4-5° VUR’u olanların GSBL pozitif grupta daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Tanı anında, GSBL pozitif gruptaki hastalarda yatırılarak tedavi edilme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,000). GSBL (+) İYE tanısı alan hastalara ilk olarak sefalosporinlerin, ikinci aminoglikozitlerin, üçüncü ise karbepenem ve aminoglikozit kombinasyonunun; GSBL (-) İYE tanısı alanlara ise en fazla sefalosporinlerin verildiğı gözlenmiştir. Sonuçta GSBL pozitif gruptakilerin %65,4’ünde, GSBL negatif gruptakilerin de %84,2’sinde kontrol kültürlerinde üreme olmadığı saptanmıştır. GSBL (+) İYE tanısı alan, sefalosporin verilen çocuklarda tedaviye cevap %49 iken aminoglikozitlere cevabın %65,6 olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda sefalosporin cevabının %49 bulunmasına rağmen, GSBL (+) mikroorganizmalardaki artan sefalosporin direnci unutulmamalı ve özellikle komplike İYE’lerde kullanmaktan kaçınılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı İYE, GSBL üreten *E. coli*, GSBL üreten *Klebsiella*, antimikrobiyal direnç, sefalosporin cevabı.

## ABSTRACT

**ER İlkay, Risk Factors and Treatment of Urinary Tract Infection Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase Positive Bacteria In Children, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara 2008.** Extended-spectrum B-lactamase, which was first shown in *Klebsilla pneumoniae* strains in 1980s, can hydrolyze penicillins, most of cephalosporins, and monobactams. Today, it is known that most of the strains producing this enzyme are widespread in many countries and fatality of bacteremia caused by these isolates have increased significantly. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommends the identification of ESBLs with in vitro tests, and to be reported as resistant against all the cephalosporins except cephamycins. However, measures to be taken regarding the urinary tract infections in children caused by ESBL-producing microorganisms and the treatment for these infections are not clear. In this study, risk factors, antimicrobial resistance, treatments, and responses to these treatments were investigated in children who were admitted to outpatient clinics with urinary tract infections caused by ESBL-producing microorganisms. It was documented that 155 patients were diagnosed with ESBL (+) UTI in the outpatient clinics of our hospital between January 1, 2004 and December 31, 2006. A control group was formed with children diagnosed with ESBL (-) UTI with corresponding number, age and gender characteristics. Although a slight increase in ESBL (+) UTI was found, this increment was not found to be statistically significant in subsequent years of 2004-2006 ( $p>0.05$ ). ESBL (+) UTI was more prevalent in males at the age group 0-11 months, and in females at the age group 60 months and older ( $p = 0.000$ ). No differences were seen between the two groups as regards to symptoms of UTI ( $p>0.05$ ). The most frequently isolated microorganism was *E. coli*, however *Klebsiella* spp. was found to be more frequent in those diagnosed with ESBL (+) UTI as compared to those diagnosed with ESBL (-) UTI ( $p=0.000$ ). While the in vitro resistance rates in ESBL (+) microorganisms were 87% for amoxicillin-clavulanate, 64% for TMP-SMX, 33% for quinolones, and 21% for aminoglycosides, the same values were 34%, 44%, 3%, and 2% respectively in ESBL (-)'s, and the differences between them were significant ( $p<0.05$ ). All ESBL-producers were identified as resistant to all the cephalosporins according to CLSI criteria. In non-ESBL producers, while no

resistance against fourth generation cephalosporins was found, the resistance against other cephalosporins was found to be between 1% and 28%. Both groups were found to be 100% susceptible to carbanapems. Incidences of having an underlying diseases and hospitalization, infections, use of antibiotics within in the last 3 months were found to be higher with ESBL (+) UTI ( $p = 0.000$ ). It was also found with logistic regression analysis that risk of suffering ESBL (+) UTI increased 6.6 fold in case of having an underlying disease, and 3.9 fold in case of hospitalization in the last 3 months. According to imaging studies of the patients, it was observed that urinary tract anomalies in USG and 4-5<sup>0</sup> VUR in VCUG were more frequent in ESBL-positive group. Hospitalization rate for treatment was higher in patients of the positive group in the time of diagnosis ( $p = 0.000$ ). It was observed that cephalosporins were prescribed in the first place for patients diagnosed with ESBL(+) UTI, aminoglycosides in the second place, and a combination of carbanapem and aminoglycoside in the third place, while cephalosporins were prescribed for the majority of those diagnosed with ESBL (-) UTI. As a result, it was found that no growth was seen in the control cultures in 65.4% of the patients in ESBL-positive group, and 84.2% of the patients in ESBL-negative group. It was observed that while response to treatment in children with ESBL (+) UTI and treated with cephalosporins was 49%, response was 65.6% in those treated with aminoglycosides. Although cephalosporin response is around 49% in our study, we have to aware of the growing resistance to cephalosporins in ESBL (+) microorganisms and we should avoid using them specially for patients with complicated UTI.

**Keywords:** Childhood UTI, E. coli producing ESBL, Klebsiella producing ESBL, antimicrobial resistance, response to cephalosporins.

## İÇİNDEKİLER

|                                                      | Sayfa |
|------------------------------------------------------|-------|
| TEŞEKKÜR.....                                        | ii    |
| ÖZET.....                                            | iii   |
| İNGİLİZCE ÖZET.....                                  | v     |
| İÇİNDEKİLER.....                                     | vii   |
| KISALTMALAR.....                                     | ix    |
| ŞEKİLLER.....                                        | xi    |
| TABLolar.....                                        | xii   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                               | 3     |
| 2.1. Çocukluk Çağında İdrar Yolu Enfeksiyonları..... | 3     |
| 2.1.1. Epidemiyoloji.....                            | 3     |
| 2.1.2. İYE’de Sınıflama.....                         | 3     |
| 2.1.3. İYE’de Üropatojenler.....                     | 4     |
| 2.1.4. İYE’de Patogenez.....                         | 5     |
| 2.1.5. İYE’de Risk Faktörleri.....                   | 8     |
| 2.1.5.1. Vezikoüreteral Reflü.....                   | 9     |
| 2.1.5.2. İşeme Disfonksiyonu.....                    | 13    |
| 2.1.6. İYE’de Klinik Bulgular.....                   | 22    |
| 2.1.7. İYE’de Tanı.....                              | 23    |
| 2.1.8. İYE’de Tedavi.....                            | 27    |
| 2.1.9. Asemptomatik Bakteriüri.....                  | 30    |
| 2.1.10. Fungal İYE.....                              | 31    |
| 2.1.11. İYE’de Profilaksi.....                       | 32    |

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.12. İYE’de Görüntüleme Yöntemleri.....                  | 32        |
| 2.1.13. İYE’de Komplikasyonlar ve Prognoz.....              | 38        |
| 2.2. İYE ve Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -laktamazlar..... | 39        |
| 2.2.1. $\beta$ -laktamazlar.....                            | 39        |
| 2.2.2. Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -laktamazlar.....      | 39        |
| 2.2.3. GSBL Prevelansı.....                                 | 40        |
| 2.2.4. İlk Kez Türkiye’den Bildirilen GSBL’ler.....         | 40        |
| 2.2.5. GSBL’ler İçin Belirlenen Risk Faktörleri.....        | 41        |
| 2.2.6. GSBL’nin Saptanması ve Bildirimi.....                | 42        |
| 2.2.7. GSBL’lerin Klinik Önemi.....                         | 43        |
| <b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>                            | <b>44</b> |
| 3.1. Laboratuvar Tetkikleri.....                            | 45        |
| 3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....                       | 47        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                     | <b>48</b> |
| Ek Tablolar.....                                            | 69        |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                     | <b>71</b> |
| <b>6. SONUÇLAR.....</b>                                     | <b>81</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR.....</b>                                    | <b>85</b> |

## KISALTMALAR

|                               |                                             |
|-------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>GSBL</b>                   | Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -laktamaz     |
| <b>CLSI</b>                   | Clinical and Laboratory Standards Institute |
| <b>İYE</b>                    | İdrar Yolu Enfeksiyonu                      |
| <b>UPEC</b>                   | Üropatojen E.coli                           |
| <b>TNF<math>\alpha</math></b> | Tümör Nekrozis Faktör Alfa                  |
| <b>IL</b>                     | Interlökin                                  |
| <b>TLR</b>                    | Toll-like Reseptör                          |
| <b>HSP</b>                    | Heat Shock Protein                          |
| <b>VUR</b>                    | Vezikoüreteral Reflü                        |
| <b>VCUG</b>                   | Voiding Sistoüretrogram                     |
| <b>MRI</b>                    | Magnetik Rezonans Görüntüleme               |
| <b>USG</b>                    | Ultrasonografi                              |
| <b>EN</b>                     | Enürezis Noktürna                           |
| <b>CFU</b>                    | Colony-Forming Units                        |
| <b>SPA</b>                    | Suprapubik Aspirasyon                       |
| <b>APA</b>                    | Amerikan Pediatri Akademisi                 |
| <b>TMP-SMX</b>                | Trimetoprim Sulfametoksazol                 |
| <b>ASB</b>                    | Asemptomatik Bakteriüri                     |
| <b>IDSA</b>                   | Infectious Disease Society of America       |
| <b>ssp</b>                    | subspecies                                  |
| <b>RNC</b>                    | Radyonüklid Sistoüretrografi                |
| <b>HN</b>                     | Hidronefroz                                 |
| <b>APÇ</b>                    | Antero-Posterior Çap                        |
| <b>GH</b>                     | Gestasyonel Hafta                           |
| <b>SFU</b>                    | Society for Fetal Urology                   |
| <b>Tc</b>                     | Teknisyum                                   |
| <b>MAG3</b>                   | Merkaptoasetiltriglisin                     |
| <b>DMSA</b>                   | Dimerkapto süksinik asit                    |
| <b>DTPA</b>                   | Dietilentriaminpenta-asetik asit            |
| <b>MİK</b>                    | Minimum İnhibitor Konsantrasyon             |
| <b>WHO</b>                    | World Health Organization                   |

|              |                     |
|--------------|---------------------|
| <b>GÜS</b>   | Genitoüriner Sistem |
| <b>TEM</b>   | $\beta$ -laktamaz   |
| <b>SHV</b>   | $\beta$ -laktamaz   |
| <b>PER</b>   | $\beta$ -laktamaz   |
| <b>OXA</b>   | $\beta$ -laktamaz   |
| <b>CTX-M</b> | $\beta$ -laktamaz   |
| <b>AmpC</b>  | $\beta$ -laktamaz   |

## ŞEKİLLER

| Şekil |                                                                                                            | Sayfa |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1   | Renal Skar Patogenezi.....                                                                                 | 7     |
| 2.2   | VUR Evrelendirmesi.....                                                                                    | 10    |
| 2.3   | Mesane Fizyolojisi.....                                                                                    | 14    |
| 3.1   | Disk Diffüzyon Testi, GSBL (+).....                                                                        | 46    |
| 3.2   | Disk Diffüzyon Testi, GSBL (+).....                                                                        | 46    |
| 4.1   | GSBL pozitif ve negatif İYE etkenlerinde çeşitli antimikrobiyal<br>ilaçlara belirlenen dirençler (%)...... | 51    |

## TABLOLAR

| Tablo                                                                                                  | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1 Çocuklarda Üriner Sistem Patojenleri.....                                                          | 5     |
| 2.2 İYE’de Risk Faktörleri.....                                                                        | 9     |
| 2.3 Çocuklarda İnkontinans Nedenleri.....                                                              | 15    |
| 2.4 İşeme Disfonksiyonunda Kullanılan Ajanlar.....                                                     | 20    |
| 2.5 İYE’de Tanı Kriterleri.....                                                                        | 24    |
| 2.6 İdrar Tetkikinin Parametrelerinin Sensitivite ve Spesifitesi.....                                  | 26    |
| 2.7 Çocuklarda İYE’de kullanılan oral antimikrobiyal ilaçlar.....                                      | 27    |
| 2.8 Çocuklarda İYE’de kullanılan parenteral antimikrobiyal ilaçlar.....                                | 28    |
| 2.9 Profilaktik antibiyotik.....                                                                       | 32    |
| 2.10 Antenatal Derecelendirme.....                                                                     | 34    |
| 2.11 SFU’nun Konjenital Hidronefroz Derecelendirmesi.....                                              | 35    |
| 4.1. İYE tanısı alan hastaların yaş, cinsiyet ve yıllara göre dağılımı.....                            | 48    |
| 4.2 GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların yıllara göre dağılımı.....                      | 48    |
| 4.3 GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların yaş, cinsiyet ve yıllara göre dağılımı.....     | 49    |
| 4.4 GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan çocukların semptomlara göre dağılımı.....                  | 50    |
| 4.5 GSBL pozitif ve negatif İYE’lerde ilk tanıda üreyen mikroorganizmalar.....                         | 51    |
| 4.6 GSBL pozitif ve negatif İYE etkenlerinde çeşitli antimikrobiyal ilaçlara belirlenen dirençler..... | 52    |
| 4.7 GSBL pozitif ve negatif İYE’lerde olası risk faktörleri.....                                       | 53    |
| 4.8 GSBL pozitif İYE’lerde regresyon sonucuna göre belirlenen risk faktörleri.....                     | 54    |

|             |                                                                                                                                                                      |    |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>4.9</b>  | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alanların altta yatan hastalıklara göre dağılımı.....                                                                             | 55 |
| <b>4.10</b> | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alanların son 3 ayda geçirilen enfeksiyonlara göre dağılımı.....                                                                  | 56 |
| <b>4.11</b> | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alanlarda son 3 ayda kullanılan antibiyotiklere göre dağılımı.....                                                                | 56 |
| <b>4.12</b> | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastalardan son 3 ayda hastaneye yatırılanların yatış nedenlerine göre dağılımı.....                                         | 57 |
| <b>4.13</b> | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların USG bulguları..                                                                                                   | 58 |
| <b>4.14</b> | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların VCUG bulguları.....                                                                                               | 59 |
| <b>4.15</b> | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların DMSA bulguları.....                                                                                               | 60 |
| <b>4.16</b> | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların DTPA/MAG3 bulguları.....                                                                                          | 60 |
| <b>4.17</b> | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastalara verilen antibiyotiklerin dağılımı.....                                                                             | 62 |
| <b>4.18</b> | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastalarda üreyen mikro-organizmalara göre verilen antibiyotiklerin dağılımı.....                                            | 63 |
| <b>4.19</b> | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan ve antibiyotik verilen hastaların kontrol kültürlerdeki üreme durumuna göre dağılımı.....                                    | 64 |
| <b>4.20</b> | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan ve kontrol kültürlerinde üreme olmayan hastaların aldıkları antibiyotiklere göre dağılımı.....                               | 65 |
| <b>4.21</b> | GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan ve sefalosporin verilen hastaların kontrol kültürlerindeki üreme durumuna göre sefalosporin cevabının değerlendirilmesi..... | 67 |
| <b>4.22</b> | Kültüründe GSBL (+) Mikroorganizma Üreyen, Sefalosporin veya Penisilin Tedavisi Verilen ve Kontrol Kültürlerinde Üreme Olmayan Hastaların Özellikleri.....           | 68 |
| <b>Ek-1</b> | Hasta Grubu.....                                                                                                                                                     | 69 |
| <b>Ek-2</b> | Kontrol Grubu.....                                                                                                                                                   | 70 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonları, çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülen enfeksiyonlardır. Ülkemizde çocukluk çağında hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi vezikoüreteral reflü zemininde gelişen piyelonefritlerdir. Bu nedenle risk faktörlerinin belirlenmesi, tanı yöntemleri ve uygun tedavi seçimi akut morbidite ve kronik süreçteki komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

1980’li yıllarda genişlemiş spektrumlu sefalosporinlerin geliştirilmesinden kısa süre sonra nozokomial enfeksiyonlardan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar (GSBL) tanımlanmıştır. Daha sonra da bu enzimi sentezleyen suşların neden oldukları bakteriyemilerde fatalitenin önemli derecede arttığı saptanmıştır. GSBL’ler penisilinleri, çoğu sefalosporinleri ve monobaktamları hidroliz edebilmektedirler. Karbepenemler ve sefamisinler ise bu enzimlere dayanıklıdırlar. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), in vitro testlerde çeşitli yöntemler kullanılarak bu tip  $\beta$ -laktamaz sentezleyen suşların tanımlanmasını ve sefamisinler dışında tüm sefalosporinlere dirençli olarak klinisyenlere bildirilmesini önermektedir. Yoğun bakım birimlerinde bulunmak, enstrümantasyon, operasyonlar, uzun süre hastanede yatmak, geniş spektrumlu  $\beta$ -laktam tedavisi almak GSBL sentezleyen mikroorganizmalarla enfeksiyon veya kolonizasyon için belirlenen risk faktörleri arasındadır. Bu enfeksiyonların önlenmesi için dikkatli antibiyotik kullanımı, hastanelerde enfekte veya kolonize hastaların izolasyonu ve sürveyans çalışmaları önerilmektedir.

Ancak GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarıyla ilgili alınacak önlemler, tedavi protokolleri veya bunların gerekliliği net değildir. Ayrıca bu konuda klinik ile korele GSBL analizini içeren sınırlı sayıda ve daha çok erişkin hastalarla ilgili yayınlar bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda hastanemiz polikliniklerine ayaktan başvuran çocuk hastalarda GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında;

- Olası risk faktörleri,
- Uygulanan tedaviler,

- Antimikrobiyal direnç,
- Tedavilere alınan yanıtlar araştırılmıştır.

Bu şekilde ülkemizde ve tüm dünyada epidemilere neden olmuş GSBL üreten mikroorganizmaların çocuklarda neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarındaki tedavi protokolüne katkıda bulunabilmek hedeflenmiştir.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Çocukluk Çağında İdrar Yolu Enfeksiyonları**

#### **2.1.1. Epidemiyoloji:**

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocuklarda; ilk bir yılda erkeklerde, diğer yaş gruplarında ise kızlarda daha fazla görülmektedir (1). Yaşamın ilk yılında İYE insidansı kızlarda %0.7, erkeklerde %2.7'dir ve ilk 6 ayda sünnetsiz erkeklerde İYE geçirme riski 10-12 kat artmaktadır (1,2). 1-5 yaşları arasında yıllık insidans kızlarda %0.9-1.4, erkeklerde %0.1-0.2 iken 6-16 yaşları arasında yine benzer şekilde yıllık insidans kızlarda %0.7-2.3, erkeklerde %0.04-0.2'dir (1). Ülkemizde bu konuda yeterli epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Ancak eldeki veriler ve gözlemlere dayanarak, literatür bilgilerine benzer şekilde İYE'nin çocukluk çağında sık görülen enfeksiyonlar arasında yer aldığı ve genel olarak erkek çocukların %1, kızların da %3-5'inde İYE'ye rastlandığı belirtilmektedir (3).

#### **2.1.2. İYE'de Sınıflama:**

İYE'nin sınıflaması, patojenin üriner sistemde kolonize olduğu yere (piyelonefrit, sistit, üretrit) ve ciddiyetine (komplike İYE ve komplike olmayan İYE) göre veya semptomatik İYE (üst üriner sistemi içeren; akut piyelonefrit veya alt üriner sistemi içeren; akut sistit) ve asemptomatik bakteriüri diye yapılmaktaydı. Ancak son yayınlarda çocuklarda İYE, ilk enfeksiyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar olarak sınıflandırılmıştır (4).

İlk üriner sistem enfeksiyonları, neonatal ve infantil dönemde %0.1-1 civarındadır. Febril iken bu oran %5.3-14'e yükselmektedir. Tesadüfen seçilmiş asemptomatik bebeklerde bile %0.3-0.4 oranında bakteriüriye rastlanmıştır. Üriner sistem anomalisinin sıklığı, konak savunmasının yetersiz oluşu ve çoğu kez bakteriyeminin de eşlik etmesi nedeniyle neonatal ve infantil dönemde geçirilen İYE'ler komplike olmaya meyillidir. Akut morbiditeye ve uzun dönemde renal yetmezliğe neden olabileceği için de önemlidir (4,5).

Tekrarlayan İYE; düzelmeyen bakteriüri, bakteriyel persistans ve reenfeksiyon olarak üç başlıkta ele alınabilir (4):

Düzelmeyen bakteriürde alınan tüm kültürlerde aynı mikroorganizma üremektedir. Çoğunlukla yetersiz antimikrobiyal tedavi sonucunda görülmektedir (iyi tedavi edilmemiş İYE). Bunun da nedeni tedaviye uyumsuzluk, malabsorbsiyon, suboptimal ilaç metabolizması ve verilen tedaviye dirençli üropatojenler olabilmektedir. Bu hastalarda kültür antibiyogramına göre tedavi değiştirildiğinde klinik cevap alınır.

Bakteriyel persistans ve reenfeksiyon, saptanan idrar yolu enfeksiyonuna yönelik tedavi aldıktan ve idrar sterilize olduktan sonra olan üremeler için kullanılan tanımlamalardır. Bakteriyel persistansta üriner sistemde enfeksiyon odağı eradike edilememekte ve tipik olarak tedaviden sonra kültür negatifleşse bile tekrarlanan kültürlerde aynı mikroorganizma üremektedir. Bu odaklar; enfekte üriner sistem taşları, nekrotik rezidüler, steril olmayan kalıcı üriner kateterler veya stentler ve cerrahi müdahaleler gerektirecek anatomik bozukluklar (örneğin; vezikointestinal, vezikovaginal, üretrorektal fistül ve enfekte urakal kist veya üretral divertikül) olabilmektedir (4,6).

Reenfeksiyonda ise her yeni enfeksiyonda, sıklıkla periüretral kolonizasyonla ve fekal-perineal-üretral yolla veya nadiren de olsa fistüller nedeniyle üriner sisteme ulaşan farklı patojenler üretilmektedir. Burada önemli olan, *Escherichia coli* (*E.coli*)'nin farklı serotipleriyle oluşan enfeksiyonlarda antimikrobiyal duyarlılığının dikkatli yapıp reenfeksiyon mu yoksa bakteriyel persistans mı olduğuna karar vermektir (4,7).

### 2.1.3. İYE'de Üropatojenler:

Üriner sistemde kolonize olabilen tüm patojenler yaşa ve eşlik eden komorbiditelere göre de değişerek idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilmekle beraber, çoğu kez etken enterik kökenli bakteriler ve %60-80 oranında *E. coli*'dir. Ancak neonatal dönemde Grup B Steptokoklar, erkek ve nefrolitiazisi olanlarda *Proteus*, immunsuprese ve kalıcı kateteri olanlarda *Candida*, nozokomiyal enfeksiyonlarda tedaviye dirençli *E.coli*, *Candida*, *Enterokok*, *Enterobakter* ve *Pseudomonas* ön plana çıkabilmektedir. Adenovirusler (tip 11 ve 21) daha çok erkeklerde akut hemorajik sistite neden olmaktadır (4,8) (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1. Çocuklarda Üriner Sistem Patojenleri (4)**

|                                     |                              |
|-------------------------------------|------------------------------|
| <b>Gram negatif basiller</b>        | <b>Gram negatif koklar</b>   |
| <i>Escherichia coli</i>             | <i>Neissera gonorrhoeae</i>  |
| <i>Klebsiella</i> ssp.              |                              |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       |                              |
| <i>Citrobacter</i> ssp.             |                              |
| <i>Enterobacter cloacae</i>         |                              |
| <i>Morganella morganii</i>          |                              |
| <i>Proteus mirabilis</i>            |                              |
| <i>Providencia stuartii</i>         |                              |
| <i>Serratia</i> ssp.                |                              |
| <b>Gram pozitif koklar</b>          | <b>Diğer patojenler</b>      |
| <i>Enterokoklar</i>                 | <i>Candida</i> ssp.          |
| <i>Grup B Streptokoklar</i>         | <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i>        | <i>Adenovirüs</i>            |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>   |                              |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> |                              |
| <i>Grup D Streptokoklar</i>         |                              |

#### **2.1.4. İYE’de Patogenez:**

Normal fizyolojik şartlarda, üriner sistem steril kabul edilmektedir. Başlıca fiziksel savunma mekanizmaları; böbreklerden mesaneye doğru olan ve üretra aracılığıyla devamlılığı sağlanan antegrad idrar akımı (yıkama etkisi) ve beraberinde düşük üriner pH, üroepitelyal hücreler, mesane mukozasına bakteriyel adherensi önleyen Tamm-Horsfall glikoproteinidir. Tamm-Horsfall glikoproteini (üromodulin), Henle kulpunun kalın çıkan kolundan eksprese edilmektedir. Fiziksel defans rolünün yanında doğal (innate) ve adaptif immunitede regülatör rolünün olduğu da gösterilmiştir (9).

Mikroorganizmaların, üriner sisteme fekal-perineal-üretal yolla bulaşıp adheze olarak retrograt yolla mesaneye ulaşması, bakteriyel klonal çalışmalarla gösterilmiştir (10). Bu steril ortama ulaşan bakteriler, yıkama etkisi başta olmak üzere diğer fiziksel savunma mekanizmalarıyla temizlenemezse kolonizasyon ve ardından muhtemel bir inflamatuvar yanıt başlamaktadır. Ürogenital sistemde bakteriyel kolonizasyon dışında direkt invazyon da (enstrümantasyon, sistemik enfeksiyonlarda veya immunsupresyonda hematojen yayılım, intestinal veya perianal fistüller) enfeksiyona zemin hazırlayan bir yoldur.

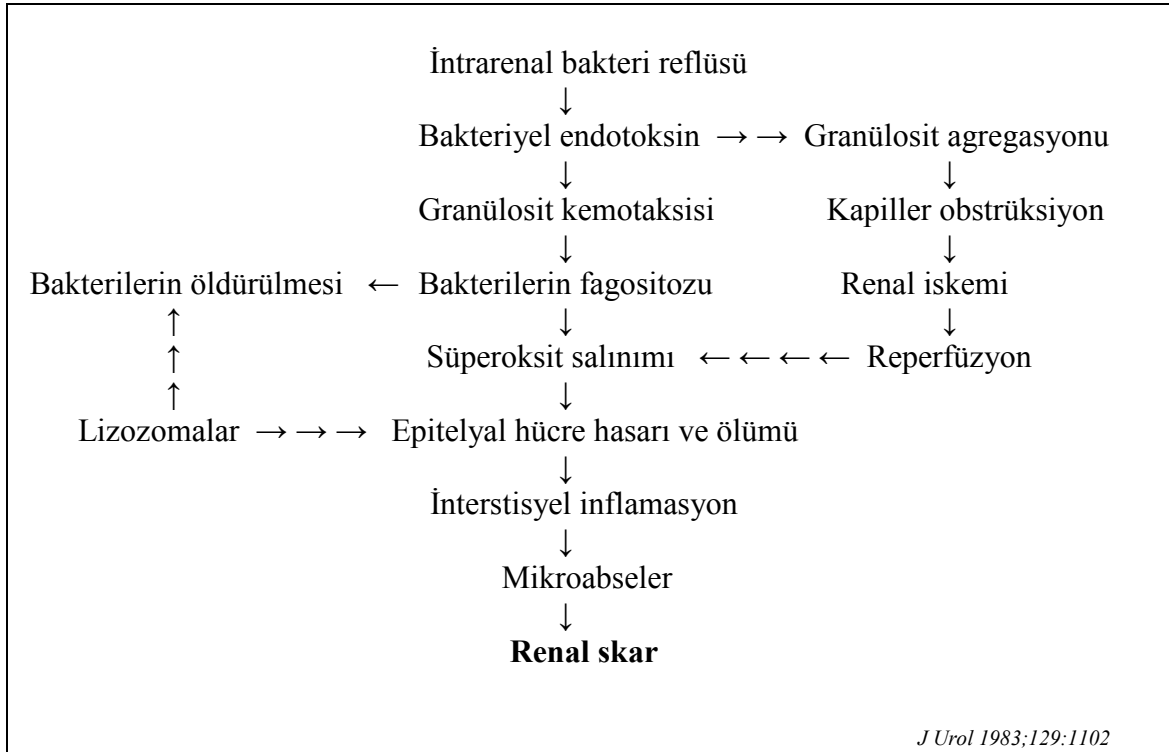
En sık etken olan *E. coli* serotipleri, virulans faktörlerinden olan adhesin ve fimbriya sayesinde üroepitelyal hücrelerin spesifik reseptörlerine tutunabilmekte, hücreye girebilmekte ve sonuçta apoptosis, hiperenfeksiyona neden olup diğer epitel hücrelerine yayılmakta veya bakteriyel bir nidus oluşturmaktadır (10).

İki çeşit fimbriya tipi bulunmaktadır. Tip I fimbriya, çoğu *E. coli* suşunda bulunur ve hedef hücrelere bağlanması D-mannoz ile bloke edilebildiğinden mannoz sensitif olarak adlandırılır. Tip I fimbriyaların piyelonefritte rolü bulunmamaktadır. Tip II fimbriya (mannoz rezistan fimbriya) bazı *E. coli* suşlarında bulunur ve P kan grubu eritrositlerle aglütine olabildiğinden P fimbriya olarak da bilinir. Hem üroepitelyal hücreler hem de eritrositlerin yüzeyindeki Gal 1-4 Gal oligosakkariti bu fimbriya için spesifik bir reseptördür. Piyelonefritojenik *E. coli* suşlarının %76-94'nün P fimbriyası bulunmakta iken sistite neden olan suşlarda bu oran %19-23'dür (11,12).

Ayrıca üropatojen *E. coli* suşlarının alfa hemolizin, “cytolethal distending” toksin, sitotoksik nekrotizan faktör-1, ototransfer toksin gibi epitel hücrelerinin lizisine neden olan ve hücrelerde gerek morfolojik gerekse fonksiyonel değişiklikleri tetikleyen toksinlere sahip oldukları da gösterilmiştir (13,14,15). Bu patojenlerin, kendilerini fagositoz ve kompleman aracılı savunmaya karşı koruyabildikleri glikozile polisakkarit kapsülleri ve esansiyel bir bakteriyel mikronütrient olan demiri konağın heminden alarak yaşamlarını sürdürdükleri siderofaj sistemleri de bulunmaktadır (16).

Kolonizasyonu ve endotoksin (lipopolisakkarit) salınımını takiben idrar yolu enfeksiyonu sırasında oluşan inflamatuvar cevap üç aşamada meydana gelmektedir: İnflamatuvar mediatörlerin (kompleman sistem, 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 lokal bir yıkım

oluşur (17). Tekrarlayan enfeksiyonlardan sonra oluşan renal hasarın, bakterinin direkt etkisinden çok bu inflamatuvar yanıt sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1. Renal Skar Patogenezi**

İdrar yolu enfeksiyonlarını önlemek ya da akut ve kronik komplikasyonlarından korunmak adına, bu zincirde yer alan tüm defans mekanizmaları için genel ya da spesifik birçok çalışma bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmaların birkaçından aşağıda bahsedilmiştir.

Toll-like reseptörleri (TLR); patojenleri moleküler düzeyde tanıyabilme kapasitesine sahiptirler ve lösinden zengin ekstrasellüler kısım, transmembranel segment ve interlökin-1 reseptörüyle homolog yapıdaki sitoplazmik kuyruk olmak üzere 3 kısımdan oluşmuşlardır. Bu reseptörler, patojenle karşılaştıktan sonra uygun host defansı sağlayabilmek için gerekli genlerde transkripsiyon başlatırlar. TLR 2, 4 ve 11'in İYE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Ayrıca renal epitel hücreleri tirozin fosforilasyonu yoluyla oluşturduğu aktif prosesleriyle tek başına opsonize bir bakteriyi çevreleyebilmekte, membran bağımlı vakuollerin içine alabilmekte, bazen de C3 sekrete edebilmektedir (19).

TLR-11'in renal hücrelerde fazlaca eksprese edildiği ve asendan yolla ulaşan üropatojen *E.coli* (UPEC)'den koruduğu hayvan deneyleriyle kanıtlanmıştır (18). TLR-2, lipoproteinleri ve Gram pozitif bakterilerdeki lipoteikolik asidi; TLR-4 ise lipopolisakkariti tanıyabilen reseptörlerdir. TLR-4, alt üriner sistem ve mesane epitelinde bulunmaktadır ancak böbrekteki ekspresyonu tartışmalıdır. Hayvan deneylerinde bu reseptör düzeyinde mutant farelerin UPEC suşları ile savaşımadığı, İYE'ye duyarlı olduğu gösterilmiştir (18,20). Moleküler olarak monositlerinde TLR-4 Asp299Gly ve Thr399Ile polimorfizmini homozigot olarak taşıyan bireylerin lipopolisakkaritlere karşı cevapsız olduğu, sağlıklı kontrol gruba göre *E.coli* gibi gram negatif bakteriyel enfeksiyonlara ve septik şoka daha yatkın olduğu saptanmıştır (21). Ayrıca TLR-4 (896)AG genotipi ve TLR-4 (896)G allelini taşıyan kişilerde de kontrol gruba göre İYE prevelansının yüksek olduğu belirlenmiştir (22).

Benzer şekilde proinflatuvar genlerdeki polimorfizm de İYE ve takibinde oluşabilecek renal parankimal hasara eğilimi arttırmaktadır. İYE hikayesi olan çocuklarda IL-6 CC genotipinin düşük, IL-1 $\beta$  2,2 genotipinin yüksek oranda bulunduğu; profibrotik sitokin TGF- $\beta$ 1 -800 GA ve -800 GG genitipinin renal parankimal skar ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

TLR gibi "Heat shock" proteini (HSP) de doğal defansta rol oynamaktadır. Ayrıca HSP; üriner sistem enfeksiyonlarında tübüler zedelenmeyi sınırlamakta, renal fonksiyonları düzenlemekte ve renal iyileşmeyi hızlandırmaktadır. TLR veya proinflatuvar genlerde olduğu gibi HSP'de de görülen genetik varyasyonların, enfeksiyonların seyrini ve sıklığını etkilediği belirtilmektedir. Yakın zamanda HSPA1B (1267)G allerini taşıyanlarda, İYE ve İYE ilişkili renal skar sıklığının arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada HSPA1B (1267)AG ve TLR-4 (896)AG genotiplerini birlikte taşıyanlarda İYE riskinin daha çok arttığından da bahsedilmektedir (22).

#### **2.1.5. İYE'de Risk Faktörleri:**

İYE, her yaş grubunda görülmesine rağmen mevcut risk faktörleri İYE'ye yatkınlığı arttırmaktadır. Bu risk faktörleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir. En sık görülen nedenler olan vezikoüreteral reflü ve işeme disfonksiyonundan daha geniş bahsedilecektir.

**Tablo 2.2. İYE’de Risk Faktörleri (4)**

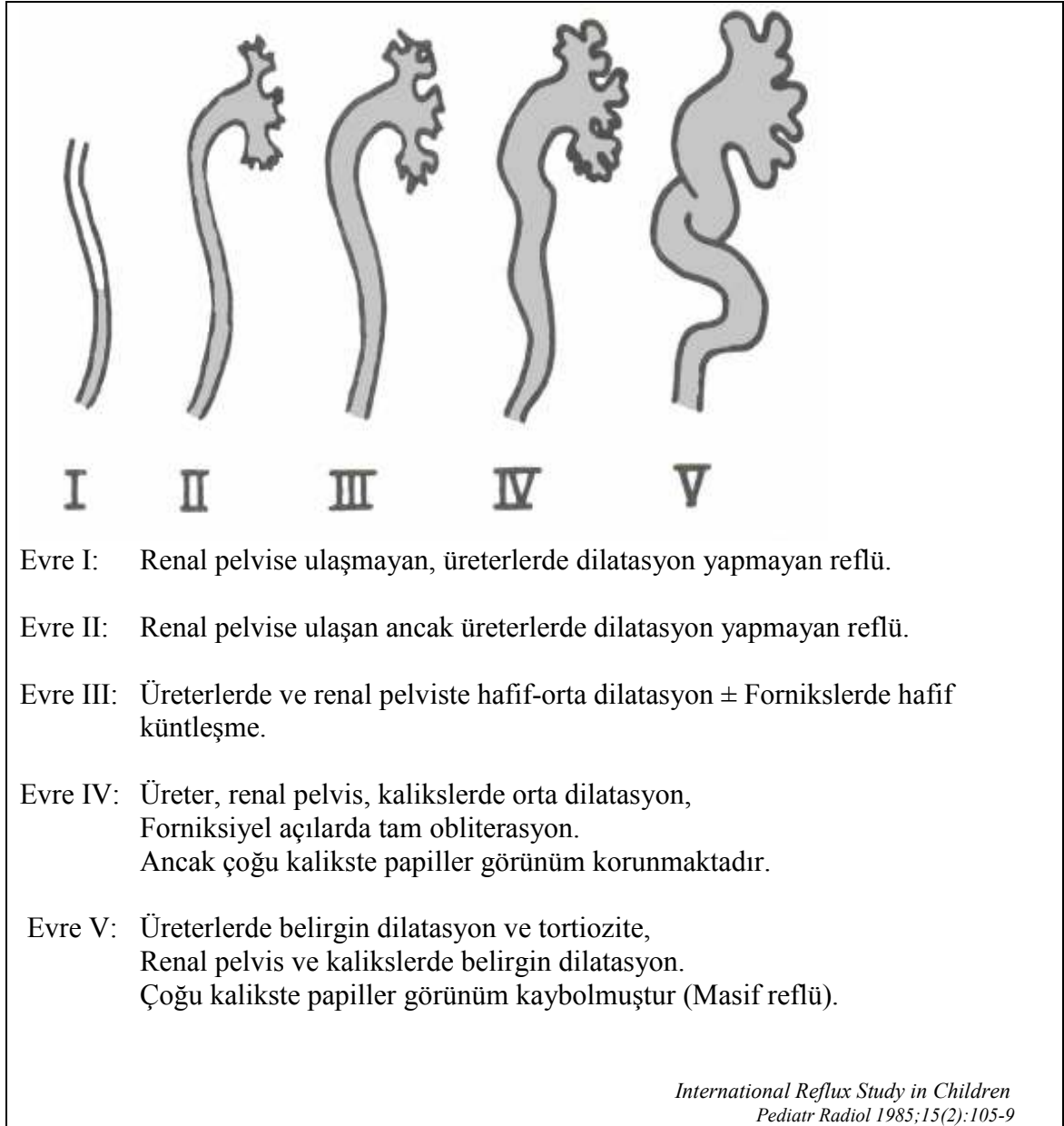
|                             |
|-----------------------------|
| Neonatal / infantil dönem   |
| Kız cinsiyet                |
| Sünnet derisi               |
| Yetersiz tuvalet eğitimi    |
| Konstipasyon                |
| Paraziter enfestasyonlar    |
| Vezikoüreteral reflü        |
| İşeme disfonksiyonu         |
| Obstruktif üropatiler       |
| Üretral enstrumantasyon     |
| Anatomik anomaliler         |
| Nörojenik mesane            |
| P fimbriyalı bakteriler     |
| Seksüel aktivite            |
| Hamilelik                   |
| İmmun sistemin baskılanması |

**2.1.5.1. Vezikoüreteral Reflü :**

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üreterlere ve böbreklere anormal retrograt akımıdır. Primer olarak üreterovezikal bileşkenin konjenital anomalileri; sekonder olarak ise posterior üretral valv, nörojenik mesane, komplet üreteral dublikasyon gibi mesaneyi basınç altında bırakan durumlarda üreterovezikal bileşkenin antireflü mekanizmasının bozulması sonucunda görülmektedir.

***VUR’un Evrelendirmesi:***

VUR, ciddiyetine göre evrelendirilmiştir (Şekil 2.2):



## Şekil 2.2. VUR Evrelendirmesi

VUR'nun normal çocuklarda %1 veya daha az oranda olduğu düşünülmektedir. İYE geçiren çocuklarda ise sıklığı %20-40 oranında bildirilmiştir. Kızlarda daha fazla görülmekle beraber, erkeklerde daha yüksek derecelerde reflü tespit edilmektedir (24).

Prenatal ultrasondda hidronefrozu olan bebekler tarandığında %10-20 oranında VUR belirlenmiştir. Bu bebeklerin %80'i erkektir. Antenatal hidronefrozun, yüksek dereceli reflülerle ve ciddi renal hasarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (25). VUR için spesifik bir lokus olmamakla beraber değişen penetrasyonlarla otozomal dominant

kalıtıldığı, VUR tespit edilen bireylerin kardeşlerinde ve çocuklarında VUR insidansının yüksek olduğu belirlenmiştir (26). Bu nedenle geçirilmiş İYE, antenatal hidronefroz ve aile hikayesi klinik pediatrie VUR açısından tarama önerilen vakalar arasındadır (4,25,26,27).

#### ***VUR'da Tanı:***

Voiding sistoüretrogram (VCUG), reflü derecesini ve anatomik detayları (örn: posterior üretral valv, mesane anomalisi) belirlemek açısından standart tanısal yaklaşım sağlamaktadır. Kateterizasyon gerekliliği ve radyasyona maruziyet dezavantajlarıdır. Direkt radyonüklit sistoüretrografi, varolan reflüyü tespit etmede daha sensitiftir ve VCUG'ye göre daha az radyasyona maruz kalınmaktadır. Ancak derecelendirme veya posterior üretral valv gibi anatomik detaylar hakkında daha az fikir vermesi nedeniyle daha çok izlem amaçlı önerilmektedir (24).

#### ***VUR'da Doğal Seyir:***

Reflü derecesi önemli olmakla beraber, muhtemelen vücudun büyüme ve gelişmesiyle birlikte üreterin intramural uzunluğunun da artmasıyla çoğu hastada VUR spontan olarak gerilemektedir. Yapılan çalışmaların süresine ve hasta seçimine göre sonuçlar değişse de, evre I ve II için yılda %10-25 rezolüsyon hızı ile sonuçta %80'den fazla üreterde tam düzelmeden bahsedilmiştir. Evre III için %50'den fazla vakada ve evre IV için yaklaşık %30 vakada düzelme saptanırken, evre V'in spontan düzelemediği bildirilmiştir (28). İsviçre'den yapılan bir çalışmada evre I, II ve III-IV reflüsü olan çocukların %50'sinde sırasıyla 2, 5 ve 8 yılda reflülerin düzeldiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada evre II reflüsü olan %83 ve evre III-IV reflüsü olan %73 çocukta sonuçta evre I reflüye gerileme veya tam rezolüsyon gözlenmiştir (29). Özetle düşük dereceli reflülerde ortalama spontan rezolüsyon süresinin 5 yıl olduğu düşünülmektedir (24).

Yapılan çalışmalarda cinsiyetler arasında rezolüsyon hızları açısından net bir ayırım yapılamazken, 1 yaşın altında (prenatal ultrasondda renal anomalisi olup evre IV ya da V reflüsü saptananlar dahil) reflünün daha hızlı düzeldiği ancak 7 yaşın üstünde tanı alan ve uzun süre varolan reflülerin daha az düzelme eğiliminde olduğu belirtilmektedir (29,30,31).

Bilateral reflüler, unilateral reflülere göre daha yavaş düzelme göstermektedir. Ciddi renal skar, çift toplayıcı sistem, mesane disfonksiyonu varlığında da rezolüsyon şansı düşüktür (31).

Genel olarak görüntüleme yöntemiyle reflü izlemi yıllık olarak yapılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir analizde daha az agresif bir yaklaşım olarak; evre I-II reflü ve 2 yaşın altında unilateral evre III reflüsü olan çocuklarda 2 yılda bir, evre III reflüsü olan 2 yaşından büyük çocuklarda ve evre IV reflüsü olan tüm çocuklarda ise her 3 yılda bir görüntüleme yapılması önerilmiştir (32). Bu sonucun; ileri derecelerdeki reflülerin göreceli olarak yavaş rezolüsyon hızı, tekrarlanan görüntülemelerin morbiditesi ile ekonomik yükü arasındaki denge göz önüne alındığında ve uzun dönem antibiyotik profilaksisinin yan etkileriyle de karşılaştırıldığında ortaya çıktığı düşünülmektedir (4).

#### ***VUR'da Tedavi:***

Evre I-III reflülerde spontan rezolüsyon oranı yüksek olduğu için standart yaklaşım, konservatif izlemdir. Amaç, reflü düzelene kadar İYE ve komplikasyonlarından korunma sağlamaktır. Bunun için profilaktik antibiyotik kullanımının etkili bir yöntem olduğunu söyleyen yayınların yanı sıra evre I ve II reflü için rutin antibiyotik profilaksisi tartışmalıdır (33,34).

Antenatal olarak saptanan evre V reflü hariç, evre V reflülerde düşük spontan rezolüsyon şansı ve yüksek renal skar riski nedeniyle cerrahi onarım önerilmektedir. Evre III ve IV reflülerde ise cerrahi onarım ve uzun dönem antibiyotik profilaksisi arasında skar formasyonu açısından bir fark bulunamamıştır (35). Ancak profilaksiye rağmen tekrarlayan ya da parenteral tedavi gerektiren İYE varlığında, evre III-IV reflülere cerrahi müdahale gerekmektedir. Klasik açık cerrahi veya endoskopik enjeksiyon uygulaması cerrahi yöntemler arasındadır. Endoskopik enjeksiyon yöntemlerinin (modifiye ekstra vezikal detrusorografinin ya da endoskopik teknik ile yapılan modifiye implantların), başarı oranlarının açık cerrahiye yakın olduğu ve üstelik postoperatif morbiditesinin daha düşük olduğu bildirilmektedir (36,37).

### ***VUR'da Prognoz:***

VUR'nun uzun dönem sonuçları renal skar derecesi ve bunun sonuçlarıyla ilişkilidir. Bilateral ve yaygın renal skarı olan erişkinlerde, hipertansiyon riskinin yaklaşık %20 olduğu bildirilmiştir. Hipertansiyonu veya kronik renal yetmezliği olan çoğu erişkinde de ilk bulguların, çocukluk döneminde tespit edilen ve skarlara ikincil gelişen renal disfonksiyon veya yüksek kan basıncı olduğu belirlenmiştir (38).

### **2.1.5.2. İseme Disfonksiyonu:**

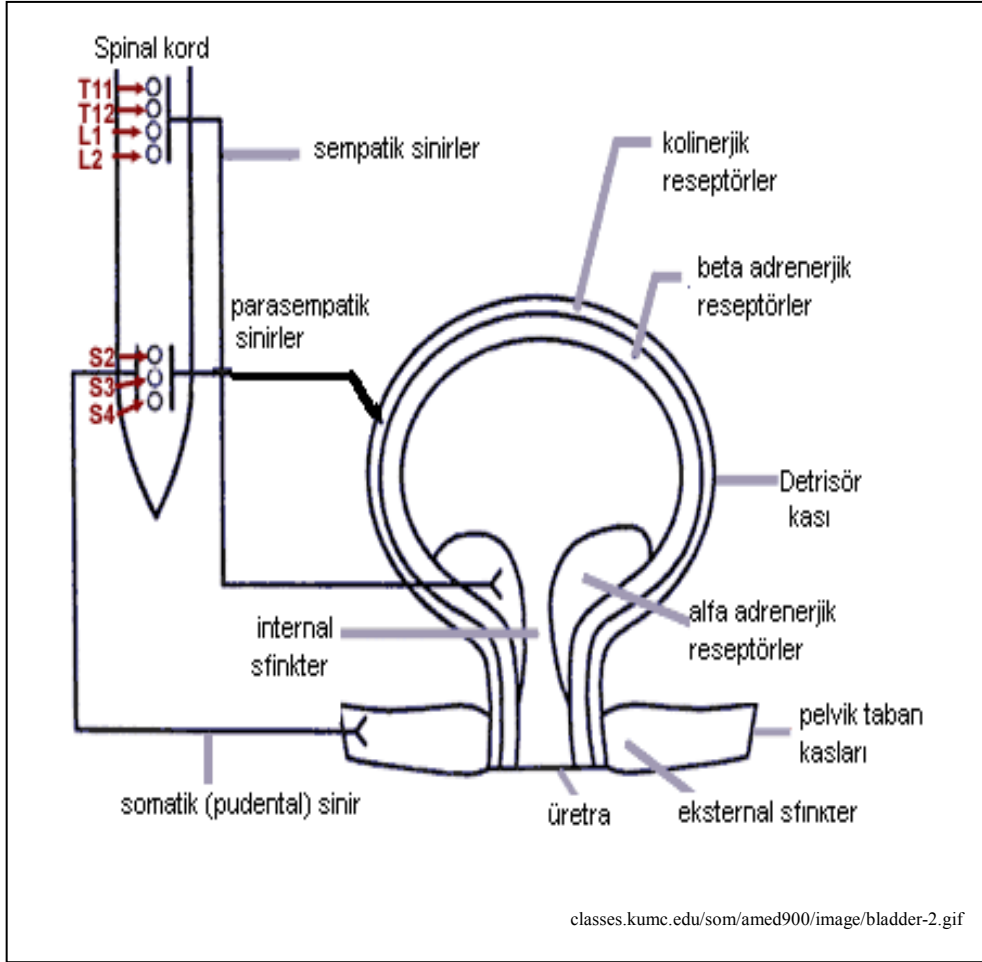
İdrar kontrolü aşamalı bir olaydır. İnfantlarda mesane rezervuar gibidir. Normal mesane fonksiyonuna sahip olan bebeklerde miksiyon, mesane dolu olduğunda kontraksiyonla veya dokunma, ısı gibi dış etkenlerin stimülasyonu ile refleks olarak gerçekleşir. 2,5-3 yaşlarına doğru transisyonel faza (mesane kontrolünün öğrenildiği dönem) geçilir ve 3 yaş sonunda matür, istemli işeme paterni oluşur. Bilinçli mesane kontrolünün kazanılması birkaç aşamada olur:

- 1) Mesanenin dolduğunun farkına varmak,
- 2) Refleks (unstabil) mesane kontraksiyonunun kortikal inhibisyonu (suprapontin modülasyon),
- 3) Bilinçli olarak eksternal sfinkteri kasabilmek,
- 4) Kuru kalmaya motive olabilmek.

Kız çocukları, erkeklere göre daha önce mesane kontrolünü öğrenirler ancak inkontinans daha çok kızlarda gözlenmektedir. İdrar kontinansının kazanıldığı yaş ise sıklıkla ailesel özellik göstermekle beraber 5 yaş civarında çocukların % 90-95'i gündüz, %80-85'i gece kontinan durumdadır (11).

### ***Mesane fizyolojisi:***

Mesanenin pasif depolama ve aktif miksiyon olmak üzere iki ayrı fonksiyonu bulunmaktadır. İnkontinans her iki fazda da olabilmektedir. Depolama fazı T10-L2 arasındaki torakolomber sempatik sistem tarafından, miksiyon fazı S2-S4 arasındaki parasempatik sistem tarafından koordine edilmektedir (39) (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3. Mesane Fizyolojisi**

*Depolama Fazı:*

Yaş bağımlı üriner kapasite kabaca şu formülle hesaplanmaktadır:  
 $\text{Volüm(ml)} = 30 \times (\text{yaş [yıl olarak]} + 2) (40).$

Pasif depolama fazında mesane, düşük basınçlı basit bir rezervuar konumundadır. Eğer bu fazda inkontinans varsa ektopik üreter, üriner sfinkter (mesane boynu, eksternal üriner sfinkter) anomalisi, overaktif mesane gibi anomaliler düşünülmelidir. Normal bir mesane, depolama fazında yüksek komplians ve akomodasyon özelliklerine de sahip olmalıdır. Tekrarlayan İYE, işeme disfonksiyonu, obstruksiyonlar ve nörojenik bozukluklar gibi faktörler mesanenin yapısını ve elastikiyetini kalınlık artışına, kollajen depolanmasına ve fibroze neden olarak ters yönde etkilemektedir.

### Miksiyon Fazı:

Normal şartlarda aktif miksiyon fazı mesanenin kontraksiyonu sonucu oluşan senkronize refleks bir mekanizmayla başlamaktadır. Mesane boynu ve eksternal sfinkterin relaksasyonu ile idrar, düşük basınçla dışarı atılabilmektedir (Mesane-sfinkter sinerjisi). Tekrarlayan İYE, obstruksiyon ve nörojenik disfonksiyon gibi nedenler sonucunda ise asenkronize bir miksiyon oluşmakta, sonuçta yüksek basınçlı ve rezidü idrarlı bir mesane ortaya çıkmaktadır ki bu olay detrisor-sfinkter dissinerjisi olarak adlandırılmaktadır (39,41).

### ***Diurnal İnkontinans :***

Diurnal inkontinans, genellikle istemsiz olarak gündüzleri idrar kaçırmaktır. En sık nedeni stabil olmayan (overaktif) mesanedir. Çocukların %90-95'i 5 yaşında, %96'sı 7 yaşında gündüz kuru kalabilmektedir. Ancak 5-7 yaşları arasında %15 kadarı idrar yaparken ciddi aciliyet tariflemektedir. 12 yaşında ise gündüz kuru kalma oranı %99'a ulaşmaktadır (11).

### Diurnal İnkontinans Nedenleri:

Çocuklarda diurnal inkontinans nedenleri nörojenik ve nörojenik olmayanlar olarak iki kategoriye ayrılarak anlatılmıştır:

**Tablo 2.3. Çocuklarda İnkontinans Nedenleri (11,39)**

#### **Nörojenik nedenler**

#### **Nörojenik olmayan nedenler**

Pediyatrik stabil olmayan (overaktif) mesane  
Non-nörojenik nörojenik mesane (Hinman sendromu)  
Ektopik üreter ve fistül  
Labial adhezyon  
Mesane çıkım obstruksiyonu  
Sfinkter anomalisi  
Vajinal işeme  
“Giggle” inkontinans  
İdrar tutma (Infrequent voiding)  
Sistit  
Travmatik  
İyatrojenik  
Davranışsal  
Kombine

*a) Nörojenik Nedenler:*

Nöral tüp, 3. gebelik haftasında oluşmaya başlar. Bu dönemden kaynaklanan cilt ve vertebral kemikleri içeren nöronal gelişimsel anomaliler distrafik defektler olarak adlandırılır. Spinal distrafizm, mesane ve intestinal kontrolü ve de indirekt olarak uzun dönemde renal gelişimi etkilemesi açısından önemlidir.

Spina bifida, en sık görülen (yaklaşık 1000 infantta 1) distrafik defektir. Meningosel, meningomiyelosel, okult defektler (lipomeningosel, tethered spinal kord, diastometamiyeli) spina bifida spektrumu içindedir ve %10-15 hidronefroz, %25 VUR eşlik etmektedir (39).

Spinal defekti olan bebekler her ne kadar idrarını yapıyor gibi görünmekteyseler de mesane-sfinkter sinerjisi bozulmuştur. Miksiyon zayıf eksternal sfinkterden sızma veya zamanla kompliyansı azalmış nörojenik mesanenin kalın, fibrotik ve denerve eksternal sfinkterinden yüksek basınç altında taşma sonucu gerçekleşmektedir. Nörojenik mesanesi olan çocuklar inkontinans tanısını; süregelen eksternal sfinkterin tam/parsiyel denervasyonu, mesane hiperrefleksisi ve zayıf kompliyansı, idrarın kronik retansiyonu veya bunların kombinasyonu neticesinde 4 yaş civarında almaktadır. Sakral agenezisi olan çocukların çoğunda, imperfore anüsü olanların %30-45 kadarında nörojenik mesane görülmektedir (11).

Meningosel ve diastometamiyelide nadir olmakla beraber tüm primer ve sekonder (örn: spinal kord travması, malignensi ve/veya tedavi sonrası) nörojenik defektler potansiyel üriner inkontinans ve renal fonksiyonlar açısından yakın takip edilmelidir.

*b) Nörojenik Olmayan Nedenler:*

Stabil olmayan (overaktif) mesane tanımı; normalden küçük ama güçlü ve inhibe edilemeyen kontraksiyonları olan mesane için kullanılmaktadır. Overaktif mesanesi olan çocuklarda sık idrara gitme (frequency), acil idrara gitme ve bu sırada idrarını kaçırma (urgency, urge incontinance), idrar kaçırmayı önlemek için yere dizleri üstünde çömelme (squat down/Vincent cursty) ve %25 oranında enürezis görülmektedir. Tekrarlayan İYE ve konstipasyonu olan kızlarda sıktır. Ancak bu tariflenen işeme disfonksiyonunun geçirilen enfeksiyonların nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu açık değildir. Kafein gibi fizyolojik irritan stimulanlar da overaktif mesane etiyolojisinde yer almaktadır. VCUG'da sıklıkla eksternal sfinkterin yetersiz relaksasyonu nedeniyle

dilate üretra, mesane hipertrofisi ve daralmış mesane boynu görülmektedir. Bu hastalara pelvik kas egzersizleri ve medikal tedavi önerilmektedir (39).

Non-nörojenik nörojenik mesane (Hinman Sendromu); nörolojik anomalisi olmayan çocuklarda miksiyon sırasında eksternal sfinkterin yetersiz relaksasyonu sonucunda oluşan az görülen fakat ciddi bir durumdur. Bu olay detrisör-sfinkter dissinerjisi olarak da adlandırılmaktadır. Nörojenik kökenli mesane disfonksiyonları dışlanmalıdır. Altta yatan sorunun tuvalet eğitimi sırasında kazanılmış yetersiz ve anormal işeme alışkanlığı olduğu düşünülmektedir. Bu çocuklarda damla damla işeme, gece-gündüz altını ıslatma, tekrarlayan İYE, konstipasyon ve enkonprezis şikayetleri mevcuttur. VCUG ve ürodinamik yöntemlerle değerlendirildiklerinde VUR, trabeküle mesane ve intermitten paternde azalmış idrar akım hızı saptanır. Daha ciddi vakalar ise hidronefroz ve son dönem renal yetmezlik bulgularıyla karşımıza gelmektedir (41,42).

Miksiyonda sorun olmayan ancak sürekli iç çamaşırları ıslak olan ve hiçbir zaman idrar kontinansı sağlayamayan kız çocuklarında ektopik üreter akla gelmelidir. Genelde 1/3 distal vajinaya veya nadiren üretraya açılır. Erkek çocuklarda üreter gelişimsel olarak eksternal sfinkter distaline açılmadığından, ektopik üreter varlığında inkontinans gözlenmez. Ancak bu çocuklarda genellikle ektopik üreter ile çift toplayıcı sistem veya displastik ektopik böbrek birlikteliği görülmektedir (39).

Labial adhezyon, kızlarda intermitten inkontinansa neden olmaktadır. Klasik olarak postvoid ambulatuvar idrar damlamasından yakınır. Kronik kolonizasyon ve tekrarlayan İYE, bu çocuklarda sık görülmektedir.

Mesane boynu yetmezliği olan çocuklar intraabdominal basıncın arttığı durumlarda idrar kaçırlar. Bu defekte bilateral ektopik üreter veya epispadyas eşlik edebilmektedir.

İdrar tutma sıklıkla kızlarda görülmektedir. Normalde günde 4-7 kez arasında olan işeme sıklığı günde 2'ye inmiştir. Mesanenin aşırı distansiyonu ve uzamış idrar retansiyonu, tekrarlayan İYE'ye neden olur. Taşma tarzı inkontinans ve konstipasyon sıklıdır. Genelde davranışsal nedenlerden kaynaklanmaktadır.

Vaginal işeme; labial adhezyonda ve şişman, tuvalet eğitimi yetersiz olan (örn: miksiyon sırasında bacaklarını açmayan) kızlarda görülmektedir.

“Giggle” inkontinans, gülme sırasında üriner sfinkterin aniden relaksasyonu sonucunda olmaktadır. 7-15 yaş arasındaki kızlarda sık görülmektedir. Tedavide en etkili ajan metilfenidattır (11,39,41).

#### Diğer İşeme Bozuklukları:

Tuvalet eğitimini yeni kazanmış 4-6 yaşındaki bazı erkek çocukları disüri, İYE veya gündüz-gece inkontinansı olmaksızın 10-15 dakikada bir işeme ihtiyacı duyarlar. Altta yatan herhangi bir patoloji yoktur. Sıklıkla emosyonel durumlar ya da paraziter enfestasyonlarda görülür. Buna pollaküri veya çocukluk çağının sık işeme sendromu adı verilir. Tüm organik nedenler (örn: diyabetes mellitus, diyabetes insipidus gibi) ve anatomik bozukluklar dışlanmalıdır, tuvalet eğitimi tekrar gözden geçirilmelidir. Genelde 2-3 ay içinde kendiliğinden düzelmektedir.

Disüri-hematüri sendromunda, çocuklar hiperkalsiüriye sekonder olarak disüriden yakınır. Tanıyı kesinleştirmek için 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı hesaplanmalıdır ve çocuklar ürolitiasiz açısından da değerlendirilmelidir (39).

#### Üriner İnkontinansda Değerlendirme:

Üriner inkontinansı olan hastada devamlı mı aralıklı mı olduğu, işeme paterni, tuvalet eğitimi-alışkanlığı, beslenme eğitimi, kullandığı ilaçlar, mevcut olan ve geçirdiği hastalıklar, geçirilmiş operasyonlar iyice sorgulanmalı ve dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Tanısal tetkiklere rutin idrar analizi ve mikroskobisiyle başlanır. Biyokimyasal parametreler (örn: kreatinin) böbrek fonksiyonları hakkında fikir verir.

Görüntüleme yöntemlerinden ise üriner anomali, postvoid rezidü idrar, mesane duvar kalınlığı değerlendirilmesi için ultrasonografi (USG) ile başlanır. Diğer bir invazif olmayan yöntem olan üroflow çalışma; işeme dinamiğini değerlendirmek ve eş zamanlı perineal elektromiyogram ile pelvik taban kaslarının kontraktilesini belirlemek için yardımcıdır (42,44). Konstipasyon ve spinal distrafileri değerlendirmek için direkt karın grafisi tercih edilir.

Nörojenik bir defekitten şüphelenildiğinde mesanenin durumunun değerlendirilmesi gerekir. Ürodinamik çalışma invaziftir ve çok dikkatli değerlendirme gerektirir. Ancak sofistike ekipmanlar kullanılarak kapasite, kompliyans, kontraktilete, etkili boşalma gibi mesane fonksiyonu ve sinerji, dissinerji, sfinkter uzunluğu gibi

eksternal üriner sfinkter aktivitesi değerlendirilir (42). Üretra, mesane ve üreterleri ayrıntılı değerlendirmek için VCUG'dan da yararlanılır.

Lumbosakral bölgenin anatomik olarak daha geniş değerlendirilmesi (örn: tethered kord) için magnetik rezonans görüntülemesi (MRI) önerilmektedir. Ancak MRI sedasyon gerektiren bir işlem olduğundan yapılabilirse ilk 6 ayda tarama amaçlı uygulanan spinal USG, iyi bir alternatif yöntemdir (39).

#### Üriner İnkontinansda Tedavi:

Fizik muayene bulguları ve idrar analizi normal olan çocuklarda idrar inkontinasının tedavisi; diyetin düzenlenmesi, konstipasyonun tedavisi, hijyen ve işeme önerileriyle başlar. Rektumdaki geniş ve sert gaita, mesane ve mesane boynu deviyasyonuna neden olarak mesanenin boşalmasını güçleştirir. Pelvik taban kaslarının aktivitesini artırarak idrarın daha yüksek basınçla dışarı atılmasına yol açar. Sonunda enkoprezisi önlemek için anal sfinkterde nöronal bir uyarı başlar. Bu uyarı aynı zamanda mesane fonksiyonunu etkileyen, eksternal üriner sfinkteri kasan ve mesane kontraktilesini azaltan bir uyarıdır. Bu nedenlerden dolayı konstipasyonun tedavisi, İYE ve işeme disfonksiyonu riskini azaltmada etkili olmaktadır.

Kafein, diüretik ve stimulan etkisi nedeniyle kısıtlanmalıdır. Portakal suyu ve domates potasyum içeriği nedeniyle mesane aktivitesini arttırdığı için azaltılmalıdır. Cranberry (bir böğürtlen çeşidi) ürünleri ve aktif yoğurt kültürleri probiyotik etkiye sahiptirler ve bakterilerin üriner sisteme kolonizasyonunu ve irritatif etkilerini azaltmada yardımcıdırlar (43). Ayrıca işemenin sıklığı, süresi, volümü ve inkontinan epizotlar gibi bilgilerin tutulduğu bir günlük, tedaviye uyumu ve başarıyı arttırmada yardımcıdır.

Konservatif tedavinin başarısız olduğu durumlarda çocuğun işeme günlüğü, görüntüleme bulguları, postvoid rezidü idrarı, yaşı, uyumu ve ilacın potansiyel yan etkileri gözönüne alınarak farmakoterapi gündeme gelmektedir (Tablo 2.4). Antikolinerjik tedavi, kontraksiyonları dolma fazında azaltıp miksiyonda artırmak için overaktif mesanede kullanılır (44). Fazla postvoid rezidü idrarı olanlarda eksternal üriner sfinkteri gevşetmek için  $\alpha$ -bloker ajanlar tercih edilmektedir (45).

Konservatif ve farmakolojik tedaviye yanıt alınamayanlarda pelvik kas aktivitesini arttırmak için davranışsal terapiler önerilmektedir. Ancak bu terapiler, çok

zaman ve kooperasyon gerektirmektedir (46). Hinman sendromu gibi nadir ancak önemli vakalarda kombine farmakoterapi, davranışsal terapiler ve temiz aralıklı kateterizasyon önerilmektedir (47). Nörolojik defisiti olan çocuklarda ise sıklıkla cerrahi müdahale gerekmektedir.

**Tablo 2.4. İşeme Disfonksiyonunda Kullanılan Ajanlar (39)**

| İlaç                                             | Doz                      | Maksimum Doz             |
|--------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Antikolinergikler</b>                         |                          |                          |
| Oksibutin klorid (Ditropan)                      | 0,2 mg/kg/doz            | 0,6 mg/kg/gün            |
| Ditropan XL (oksibutin klorid)                   | 5 mg hergün              | 15 mg hergün             |
| Hiyosiyamid sülfat (Levsin)                      | 0,03 mg/kg 2x            | 0,1 mg/kg/gün 2x         |
| Metantelin bromid (Pro-Banthine)                 | 0,5 mg/kg 2x             | 0,5 mg/kg 4x             |
| Tolterodin tartarat (Detrol)                     | 0,02 mg/kg 2x            | 2 mg 2x                  |
| Detrol LA (tolterodin tartarat)                  | 2 mg hergün              | 4 mg hergün              |
| <b><math>\alpha</math>- Adrenergik blokerler</b> |                          |                          |
| Tamsulosin                                       | 0,4 mg her gece yatarken | 0,4 mg her saat          |
| Afluzosin                                        | 10 mg her gece yatarken  | 10 mg her saat           |
| Doksazosin                                       | 0,5 mg her gece yatarken | 1-2 mg her gece yatarken |
| Terazosin                                        | 1 mg her gece yatarken   | 2-4 mg her gece yatarken |

#### ***Enürezis Noktürna:***

İstemli miksiyon kontrolünün kazanıldığı yaş olarak kabul edilen 5 yaşından sonra uykuda (gece veya gündüz) olan istemsiz işemelerine enürezis noktürna (EN) denilmektedir. Bir çocuğun en az 6 ay kuru kaldığı bir dönemi olmuşsa sekonder (%25), olmamışsa primerdir (%75). Enürezisi olan çocukların %75'i sadece gece, %25'i ise hem gece hem gündüz idrar kaçırmaktadır. Gündüz (diurnal) semptomları yoksa monosemptomatik enürezis olarak adlandırılır (11,48).

EN, % 60 oranında erkeklerde görülmektedir ve vakaların %50'sinde aile hikayesi bulunmaktadır. Anne veya babada enürezis hikayesi varsa çocuklarda da görülme oranı %44 iken, ikisinde de varsa bu oran %77'ye ulaşmaktadır. Primer EN'nin poligenik

olduğunun düşünülmesine rağmen 12, 13 (13q) ve 22. kromozomlar üzerindeki genler sorumlu tutulmaktadır (48,49).

Primer monosemptomatik EN patogenezisinde genetik faktörlerin yanında; miksiyon refleksinin istemli kontrolünü sağlayan kortikal mekanizmalarda gecikmiş matürasyon, derin uyku, gece antidiüretik hormon miktarının azalması, uyku apnesi ve nadiren de olsa İYE ya da obstruktif üropatiler gibi organik faktörler üzerinde durulmaktadır. Duygusal sorunlar, dikkat eksikliği, iletişim bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklar ise daha çok sekonder EN’da görülmektedir (11,48).

EN nedeniyle başvuran çocuklarda aile öyküsü, sıvı alımı ve enürezis paterni sorgulanmalıdır. Diyabetes insibitus, diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Nörojenik nedenler ekarte edilmelidir. Horlama, konstipasyon ve enkoprezis sorgulanmalı, abdominal ve genitoüriner muayene dikkatli yapılmalıdır. Enüretik kızlarda bakteriüri araştırılmalıdır. Gece idrarı dansite ve/veya osmolarite açısından değerlendirilmeli, glikozüriye de dikkat edilmelidir. Monosemptomatik, fizik muayenesi ve idrar analizi normal olan, idrar kültürü negatif olan çocuklarda genellikle ek bir üriner sistem patolojisi açısından araştırmaya gerek olmadığı belirtilmektedir (11). Ancak büyük çocuklarda ve uygun tedaviye yanıt vermeyenlerde renal USG, gündüz semptomlarının varlığında da ürodinamik çalışma (örn: overaktif mesane) planlanmalıdır (11,48).

Ailelere bu durumun genelde geçici olduğu ve verilecek cezanın çocuğun psikolojisini ters yönde etkileyeceği söylenmelidir. Öğleden sonra ve akşam yemeklerinde kalsiyum ve sodyum oranı düşük yiyecekler yemesi ve uykudan birkaç saat önce çok fazla yiyip içmemesi, yatmadan önce tuvalete gitmesi önerilir (50). Adenoidleri hipertrofik olan ve horlayan enürezisli çocuklarda adenidektomiden sonra enüresizin düzeldiği gözlenmiştir (51).

5 yaşında olan primer noktürnal enürezisli her yıl %15’inde spontan düzelme olduğu, genç yaşlara doğru ise bu oranın %1’in altına indiği belirtilmektedir (11). Bu nedenle 6 yaşın altındaki çocuklarda aktif tedaviden kaçınılmalı, daha çok motive edilmelidir. Kuru geçirdiği geceleri belirlemek için günlük tutulması ve her ne kadar başarılı olunamasa da uyuduktan birkaç saat sonra uyandırılıp tuvalete götürülmesi önerilir. Sesli ya da titreşimli alarmların daha çok büyük çocuklarda küratif olduğu, %30-60 oranda başarı sağlandığı rapor edilmiştir

(kondüsyonel terapi). Diğer bir yol ise psikolojik terapiyle mesanesi dolduğunda uyanmaya telkin etmektir (self hipnoz) (11,48).

Bu yollar kullanılarak başarılı olunamayanlarda ve hızlı cevap alınması gereken durumlarda tek başına veya alarm tedavisiyle kombine olarak farmakolojik tedaviye başlanabilir. Desmopresin asetat, sentetik bir antidiüretik hormon analogudur. Antidiüretik hormon, başlıca hiperosmolarite ya da düşük basınçlı sirkülasyona sekonder olarak posterior hipofizden salgınır. V1 reseptörleri üzerinden vazopresör ve vazokonstriktör etkisi görülürken, toplayıcı ve distal tübüllerdeki V2 reseptörleriyle de suyun reabsorbsiyonunu arttırmaktadır. Desmopresin asetatın ise düşük vazopresör, yüksek antidiüretik etkisi vardır. Tablet ve nazal spray formları bulunmaktadır. Yatmadan önce tablet formlardan 0.2-0.6 mg/doz ya da nazal formlardan 10-40 µg/doz önerilir. En düşük etkili doz kullanılmalı, akşam fazla sıvı alımından kaçınılmalı, kusma ya da diyare gibi sıvı kaybı olan durumlarda kullanılmamalıdır. Uygunsuz kullanılan nazal formlarda hiponatremi bildirilmiştir. Desmopresin asetat ile çocukların %40'ında başarı sağlanmıştır. Fayda görenlerde 3-6 ay kullanılmalı sonrasında azaltılmalıdır. Rekürren vakalarda ise tekrar yüksek dozdan başlanabilir. Uzun süreli kullanımda herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (52,53).

İmipramin, EN tedavisinde kullanılan trisiklik bir antidepresandır. Uyku paternini değiştirebilirler, hafif düzeyde antikolinergik ve  $\alpha$ -adrenergik yan etkileri vardır. 6-8 yaş arası 25 mg, 9-12 yaş arası 50 mg, daha büyüklere 75 mg önerilir. Başarı yüzdesi %30-60 olarak rapor edilmiştir. Anksiyete, insomnia, ağız kuruluğu yan etkileri arasındandır. Ayrıca küçük çocuklarda reçete edilmiş ilaç zehirlenmelerinin başında geldiği ve kardiyotoksik etkisi unutulmamalıdır (54).

Oksibutin klorid; antikolinergik ve düz kas gevşetici özelliği olan bir ajandır. Detrisör overaktivitesine bağlı gündüz semptomları ve kabızlığı olan çocuklarda önerilmiştir ancak tek başına başarı şansı düşük bir ajandır (55).

#### **2.1.6. İYE'de Klinik Bulgular:**

Çocukluk yaş grubunda çoğu kez İYE'nin semptom ve fizik muayene bulguları erişkin yaş grubu kadar lokalize olmamakta, hatta bazen gastrointestinal ve solunum sistem hastalıklarının bulgularıyla karışabilmektedir. Genel durumu kötü veya ateş odağı bulunamayan her çocukta İYE akılda tutulmalıdır.

İnfanıl ve özellikle neonatal dönem bulgularının çok belirgin olmaması ve bu bulguların diğler sistemik hastalıklarla da kolaylıkla karışması nedeniyle önemlidir. Kilo alamama, emmeme, huzursuzluk, irritabilite, letarji, kusma, diyare, oligüri, poliüri, kötü kokulu idrar, idrar yaparken ağlama, ateş, ikter bu dönemdeki İYE bulguları arasındadır (4). Öykü ve fizik muayene bulgularıyla açıklanamayan ateşi olan infantlarda İYE prevelansının yaklaşık %5 olduğu, bu oranın 2 aydan küçük bebeklerde iki katına ulaştığı bildirilmiştir (27). Açıklanamayan ateşi ve komplike bulguları olan bu yaş grubu çocuklarda, çok dikkatli klinik değerlendirme ve erken medikal tedavi gerekmektedir. İki aydan küçük, asemptomatik ikteri olan bebeklerde İYE ekarte edilmelidir (56).

İnfanıl dönem ve 2 yaş arasında ateş, kusma, istahsızlık, kilo alamama ve büyüme geriliği sık görülen İYE bulgularıdır. 2-5 yaş arasında da karın ağrısı, ateş, bazen disüri ile başvurmaktadırlar. 5 yaşından sonra ise ek olarak kostavertebral bölge hassasiyeti gibi üst üriner sistem ve disüri, sık idrara çıkma, idrarını tutamama-kaçırma, suprapubik hassasiyet gibi alt üriner sistem bulguları belirgindir. Hematüri semptomatik İYE’lerde sıklıkla görülmektedir, akut sistitlerin %20-25’inde makroskopik de olabilmektedir (57).

Klinik olarak yüksek ateşi ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) olup düşkün görünen yani akut hasta veya toksik olanlarda, persistan kusması ve orta-ağır dehidrate olanlarda, verilecek tedaviye olan uyumun zor olacağı tahmin edilen hastalarda komplike İYE; ateşi olmasına rağmen hasta görünümlü olmayan, oral alımı iyi, hidrasyonu iyi veya hafif dehidrate olan, verilecek tedaviye uyumun iyi olacağı tahmin edilenlerde komplike olmayan İYE düşünülmelidir (58).

Her çocukta sakral bölge (örn: sakral dimple, lokal kıllanma artışı, lipomlar, doku defektleri), skrotal bölge (örn: epididimit, epididimoorşit) veya vulvovaginal bölge (örn: labial adhezyon, fistül) muayenesi dikkatli yapılmalıdır.

#### **2.1.7. İYE’de Tanı:**

Semptomlardan, idrar tetkikinden ya da her ikisinden İYE’den şüphelenilebilir. Ancak tanı ve tedavi için uygun bir yöntemle alınmış idrar kültürü gereklidir (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5. İYE’de tanı kriterleri \***

| Metod                                             | Kültürdeki Koloni Sayısı (cfu/ml)                                                                                                                    | Enfeksiyon Olasılığı                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SPA**</b>                                      | Gram negatif basiller: herhangi bir sayıda<br>Gram pozitif koklar: birkaç bin veya daha fazla                                                        | >%99                                                                                                                                                       |
| <b>Transüretal kateterizasyon</b>                 | $>10^5$<br>$10^4-10^5$<br>$10^3-10^4$<br>$<10^3$                                                                                                     | Şüpheleniliyorsa %95<br>Enfeksiyon<br>düşünülmüyorsa<br>tekrarlanabilir                                                                                    |
| <b>Orta akım idrarı</b><br>Erkeklerde<br>Kızlarda | $>10^4$<br>3 kültürde $\geq 10^5$<br>2 kültürde $\geq 10^5$<br>1 kültürde $\geq 10^5$<br>$5 \times 10^4 - 10^5$<br>$10^4 - 5 \times 10^4$<br>$<10^4$ | Muhtemelen enfeksiyon<br>%95<br>%90<br>%80<br>Şüpheli, tekrarla<br>Semptomatikse şüpheli, tekrarla.<br>Aseptomatikse muhtemelen değil.<br>Muhtemelen değil |
| <b>Torba İdrarı***</b>                            | $\geq 10^5$                                                                                                                                          | Semptomatikse muhtemelen enfeksiyon                                                                                                                        |

*\*Pediatr Infect Dis. 1982;1:271-281 (Modifiye Edilmiştir)*

\*\* SPA: Suprapubik aspirasyon.

\*\*\* Torba idrar kültüründe yanlış pozitiflik oranı yüksektir.

İnfanlarda genital bölgeyi temizledikten sonra yerleştirilen steril idrar torbası, kültür için en basit ve en az travmatik yöntemdir. Bu yolla alınan kültürde hiç bakteri ürememiş veya  $<10.000$  “colony-forming units”(cfu)/ml üreme varsa, enfeksiyon yoktur (kültür negatif) denilebilir ve İYE ekarte edilebilir. Özellikle kızlarda ve sünnetsiz erkeklerde kültür pozitif ise kontaminasyon da olabilir. Torba ile alınan kültürlerde yanlış pozitiflik oranı %85 ya da daha fazladır. İdrar tetkiki destekliyorsa, hasta semptomatikse ve  $>100.000$  cfu/ml tek bir patojen üremişse İYE düşünülebilir. Eğer bu belirtilenler yoksa, doğrulamak için kateter veya suprapubik aspirasyon (SPA) ile örnek alınması önerilmektedir (27).

Tuvalet eğitimi olan çocuklarda orta akım idrarı, kültür için genellikle yeterlidir. Orta akım idrarında  $>100.000$  cfu/ml tek bir patojen ürerse İYE düşünülür. Örnek alınmadan önce periüretal bölgenin temizlenmesinin gerekliliği tartışmalıdır. Ancak sünnetsiz çocuklarda prepisyum retrakte edilerek temizlendikten sonra örnek alınmalıdır (11).

Transüretal kateterizasyonla alınacak örnek, olası İYE'nin ekartasyonu için önemlidir. İnvazif olması ve periüretal mikroorganizmaların steril üriner sisteme girme olasılığı dezavantajlarıdır. Kızlarda ve sünnetsiz erkeklerde kontaminasyon riski vardır. Bu aşamada etkin cilt temizliği, uygun kateter kullanılması ve lumbrikasyon önem kazanmaktadır. Örneğin; infantlarda 5, daha büyüklerde 8 French polietilen feeding tüpü üretrayı minimal travmatize edecek ve kontaminasyonu önleyecektir. Ayrıca bu yöntemle kateterizasyon sonrası olan spontan miksiyonla rezidüel idrar gözlemlenir ve mesanenin boşalması değerlendirilebilir (11).

SPA ise İYE'nin kesin tanısı için en değerli yöntemdir. SPA 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 SPA ya da transüretal mesane kateterizasyonunu önermektedir (27).

İdrar örneği en kısa sürede ekilmelidir, minor kontaminasyonların çoğalmaması için oda ısısında 60 dakikadan fazla kalmamalıdır. Örnekler kültüre edilene kadar buzdolabında saklanabilir. Kültür için alınan örnekten idrar tetkiki de yapılmalıdır.

İdrar kültürünün enkübasyonu en az 24 saat süreceği için, sıklıkla idrar tahlili ve idrar mikroskopisi başlangıç ampirik tedavi için yol gösterici olarak kullanılmaktadır. Büyük büyütmede ( $\times 450-750$ ) yaklaşık  $3 \times 10^4$ /ml bakteri görülmesi bakteriüri olduğu anlamına gelir ancak sadece bakteriüri varlığı kontaminasyonu da düşündürmektedir. Kateter ile alınmış bir örnekte, piyüri ( $10$  beyaz küre/ $\text{mm}^3$ ) ve bakteriürinin birlikte pozitif prediktif değeri  $84,6\%$ 'ya kadar ulaşmakla beraber idrar mikroskopisinin sensitivitesi düşüktür ve negatif olması İYE'yi ekarte ettirmemektedir (57). Diğer bulgulardan mikroskopik hematüriye akut sistitte sık rastlanmakta, sedimentteki lökosit granülleri ise renal tutulumu düşündürmektedir.

Nitrit ve lökosit esteraz, dipstik yöntemiyle değerlendirilen enfekte idrarda belirlenebilecek indirekt biyokimyasal bulgulardır. Gram negatif bakteriler nitratı nitrite indirgerler. İlk idrar örneği değilse, gram pozitif bir etken varsa ya da nitrite indirgemek için yeterli zaman yoksa yanlış negatif sonuç alınabilir. Lökosit esteraz ise aktive lökositler tarafından üretilmektedir ve idrardaki lökosit sayısına göre varlığı değişmektedir. Sensitiviteleri idrar mikroskopisinden de düşüktür ve bakteri sayısının  $<10^5/\text{ml}$  olması durumunda daha da azalabilmektedir. Ancak bu kimyasal parametrelerden nitritin veya nitritin ve lokosit esterazın ikisinin birlikte pozitif olması klinisyene karar aşamasında yardımcı olmaktadır (Tablo 2.6).

**Tablo 2.6. İdrar Tetkikin Parametrelerinin Sensitivite ve Spesifitesi (27)**

| Test                                                | Sensitivite(%) | Spesifite(%) |
|-----------------------------------------------------|----------------|--------------|
| <b>Lökosit esteraz (LE)</b>                         | 83 (67-94)     | 70 (64-92)   |
| <b>Nitrit</b>                                       | 53 (15-82)     | 98 (90-100)  |
| <b>LE ya da nitrit pozitifliği</b>                  | 93 (90-100)    | 72 (58-91)   |
| <b>Piyüri</b>                                       | 73 (32-100)    | 81 (45-98)   |
| <b>Bakteriüri</b>                                   | 81 (16-99)     | 83 (11-100)  |
| <b>LE ya da nitrit ya da mikroskopi pozitifliği</b> | 99,8 (99-100)  | 70 (60-92)   |

Genel olarak hem mikroskopi hem de kimyasal parametreler negatif ise negatif prediktif değer yüksektir (hatta %100'e yaklaşmaktadır). O halde, her ne kadar kültürün yerini tutmasa da asemptomatik ve sağlıklı çocuklarda idrar analizi normale İYE'den uzaklaşılabilir veya tedavi için kültür sonucu beklenebilir. Ancak idrar tetkiki normal olsa bile çocuk semptomatikse İYE düşünülmelidir.

Hem klinik hem de idrar tetkiki sonucuyla tam karar verilememiş çocuklarda hemogram, sedimentasyon ve C-reaktif protein enfeksiyonun varlığı açısından yardımcı olabilir. Akut renal enfeksiyonlarda lökositoz, nötrofili, yükselmiş sedimentasyon ve C-reaktif protein mevcuttur. Neonatal ve infantil dönemde, piyelonefritte ve obstruktif üropatisi olan tüm çocuklarda sepsis olasılığı akılda tutulmalıdır (27,57).

### 2.1.8. İYE’de Tedavi:

İYE’de tedavi; a) etken izole edildiğinde, b) çocuğun klinik duruma göre ampirik olarak, c) hastanın yaş grubu ve toplumdaki antibiyotik duyarlılığı göz önüne alınarak belirlenen predominant üropatojenlere göre, d) hastanın uyumuna ve takip edilebilirliğine göre başlanır. Genel olarak 2 yaşından (özellikle 2 aydan) küçük, febril İYE’si olan çocukların yatırılarak tedavi edilmesi önerilir. Daha büyük çocuklarda ise İYE’nin komplike olup olmamasına göre karar verilmektedir.

Güvenilir ebeynleri olup günlük takip edilebilecek komplike olmayan İYE düşünülen büyük çocuklar, oral antibiyotiklerle ayaktan izlenebilirler. Böyle çocuklarda tedaviye, idrar kültürü alındıktan sonra başlanmalı ve seçilen ampirik tedavi geniş spektrumlu olmalıdır (4) (Tablo 2.7).

**Tablo 2.7. Çocuklarda İYE’de kullanılan oral antimikrobiyal ilaçlar (4)**

| İlaç                   | Günlük Doz (mg/kg/g) | Doz Sayısı |
|------------------------|----------------------|------------|
| <b>Penisilinler</b>    |                      |            |
| Ampisilin              | 50-100               | 4x         |
| Amoksisilin            | 20-40                | 3x         |
| Amoksisilin-klavulanat | 20-40                | 3x         |
| <b>Sulfanomidler</b>   |                      |            |
| TMP-SMX                | 8*                   | 4x         |
| <b>Sefalosporinler</b> |                      |            |
| Sefalekssin            | 25-50                | 4x         |
| Sefaklor               | 20                   | 3x         |
| Sefiksim               | 8                    | 1-2x       |
| Sefadroksil            | 30*                  | 1-2x       |
| <b>Kinolonlar</b>      |                      |            |
| Siprofloksasin         | 20-40*               | 2x         |
| Nalidiksik asit        | 55                   | 4x         |
| <b>Diğer</b>           |                      |            |
| Nitrofrontain          | 5-7                  | 4x         |

\* Azotemide doz ayarlanmalıdır.

İlk basamak tedavi amoksisilin, TMP-SMX, nitrofrontain ve sefalosporinlerdir (örn: sefiksim). Herhangi bir üriner anomalisi bulunmayan infant ve daha büyük çocuklarda en sık etken olan *E. coli*'nin son 20 yılda ampisilin, amoksisilin-klavulanat ve TMP-SMX'e karşı artan direnci dikkate alınmalıdır (59).

Toksik görünümlü olan çocuklar, immunsuprese hastalar ve 2 aydan küçük infantlar akut piyelonefrit ya da komplike idrar yolu enfeksiyonu kabul edilerek mutlaka yatırılarak izlenmelidir. İdrar kültürü gerekirse kan kültürü alınmalı, geniş spektrumlu parenteral antibiyotik tedavisi ve hidrasyon başlanmalıdır (Tablo 2.8). Bunların dışında tedaviye uyumsuz ya da takibi zor tüm hastalara da yatırılarak izlem önerilmektedir. Renal-perirenal abse tespit edilen veya obstruktif üriner anomalisi olan çocuklarda parenteral antibiyotik tedavisi yanında perkütan drenaj veya cerrahi girişim gerekebilir (4).

**Tablo 2.8. Çocuklarda İYE'de kullanılan parenteral antimikrobiyal ilaçlar (4)**

| İlaç                    | Günlük Doz (mg/kg/g) | Doz Sayısı |
|-------------------------|----------------------|------------|
| <b>Aminoglikozitler</b> |                      |            |
| Gentamisin              | 7,5*                 | 3x         |
| Tobramisin              | 7,5*                 | 3x         |
| <b>Penisilinler</b>     |                      |            |
| Ampisilin               | 50-100               | 4x         |
| Tikarsilin              | 50-200               | 3-6x       |
| <b>Sefalosporinler</b>  |                      |            |
| Sefazolin               | 25-50*               | 3-4x       |
| Sefotaksim              | 50-180*              | 4-6x       |
| Seftriakson             | 50-75                | 1-2x       |
| Seftazidim              | 90-150*              | 2-3x       |
| Sefepim                 | 100                  | 2x         |
| <b>Kinolonlar</b>       |                      |            |
| Siprofloksasin          | 18-30*               | 3x         |

\* Azotemide doz ayarlanmalıdır.

Genel olarak ampisilin ya da sefalosporin (örn: sefazolin) yanında aminoglikozit (örn: gentamisin) çoğu üropatojenlere etkilidir. Üropatojenlerin değişken direnci ve nefrotoksisite nedeniyle tek başına 3. kuşak sefalosporinler (örn: seftriakson ya da seftazidim) başlangıç tedavide yaygın olarak kullanılmaya başlanan alternatif tedavilerdir (60). Pediatrik İYE’lerde 4. kuşak sefalosporin (sefepim) de etkili olarak kullanılmaktadır (61).

Hastanın parenteral tedavisi, klinik olarak stabil ve afebril olana kadar devam etmelidir. Bu durum genellikle 48-72 saatte olmaktadır. Sonrasında antibiyotik duyarlılığına göre oral olarak tedaviye devam edilebilir. APA, 2 ay-2 yaş arası çocuklarda 7-14 gün parenteral tedaviye devam edilmesini önermektedir (27). Daha büyük çocuklarda süre kesin olmakla beraber, total antibiyotik tedavisinin semptomların düzeldiği, etkenin eradike edildiği 7-14 güne kadar sürmesi yararlı olacaktır (62).

Akut piyelonefrit düşünülen hastalarda diğer bir alternatif yöntem, ambulatuvar parenteral tedavidir. Çocuklarda İYE’de günlük tek doz gentamisin ya da seftriaksonun parenteral kullanımının güvenli, etkin ve ucuz olduğu bilinmektedir (63). Üropatojen izole edildikten ve antibiyotik sensitivitesi belirlendikten sonra oral antibiyotiğe geçilip tedavi süresi 10 güne tamamlanabilir. Oral alabilen çocuklarda sefiksimin 14 günlük kullanımının da etkin ve ucuz bir tedavi olduğu gösterilmiştir (64). Renal dokuda yeterli düzeye ulaşamadığı için febril İYE’lerde nitrofronain tercih edilmemelidir (11). Flurokinolonların oral ve intravenöz formlarının gram negatif (örn: *Pseudomonas*) ve pozitif üropatojenlere etkinliği ve erişkinlerdeki İYE’lerde yaygın kullanımı bilinmektedir. Hayvan modellerindeki ilaç ilişkili artrotoksisitesi nedeniyle çocuk hastalardaki kullanımı ise eskiden beri tartışmalıdır. Ancak çocuklarda, hayvanlarda olduğu gibi flurokinolon ve artropati ilişkisi bilimsel verilerle tam olarak kanıtlanamamıştır (65). Bu nedenle siprofloksasin gibi flurokinolonlar pediatrik İYE’lerde tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Akut sistit, piyelonefrite ilerleyebilme olasılığı nedeniyle önemlidir. Eğer semptomlar ciddi ise kültür alındıktan hemen sonra tedavi başlanmalıdır. Tedavide *E. coli*’ye etkili olacağı için TMP-SMX veya *Klebsiella* ve *Enterobacter*’i de kapsayacağı için nitrofronain verilebilir. Amoksisilin de başlangıç tedavi için diğer bir alternatiftir. Çoğu hastada 1-2 doz antibiyotikten sonra semptomlar yatışmaktadır. Böyle vakalarda 3-5 günlük tedavi yeterli olabilmektedir. Semptomlar hafifse ya da

tanıda şüphe varsa kültür beklenebilir. Kültür sonucu tam fikir vermiyorsa kateter ile ikinci bir örnek alınabilir. Adenoviral sistit ise kendini sınırlamakta ve yaklaşık 4 gün içinde hematüri kaybolmaktadır (11).

İYE geçiren çocuklarda tedavi bitiminden bir hafta içinde idrarın steril olup olmadığını anlamak için idrar kültürü tekrarlanmalıdır (11). İYE’de profilaksi ve görüntüleme yöntemleri aşağıda tartışılmıştır.

### **2.1.9. Aseptomatik Bakteriüri :**

Aseptomatik bakteriüri (ASB), üriner semptomu bulunmayan bir hastada ard arda alınan iki temiz idrar örneğinde (biri direkt alınan, diğeri kateter ile alınan) aynı üropatojenin  $\geq 10^5$  cfu/ml üremesi olarak tanımlanmaktadır (66). En fazla üreyen mikroorganizma *E. coli*’dir. Bu hastaların neden aseptomatik olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Semptomatik enfeksiyona neden olan suşlardan daha az virulan etkiye sahip olanlarının üriner sisteme olan kolonizasyonu, olası bir görüştür (67).

İnfantil döneminde ASB, erkeklerde kızlardan daha sık görülmektedir. Prevelansı pretermelerde %3, termelerde ise <%1’dir. Bu dönemde, altta yatan renal bir patolojinin göstergesi olabileceği ve ilerleyebileceği ciddi enfeksiyonda sistemik bulguların gözden kaçabileceği için ASB önemlidir. Bu hastalarda konjenital üriner malformasyonlar özellikle de VUR araştırılmalıdır. (4,67).

Okul öncesi çocuklarda ASB, kızlarda %0,8 oranında görülmektedir. Erkeklerde ise önemsizmeyecek kadar düşüktür. VUR veya üriner sistem obstruksiyonu olmayan okul öncesi çocuklarda ASB’nin renal gelişim ve fonksiyonlar açısından benign bir durum olduğu ifade edilirken üriner bir anomalisi olan çocuklarda antimikrobiyal tedavi önerilmektedir (67).

Okul çağı kızlarında da ASB prevelansı %2’dir. Spontan rezolüsyon %50’den fazla kızda olmakta ancak bunların %50 kadarında bir yıl sonra reenfeksiyon gözlenmektedir. Antimikrobiyal tedavi ile %20’ye yakın kızda tam kür sağlanırken, %80’inde rekürrens gözlenmekte ve bazıları semptomatik İYE geçirmektedir. Üriner anomalisi olmayan okul çağı kızlarda renal disfonksiyon ve hipertansiyon beklenen bulgular değildir ve ASB için tedaviye gerek olmadığı bildirilmektedir (67).

Yakın zamanda “Infectious Disease Society of America” (IDSA) aseptomatik bakteriürinin tarama ve tedavisi için kriterler belirlemiş, evrelendirmeler yapmıştır (60).

Ancak bu rehber daha çok erişkinlere yöneliktir. Klinik deneyimler sonucunda piyelonefrite ilerleyebilmesi nedeniyle ASB’de hamilelere, üriner anomalisi olan 5-6 yaş arası okul öncesi çocuklara, yenidoğanlara, renal transplantasyon yapılanlara ve ASB’si olup invaziv genitoüriner sistem işlemleri yapılacaklara kesin olarak tedavi önerilmektedir. Kısa dönem katerizasyon yapanlara da antibiyotik tedavisi verilebileceği bildirilmektedir. Sağlıklı okul çağı kızlarında, genç erişkin kadınlarda, diyabetik hastalarda, kalıcı kateteri olan veya aralıklı katerizasyon yapan hastalarda ASB’nin klinik önemi olmadığı belirtilmekte, ilaçların yan etkileri ve dirençli bakterilerle reenfeksiyon gibi olumsuz sonuçlar da dikkate alınarak antibiyotik tedavisi önerilmemektedir (66,67). Ancak herhangi bir üriner anomalisi bulunmayan ve antibiyotik tedavisi verilmemiş ASB’li çocuklar periyodik olarak izlenmelidir (4).

#### **2.1.10. Fungal İYE:**

Fungal İYE, sağlıklı çocuklarda nadir iken hastanede yatan hastalarda insidansı giderek artmaktadır. Dördüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda yapılan iki farklı çalışmanın birinde candidaüri insidansı %0,5 iken, diğer çalışmada bu ünitelerdeki İYE’lerde *Candida* spp. insidansı %42 olarak bildirilmiştir (68,69). Uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, üriner drenaj kateterleri, parenteral nütrisyon ve immunosupresyon risk faktörleri arasındandır. Etken olarak *Candida* spp. ilk sırada yer almakta, sonrasında *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. ve *Coccidioides* spp. gelmektedir (70). Bazı hastalar hiçbir klinik bulgu vermezken bazısında fulminan sepsis gözlenmektedir. Enfeksiyon, kolonizasyon ya da kontaminasyon ayrımı çok iyi yapılmalıdır.

Bakteriyel enfeksiyonlara benzer şekilde fungal İYE tanısı, ideal olarak suprapubik aspirasyon ya da transüretal mesane kateterizasyonu ile konulur. İdrar kültüründe mililitrede  $>10^4$  koloni, tedavi için kriter olarak belirtilmiştir (71). Pozitif idrar kültürü sonrasında üst renal sistem USG ile değerlendirilmeli ve odak araştırılmalıdır. Fungal bezoarlar toplayıcı sistemi tıkayabilirler. Çocukluk yaş grubunda candidal İYE’lerde %35 oranında renal mantar topu bildirilmiştir (68,69).

Bu konuda tedavi seçenekleri tartışmalıdır. Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, asemptomatik mesane enfeksiyonlarının tedavisinde klinik yanıtın tam olmadığı ve uzun dönem eradikasyon oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir (72).

Semptomatik hastalar mesanenin amfoterisin B ile irrigasyonu veya oral flukanozolle tedavi edilebilirler (73). Üst üriner sistemde odağı olan hastalar Amfoterisin B veya flukonazolle sistemik olarak tedavi edilmelidir. Obstruksiyonu olan hastalarda perkütan nefrostomi ile drenaj ve lokal irrigasyon da yapılmalıdır. Persiste eden mantar toplarında ise cerrahi müdahale gerekebilir (70).

#### 2.1.11. İYE’de Profilaksi:

Antimikrobiyal profilaksinin amacı, idrar sterilizasyonunun devamını sağlamaktır. İdeal olanı, oral alınan ve düşük dozda bile idrarda teröpatik ilaç seviyesine ulaşabilendir (Tablo 2.9).

**Tablo 2.9. Profilaktik antibiyotik (4)**

| İlaç          | Günlük Doz (mg/kg/gün) | Yaş Limiti |
|---------------|------------------------|------------|
| Amoksisilin   | 10-15*                 | Yenidoğan  |
| TMP-SMX       | 1-2**                  | >2ay       |
| Nitrofrontain | 1-2                    | >1ay       |
| Sefaleksine   | 2-3                    | Yok        |

\* 2-3 dozda verilir.

\*\*Azotemide doz ayarlanmalıdır.

Gece yatmadan önce tek dozda alınması önerilir. Yenidoğan ve infantlar başta olmak üzere ateşli İYE geçiren tüm çocuklarda planlanan görüntülemeler sonuçlanana kadar profilaksiye devam edilmelidir. VUR ya da parsiyel üriner sistem obstruksiyonu saptananlarda, immunsupresiflerde potansiyel İYE’den korumak için başlanmalı ve altta yatan predispozan faktör düzelene kadar kullanılmalıdır (74,75). 6 ay içinde 2, 12 ay içinde 3 kez İYE geçirmiş normal üriner fonksiyona ve anatomiye sahip çocuklara verilen profilaksin, plaseboya göre rekürrens sayısını azalttığı gösterilmekle beraber son zamanlarda bu hastalarda profilaksinin yararı tartışılmaktadır (76,77).

#### 2.1.12. İYE’de Görüntüleme Yöntemleri:

İYE’de görüntüleme yöntemlerinin amacı, enfeksiyona yatkınlık oluşturabilecek herhangi bir anatomik anomalinin varlığını araştırmak ve geçirilmiş enfeksiyonların üriner sistemdeki etkilerini değerlendirmektir.

Üriner sistem USG'si İYE geçirmekte olan veya geçirmiş tüm çocuklara önerilmektedir. USG; çoğu sağlık kuruluşunda bulunmakta, radyasyona maruz kalınmamakta, diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha ucuz, kısa sürede ve kolaylıkla uygulanmaktadır. Obstruktif lezyonların ve major mesane anomalilerinin saptanmasında güvenilir bir yöntemdir. Komplike İYE'lerde 24-48 saat içinde üriner sistem USG'si planlanmalıdır. Tedaviye cevap alınamayan olgularda da tekrarlanmalıdır. Ayaktan izlenen komplike olmayan İYE'lerde ise hastanın tedaviye cevabı iyiye 3-6 hafta sonraya ertelenebilir. Akut olgularda renal USG ile hidronefroz, renal/perirenal abse ve %30-60 oranında akut piyelonefrit ekarte edilebilir. Perkütan nefrostomiyle dirençli piyelonefrozun saptanması için de USG sensitiftir. Renal skarların %30'u yine USG ile belirlenebilir (4).

Çoğu merkezde ciddi antenatal hidronefrozu olan ve USG veya sintigrafi ile anormal renal bulgu saptanan erkek çocuklarında, VUR'un tespiti için ilk yöntem olarak üretrayı ve mesaneyi de gösterdiği için VCUG tercih edilmektedir (78). VUR için belirtilen diğer risk grupları ise; üst üriner sistem enfeksiyonu geçiren, antenatal hidronefroz saptanan ve birinci derece akrabalarında VUR bulunan çocuklar olduğu belirtilmektedir (79):

1- APA, ilk kez febril İYE geçiren 2 yaşın altındaki tüm çocukların USG ve VCUG veya radyonüklid sistoüretrografi (RNC) kombinasyonu ile değerlendirilmesini önermektedir (27). Özellikle 2 yaş altı ateşli İYE geçiren çocuklarda üst üriner sistem enfeksiyonu, renal hasar riski önemli olduğundan ve bu vakalarda her zaman klinik ve laboratuvar bulgularıyla net bir ayırım yapılamayacağından renal kortikal sintigrafi (DMSA) tanıda yardımcı olabilir. Ancak piyelonefrit tanısından birkaç gün içinde yapılmalıdır aksi takdirde antibiyotik tedavisi sonucu etkilemektedir. DMSA'da renal lezyon saptananlarda ya da tekrarlayan febril İYE hikayesi olanlarda da VCUG önerilmektedir (80,81).

Bazı merkezlerde ise 2 yaşından küçük hastalarda ilk febril İYE'den sonra VCUG veya RNC; sonrasında da tüm VUR saptanan vakalarda ve en az 2 febril İYE veya tek febril İYE geçirmiş ancak antibiyotik tedavisini geç almış hastalara son İYE'den 6 ay sonra DMSA önerilmektedir (82). Sonuç olarak 2 yaşından küçük febril İYE tanısı alan çocuklarda bu iki yoldan biri izlenmektedir.

Febril İYE geçiren daha büyük çocukların izlemi merkezden merkeze değişmekle ve tam olarak kanıtı dayandırılmamakla beraber, genelde bu çocuklarda ilk olarak USG ve DMSA planlanmaktadır. Bu yöntemlerin herhangi birinde renal anomali saptananlara VCUG veya RNC planlanmaktadır (83). VCUG'nin zamanı ise tartışmalıdır. Bazı merkezler inflamasyonun yatışması için bu tetkiki tedaviden 3-6 hafta sonraya ertelemektedir. Çocuklarda VUR tanısı önemli olduğu için gerek tedavi sırasında gerekse tedaviden 6 hafta sonra, hastanın hastaneden taburcu edilmeden planlanması önerilmektedir (11).

2- Hidronefroz (HN), antenatal dönemde üriner sistemin en sık rastlanan anomalisidir, gebeliklerin %4,5'inde gözlenmektedir (84). Yapılan çalışmalarda, prenatal saptanan hidronefrozların eğer persistan renal anomalilerle beraber ise klinik olarak önemli olduğu vurgulanmakta ve postnatal anomalilerin fetal dönemdeki renal pelvisin anteroposterior çaplarıyla (APÇ) yakından ilgisi olduğu belirtilmektedir (85,86,87). Bu çalışmalarda APÇ; gestasyonel 20. haftadan önce >6mm, 20-30 haftada >8mm ve 30. haftadan sonra >10mm ise önemli olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle postnatal klinik seyri de belirlemek amacıyla 20. gestasyonel hafta (GH) üzerindeki fetuslarda antenatal derecelendirme yapılmıştır (Tablo 2.10):

**Tablo 2.10. Antenatal Derecelendirme (85,86)**

|          |                                                                                     | <b>Kaliksiyel Dilatasyon</b>          | <b>Pelvis Çapı</b> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| Evre I   |  | Fizyolojik                            | 1 cm               |
| Evre II  |  | Normal kaliksler                      | 1-1,5 cm           |
| Evre III |  | Hafif dilatasyon                      | >1,5 cm            |
| Evre IV  |  | Orta dilatasyon                       | >1,5 cm            |
| Evre V   |  | Ciddi dilatasyon<br>+ atrofik korteks | >1,5 cm            |

İzlemde evre I HN'ların % 50'sinde, evre II HN'ların % 36'sinde, evre III HN'ların % 16'sında, evre IV HN'ların %3'ünde düzelme gözlemlendiği bildirilmiştir (88).

Eğer hayatı tehdit eden bir anomalileri yoksa, bu bebeklere ilk postnatal USG'nin 48. saatten sonra yapılması önerilmektedir. Hatta böbreklerin 7-10. günlerde çok daha iyi değerlendirildiği belirtilmektedir. Çünkü düşük glomerüler filitasyon hızı olası zayıf

beslenmenin neden olduğu dehidratasyonla birleşince ilk 48 saatte ortaya çıkan oligüri, hidronefrozun tespitini ve derecesini maskeleyebilmektedir (87,89).

Society for Fetal Urology (SFU), postnatal üriner dilatasyonun ciddiyetini değerlendirmek için toplayıcı sistem dilatasyonu ve parankimal kalınlığa göre bir derecelendirme sistemi oluşturmuştur (86,90) (Tablo 2.11). Bu sisteme göre belirlenen hidronefrozun derecesi ve cerrahi girişimin gerekliliği arasında, prenatal bulgulara benzer şekilde güçlü bir korelasyon bulunmaktadır.

**Tablo 2.11. SFU'nun Konjenital Hidronefroz Derecelendirmesi (86,90)**

**1) Böbreklere göre;**

| <b>Evre</b> | <b>Santral Renal Yapı</b>                         | <b>Renal Parankim</b> |
|-------------|---------------------------------------------------|-----------------------|
| 0           | İntakt                                            | Normal                |
| I           | Renal pelviste hafif belirginleşme                | Normal                |
| II          | Renal pelvis ve kalikslerde dilatasyon            | Normal                |
| III         | Renal pelvis ve kalikslerde geniş dilatasyon      | Normal                |
| IV          | Renal pelvis ve kalikslerde daha geniş dilatasyon | Azalmış               |

**2) Distal üretere göre;**

| <b>Evre</b> | <b>Üreter Genişliği</b> |
|-------------|-------------------------|
| I           | <7 mm                   |
| II          | 7-10 mm                 |
| III         | >10 mm                  |

İyi bir ultrasonografik değerlendirme ile postnatal devam eden özellikle evre III ve IV hidronefrozlar için diüretikli renogram ve VCUG veya RNC planlanmalıdır. Bu tetkikler hastanın izleminde karar verdirici olmaları nedeniyle önemlidir.

İzole ünilateral HN en sık görülen anomalidir. Ayrıca HN'lar, üriner anomalilerinin bir komponenti de olabilmektedirler. Bilateral HN, özellikle erkeklerde posterior üretral valv gibi mesane çıkım obstruksiyonuna işaret eder ki bu hastalara hastaneden taburcu olmadan VCUG yapılmalıdır.

Eğer ilk USG'de dilatasyon saptanmazsa, ilk değerlendirmede hafif dilatasyonlar bulgu vermeyebileceği için USG'nin bir aylık olunca tekrarı önerilmektedir. 3-4. haftalarda yapılan USG'de SFU evrelendirme sistemine göre evre I-II HN saptananların, 3 aylık aralıklarla USG ile takip edilebileceği belirtilmektedir (90). Düşük derece reflü saptanan %74 vakada, 24 ay içinde yüksek spontan rezolüsyon hızından bahsedilmektedir (91).

3- Birinci derece akrabasında VUR hikayesi olan 5 yaşından küçük asemptomatik çocuklarda invazif bir yöntem olan VCUG yerine alternatif tarama yöntemi olarak USG tercih edilebilir (83). Ancak USG'nin reflüyü saptamak için sensitif olmadığı ve reflüsü olan çocukların sadece %40'ında USG'nin bulgu verdiği belirtilmektedir (92). 5 yaşından büyük çocuklarda ise daha küçük çocuklara göre VUR insidansının düşük olduğu gösterilmiştir (93).

RNC, direkt ve indirekt olarak 2 şekilde uygulanmaktadır. Direkt RNC'de VCUG gibi mesane kateterizasyonu gerekmektedir. İndirekt RNC'de ise kateterizasyon gerekliliği yoktur, teknisyum işaretli radyonüklit enjeksiyonu sonrasında dinamik renogram çekilmektedir. Bu nedenle sadece tuvalet eğitimi almış çocuklarda uygulanabilir. Kızlarda eğer mümkünse gonadların daha az radyasyona maruz kalması için kontrastlı VCUG yerine indirekt RNC önerilmektedir (83). Ancak RNC, reflüyü tespit ederken üreter veya mesanenin ince anatomik detaylarını tam olarak gösteremediğinden izlem amaçlı kullanılır. Erkeklerde ise üretranın radyografik görünümü önemli olduğundan başlangıçta kontrastlı VCUG önerilmektedir (24,92).

Kortikal sintigrafi ve diüretikli radyonüklid renografi üst üriner sistemi değerlendirir. Tübüler transport elementleri [örn; teknisyum  $^{99m}\text{Tc}$ , merkaptasetiltriglisin (MAG3) ve  $^{99m}\text{Tc}$  dimerkaptosüksinik asit (DMSA)] kortikal dokuyu; glomerüler filtrasyon elementleri [örn;  $^{99m}\text{Tc}$  dietilentriaminpenta-asetik asit (DTPA)] renal fonksiyonları ve üst üriner sistemi değerlendirmekte kullanılır.  $^{99m}\text{Tc}$  glukohexanat renal retansiyonu ve tübüler ekskresyonu beraber değerlendirir ancak işlemin uzun sürmesi nedeniyle çocuklarda daha az kullanılmaktadır (92).

Atılan DMSA sadece proksimal tübüllerde akümüle olmaktadır, diğer tübüller değerlendirilememektedir. MAG3 veya DTPA'nın kullanıldığı diüretikli renografide ise iki parametre birlikte değerlendirilir: 1) Böbreklerin ayrı ayrı fonksiyonu, 2) Radyonüklidin renal toplayıcı sistemden ayrılırken belirlenen yarılanma süresi (yarılanma zamanı). Normal renal diferansiyel fonksiyonlar 45-50/55-50'dir. Eğer bir hidronefrotik böbrekte  $<40\%$  ise fonksiyonlar baskılanmış demektir. Hidrasyon, renal fonksiyonlar, renal pelvis kontraktilitesi, hastanın pozisyonu, zamanlama ve diüretik dozu etkili olmakla beraber normal bir yarılanma zamanı  $<10$  dk'dir. 10-20 dk izlem gerektirirken,  $>20$  dk yarılanma zamanı obstruksiyona işaret eder. Böylece proksimal tübüller dışında diğer tübüller de görüntülenebilmekte ve hidronefrozların obstruktif mi

nonobstruktif mi olduğuna da karar verilmektedir. Üreteropelvik bölge darlığında olduğu gibi üst renal sistem drenajı ya da diferansiyel renal fonksiyonlar değerlendirilmekte ve gerekirse cerrahi girişim planlanmaktadır. Ancak diüretik neonatal dönemde renal fonksiyonları etkilediği için, diüretikli renografi planlanan bebeklerde glomerüler filtrasyon hızının ve plazma volümünün yeterli olacağı postnatal 6. haftaya kadar tetkikin ertelenmesi önerilmektedir (92).

DMSA ile akut piyelonefrit ve renal skar tanısı konulabileceğinden bahsedilmişti. Akut piyelonefritin tanısı kesin değilse <sup>99m</sup>Tc DMSA ya da glukheptanat ile görüntüleme yapılmaktadır. Hem akut piyelonefritte hem de renal skarda, iskemi ya da skar alanları foton defektif, radyofarmasötik akümüasyonu olmayan patolojik yerler olarak görüntülenir. Böbrek boyutları olayın akut mu kronik mi olduğunun yorumlanmasına yardımcıdır. Ayrıca akut olaylarda normal kontürlü böbreklerde foton defektif alanlar daha çok fokaldır. Kronik olaylarda ise ince ya da düz bir korteksi olan böbrekte fokal ya da generalize foton defektif alanlar tespit edilmekte, daha çarpıcı olarak da renal skarlar keskin sınırlı olarak görülmektedir (83,92).

Akut piyelonefritte saptanan bu defektif alanlar iyileşebilir ancak yaşa bağımlıdır. Tübüler fonksiyonların düzelmesi 1 yaşın altında aylar (hatta daha uzun) sürerken, daha büyük çocuklarda bir hafta içinde normal ya da normale yakın hale gelebilmektedir. Bu durum infantlarda renal skar gelişim riski açısından önemlidir. Genel olarak enfeksiyon sırasında DMSA normal ise sonrasında da skar gelişimi beklenmemektedir (11,92). Yařtan bağımsız olarak febril İYE geçiren çocukların yaklaşık %50'sinde DMSA ile parankimal tutulum gösterilmiştir. Evre III, IV ve V reflüsü olan çocuklarda ise bu oranın %80-90'lere ulaştığı belirlenmiştir. DMSA ile akut piyelonefrit geçirdiği saptananların %50'sinde de enfeksiyondan yaklaşık 5 ay sonra skar geliştiği gözlenmiştir (11). DMSA, konjenital renal anomalilerin (örn; multistikistik displastik böbrek) ya da USG ile lokalize edilemeyen ektopik böbreklerin tanımlanmasında da yardımcıdır.

Bilgisayarlı tomografi, akut piyelonefrit tanısı için kullanılan diğer bir görüntüleme yöntemidir. Ancak bu konuda DMSA ile klinik tecrübe daha fazladır. MRI da renal skarın hızlı, kesin ve radyasyon almadan saptanmasında yardımcı olan maliyeti yüksek bir yöntemdir.

Günümüzde çocukların üriner sisteminin değerlendirilmesinde intravenöz piyelografinin yeri sınırlıdır. Neonatal ve infantil dönemde, üriner sistemin görüntülenmesi bu yöntemle yeterli olamamaktadır. Kontrast madde allerjisi, intestinal gaz nedeniyle suboptimal değerlendirme gibi teknik sorunlar, yüksek radyasyon maruziyeti ve en önemlisi renal skarları geç saptayabilmesi (bazen 1-2 yılda) dezavantajlarıdır (92).

### **2.1.13. İYE’de Komplikasyonlar ve Prognoz:**

VUR veya obstruktif üriner sistem anomalisi, neonatal ve infantil dönem, tekrarlayan İYE, non-E.coli İYE, gecikmiş İYE tedavisi özellikle üst üriner sistem enfeksiyonu ve irreversibl renal hasar açısından risk oluşturmaktadır (4).

Uzun dönemde yapılan çalışmalar, çocukluk dönemindeki İYE’lerden sonra gelişen renal skar ile izleminde gelişen hipertansiyon arasında yakın ilişki olduğunu ve bu çocuklarda hipertansiyon insidansının %7-17 arasında değiştiğini ortaya koymuştur (38,94). Patogenezi çok net olmamakla beraber atrial natriüretik peptit ve renin-angiotensin sistemi sorumlu tutulmaktadır. Renal skar derecesi ve glomerüler filtrasyon hızı da hipertansiyonun ciddiyetini belirlemektedir (4).

Çocuklarda İYE’ye sekonder son dönem böbrek yetmezliği insidansı tam olarak bilinmemektedir. Literatürde bir çalışmada renal skarı olan çocukların 20. yılın sonunda glomerüler filtrasyon hızının önemli oranda azaldığı, diğer bir çalışmada da bilateral renal skarı olanların %3,3’ünün 27. yılın sonunda son dönem böbrek yetmezliği geliştirdiği belirtilmiştir (95,96). Ülkemizde de yeterli bir epidemiyolojik çalışma bulunmamakla beraber hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğinin en önemli sebebinin, vezikoüreteral reflü zemininde gelişen kronik piyelonefritler (reflü nefropatisi) olduğu bilinmektedir (97).

Sonuç olarak İYE, çocukluk çağında en sık geçirilen enfeksiyonlardan biri olması, önlenabilir akut morbidite ve irreversibl renal hasara yol açtığı için önemlidir. Burada klinisyen doktorlara düşen görevler; enfeksiyonlardan korumak, erken tanı koymak, uygun ve yeterli antimikrobiyal tedavi vermek, varsa anatomik anomalileri saptamak ve mevcut renal fonksiyonları korumaktır. Tedavi, idrar kültürüne göre düzenlenmelidir. Özellikle genitoüriner sistem anomalisi olanlar ve febril İYE’den sonra renal skar saptananlar gelişebilecek komplikasyonlar açısından periyodik olarak ve uzun dönemde takip edilmelidir.

## 2.2. İYE ve Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -laktamazlar

### 2.2.1. $\beta$ -laktamazlar:

Bakterilerin antibiyotiklere karşı oluşturduğu dirençte en sık kullandıkları mekanizmalardan birisi, sentezlenen enzimler ile ilacın inaktive edilmesidir.  $\beta$ -laktam grubu antibiyotikleri hidroliz eden  $\beta$ -laktamaz enzimleri bu tip dirence en iyi örnektir (98). Penisilinlerin geliştirilmesinden sonra yirmi yıl içinde penisilinaz sentezleyen stafilokoklar ortaya çıkmış, 1960'dan sonra da yarı sentetik penisilinler ve birinci kuşak sefalosporinlerin kullanılmaya başlanması ile gram negatif basillerde bulunan  $\beta$ -laktamazlar önemli bir direnç mekanizması haline gelmiştir. 1978'den sonra birçok yeni  $\beta$ -laktam antibiyotiğin kullanıma girmesi ile beraber  $\beta$ -laktamazların sayısı ve çeşidinde ani bir artış gözlenmiştir (99). Bu enzimlerin gruplamasında iki tanesi daha çok kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi Bush ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, substrat profilleri ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerine duyarlılık temel alınarak yapılmıştır (100). İkincisi ise Ambler tarafından yapılmış olan enzimleri kodlayan nükleotid dizilerine dayanan moleküler gruplamadır. Dizileri bugüne kadar belirlenebilen  $\beta$ -laktamazlar ikinci sınıflandırmada A, B, C ve D olmak üzere dört grupta toplanmaktadır. Ambler grup A enzimleri çoğunlukla plazmid kontrolünde olan penisilinazlardır. C grubu enzimler sefalosporinazlardır ve çoğunlukla kromozom kontrolündedir. D grubu enzimler, oksasilinazlardır. B grubundaki enzimler ise çoğunlukla karbepenem grubu antibiyotiklere karşı etki göstermektedir. Bush sınıflamasında proteindeki bir nokta mutasyonu ile enzimin substrat ve inhibitör özgülüğünün değişebilmesi olasılığı varken moleküler sınıflama sabittir ve mutasyonlardan etkilenmemektedir (101).

### 2.2.2. Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -laktamazlar:

1980'li yıllarda  $\beta$ -laktamazlara dayanıklı, genişlemiş spektrumlu sefalosporinlerin geliştirilmesinden kısa bir süre sonra nosokomiyal enfeksiyonlardan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında plazmid kontrolünde olan çeşitli  $\beta$ -laktamazlar tanımlanmış ve bunlara genişlemiş spektrumlu (extended spectrum)  $\beta$ -laktamaz (GSBL) adı verilmiştir. Bu enzimlerin 1-2 amino asit değişiklikleri ile gram negatif

bakterilerdeki en önemli enzimler olan ve yine plazmidle kodlanan TEM veya SHV  $\beta$ -laktamazlarından köken aldıkları belirlenmiştir.

GSBL'ler  $\beta$ -laktam antibiyotikler olan sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, sefizoksim, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi oksiiminotiazolil sefalosporinleri, penisilinleri ve monobaktamları (aztreonam) hidroliz edebilmektedirler. Ancak  $\beta$ -laktam antibiyotiklerden karbepenemler ve sefamisinler GSBL'lere dayanıklıdır (102). Bu enzimler *Klebsiella spp.* ve *E. coli*'lerde daha sık bulunmaktadır, günümüzde her iki grup bakteride birlikte yüzden fazla farklı enzim olduğu bildirilmektedir (103). Tek bir bakteride bile birden çok GSBL bulunabilmektedir. Farklı GSBL'lerin yol açtığı in vitro dirençler de farklıdır. GSBL'ler *Salmonella spp.* ve *Shigella flexneri* dahil bir çok enterik bakteride, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobakter spp.*'de de bildirilmiştir (104,105).

### 2.2.3. GSBL Prevelansı:

GSBL'ler ilk olarak 1983 yılında Almanya ve İngiltere'de tanımlanmış, klinikte yol açtığı sorun ilk kez Fransa'dan bildirilmiştir. (106). Daha sonra bu enzimleri sentezleyen suşlar yayılmış ya da bağımsız olarak ortaya çıkmış, sonuçta tüm dünyada epidemilere yol açmış ve neden oldukları bakteriyemilerde fatalitenin önemli derecede arttığı belirlenmiştir (107). Ülkemizde ise ilk kez 1992 yılında hastanemizden bildirilmiştir (108). Günümüzde Avrupa'da yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Klebsiella*'ların %20-25'inde GSBL'ler saptanmaktadır (109).

Son çalışmalara göre GSBL'ler Akdeniz ülkelerinde daha yaygındır ve global prevelansın %25 olduğu belirtilmektedir (103,110). Türkiye'nin ise Avrupa ülkeleri içinde en yüksek GSBL prevelansına sahip ilk üç ülke arasında yer aldığı bildirilmiştir (111).

### 2.2.4. İlk Kez Türkiye'den Bildirilen GSBL'ler:

Genişlemiş spektrumlu enzimlerden olup TEM ve SHV enzimlerinden köken almamış enzimlerden biri PER-1 enzimidir. Bu enzim ilk kez erişkin bir Türk hastadan izole edilen bir bakteride saptanmış, hastanemizde 14 tane *P. aeruginosa* suşunda daha sonra da İstanbul'da *Salmonella spp.*'lerde gösterilmiştir. PER-1 enzimini içeren

*Pseudomonas*'ların en belirgin özellikleri, izolatların seftazidime çok dirençli olmalarına karşın piperasilin için daha düşük direnç göstermeleridir (112,113). Genel olarak Türkiye'de GSBL saptanan nosokomial izolatlarda *Acinetobacter* spp.'lerin yaklaşık %46'sında ve *P. aeruginosa*'nın yaklaşık %11'inde PER-1 enzimi bildirilmiştir (114).

Son yıllarda kloksasini substrat olarak kullanan OXA enzimlerinin geniş spektrumlu mutantları saptanmıştır. Bunlardan ilki OXA-11 enzimidir ve hastanemizde yatan erişkin bir hastadan izole edilen bir *Pseudomonas* suşunda bulunmuştur (104). Sonrasında dünyada ilk kez OXA-14, OXA-15, OXA-16 ve OXA-17  $\beta$ -laktamazları yine hastanemizden izole edilen farklı *Pseudomonas* suşlarında tanımlanmıştır. OXA-11, 14, 15 ve 16 seftazidim, OXA-17 ise sefotaksime karşı direnç oluşturmaktadır. Bu enzimlerin önemi klavulanik asit ve sulbaktama dirençli olmaları ve hastane enfeksiyonlarından izole edilen suşlarda saptanmalarıdır.

#### **2.2.5. GSBL'ler İçin Belirlenen Risk Faktörleri :**

Vaka-kontrol çalışmalarında yatan erişkin hastalarda GSBL üreten mikroorganizmalarla kolonizasyon veya enfeksiyon için intravasküler ve üriner kateter varlığı, acil intraabdominal cerrahi, gastrostomi ya da jejunostomi tüpü, gastrointestinal kolonizasyon, hastanede ya da yoğun bakım ünitelerinde kalış süresi, daha önce kullandığı antibiyotikler (örn: 3. kuşak sefalosporinler), evde hemşire bakımı, hastalığın ciddiyeti ve ventilatör desteği belirlenen risk faktörleri arasındadır (115). Bazı 3. kuşak sefalosporinlerin (örn: seftazidim), GSBL üreten mikroorganizmaların artmasına, bunlarla gelişen yeni enfeksiyonların ortaya çıkmasına ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olduğu düşünülmektedir (116).

Yoğun bakım ünitelerinde bulunan ve solid organ transplantasyonu yapılan çocuk hastalarda da GSBL üreten enterobakterle enfeksiyonların sık görüldüğü ve risk faktörleri arasında geniş spektrumlu sefalosporinler, aztreonam, florokinolon, kotrimaksazol, aminoglikozit ve metranidazol kullanımının yer aldığı belirlenmiştir (106).

Toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda da GSBL'ler saptanmıştır ancak sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (117,118). Bu çalışmaların birinde erişkin hastalarda toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonları incelenmiş ve sonucunda 60 yaşın

üstünde ve erkek olmanın, diyabet hastalığının, *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonunun, son 3 ayda hastaneye yatmış olmanın ve son 3 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 (118).

#### **2.2.6. GSBL'nin Saptanması ve Bildirimi:**

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

CLSI'a göre; standart yöntemlerle GSBL varlığından şüphelenildiğinde, kesinleştirmek için klavulanik asit içeren testler (örn: Disk yöntemi ya da Etest) kullanılmalıdır. Genel olarak; klavulanik asit ile beraberken test edilen 3. kuşak sefalosporinin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri, klavulanik asit olmadan belirlenen MİK değerine göre dilüsyon testinde 8 kat azalma, diffüzyon testinde de  $\geq 5$ mm artma gösteriyorsa GSBL varlığı düşünülmelidir. GSBL sentezleyen bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda da genişlemiş spektrumlu sefalosporinlerin yararı olmadığından, bu enzimi içerdiği kanıtlanan bakteriler sefamisinler dışında tüm sefalosporinlere, ek olarak tüm penisilinlere ve aztreonama in vitro sonuçlar dikkate alınmaksızın dirençli olarak bildirilmesi önerilmektedir. Ancak idrar izolatları için GSBL tarama testinin uygulanmasının sıklık, tedavi ve enfeksiyon kontrolleri göz önüne alınarak her merkezin kendine ait olduğu belirtilmektedir (119).

GSBL'lerin penisilin, sefalosporin ve monobaktam direnci iyi bilinmekle beraber florokinolon direnci ve GSBL üretimi arasında yakın ilişkinin olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (120,121). Aynı zamanda bu enzimi kodlayan plazmidlerin çoğu kez amikasin ve netilmisin gibi aminoglikozitlere, kotrimaksazole ve tetrasikline de direnç geni taşıdığı da bildirilmiştir (122). Karbepenemler ise GSBL'lere karşı in vivo ve in vitro etkilidirler, tedavide iyi bir seçenek oluşturmaktadırlar (103,106).

### **2.2.7. GSBL'lerin Klinik Önemi:**

GSBL üreten mikroorganizmalarla enfekte, ciddi enfeksiyonu olan hastalarda in vitro olarak duyarlı saptanan sefalosporinler ile tedavi edilenlerin bile klinik sonuçlarının kötü ve mortalite hızının %42-100 arasında olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (115). Bu tür enfeksiyonların önlenmesi için geniş spektrumlu sefalosporinlerin dikkatli kullanılması, kolonize veya enfekte hastaların izolasyonu, hastanelerde risk altında bulunan bölümlerde sürveyans çalışmaları yapılması önerilmektedir. Ancak GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonları için alınacak önlemler ve tedavi protokolleri veya bunların gerekliliği net değildir (119). Ulaşabildiğimiz literatür bilgileri içinde de bu konuyla ilgili geniş çaplı ve klinik ile korele olarak, sadece erişkin hastalardaki risk faktörlerinin değerlendirildiği görülmüştür (118).

Çalışmamızda hastanemize ayaktan polikliniklere başvuran çocuk hastalarda, GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında belirlenen risk faktörlerine ek olarak bu enfeksiyonlardaki antimikrobiyal dirençler, uygulanan tedaviler ve tedavilere alınan yanıtlar araştırılmıştır.

### 3. MATERYAL VE METOT

Bu vaka-kontrol çalışmasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne 1 Ocak 2004- 31 Aralık 2006 tarihleri arasında Çocuk Acil Polikliniği'ne veya diğer polikliniklere ayaktan başvurup İYE tanısı alan 4105 çocuk hasta incelenmiştir. Bu çocuklar arasından aşağıda belirlenen kriterlere uygun olan GSBL pozitif İYE tanısı alan 155 hasta vaka grubunu oluşturmuştur. Kontrol grubu olarak, vaka grubu ile yaş ve cinsiyet açısından birebir eşleme ile aynı sayıda GSBL negatif İYE tanısı alan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Sonuçta toplam 310 hastanın verileri, dosyaları incelenerek elde edilmiştir. İlk çalışılan kültürde 100.000 cfu/ml ve üstündeki GSBL (+) *E.coli* veya *Klebsiella* ssp. üremesi olanlar ayrıca 50.000 cfu/ml GSBL (+) *E.coli* veya *Klebsiella* ssp. üremesi ve semptomu olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Dosyaların incelenmesi için HÜTF Çocuk Hastanesi Başhekimliği ve Arşiv Müdürlüğü'nden izin alınmıştır. Dosya bilgileri bilgisayar ortamına aktararak toplanmış, hastalara ait bireysel bilgiler amacı dışında kullanılmamıştır. Araştırmada incelenen hastalara ilişkin bazı bilgiler Ek Tablo 1 ve 2'de sunulmuştur.

Hastaların başlıca aşağıdaki özellikleri değerlendirilmiştir:

- 1) Yaş (ay olarak) ve cinsiyet,
- 2) Semptomlar,
- 3) İdrar kültürü alınma yöntemi,
- 4) Antibiyotik direnci,
- 5) Verilen antibiyotikler,
- 6) Yatırılarak tedavi edilme durumu,
- 7) Kontrol kültür sonucu ve tedaviye verilen klinik yanıt,
- 8) Altta yatan hastalıklar,
- 9) Radyolojik bulgular (Renal USG, VCUG, DMSA ve DTPA),
- 10) Son 3 ayda geçirilen enfeksiyonlar,
- 11) Son 3 ayda hastaneye yatış hikayesi ve nedeni,
- 12) Son 3 ayda kullanılan antibiyotikler.

Hastaların yaş sınıflaması WHO kriterlerine göre 0-11 ay, 12-59 ay, 60 ay ve üstü şeklinde yapılmıştır (123). Alt yaş sınırı 0 ay, üst sınırı 191 ay (16 yaş) dır.

Hastaların dosya bilgilerinden kontrol kültür alınma sürelerinin standart olmadığı belirlenmiştir. Örneğin bazı hastadan antibiyotik başlanmasından 48 saat sonra, bazısından antibiyotik bitiminden 48 saat sonra kültür alındığı belirlenmiştir. Çalışmaya hastaların en fazla 3 idrar kültür sonucu dahil edilmiştir. Çalışma dahilindeki tarihler arasında kontrol grubundaki hastaların, GSBL(+) kültür sonucu bulunmamaktadır.

Tedaviye alınan yanıt, hastaların dosya bilgilerinden kliniği ve kontrol kültür sonucu dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

Yaş ve cinsiyet faktörleri çoğu hastalıkla ve birçok risk faktörünün varlığı ya da düzeyiyle de bağlantılı olduğu için çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların yaş ve cinsiyetleri eşlenmiştir (124).

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

### **3.1. Laboratuvar Tetkikleri:**

Hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı’na gönderilen idrar kültürlerinden 10 µl idrar örneği kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekilmiştir. 35 °C’de bir gecelik inkübasyondan sonra ml’de 10.000 cfu üzerinde bakteri üreyen kültürlerdeki bakteriler tanımlanmış ve antibiyotik duyarlılık testleri (Crystal, BBL, Becton, Dickinson and Company, Sparks, U.S.A.) uygulanmıştır. Çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılık, disk diffüzyon yöntemi ile saptanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testlerinde ve GSBL enzimlerinin tanımlanmasında CLSI’nın standartları uygulanmıştır (119). Kullanılan antibiyotik diskleri; amoksisilin-klavulanat, sefprozil, sefalotin, sefazolin, sefuroksim, sefiksim, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sefepim, siprofloksasin, amikasin, imipenem, trimetoprim-sulfamatoksazol ve nitrofrantindir (BBL, Dickinson and Company, Sparks, U.S.A.).

### ***GSBL'lerin Saptanması:***

GSBL üretiminin belirlenmesi için CLSI önerileri doğrultusunda tarama ve doğrulama testleri yapılmıştır. Bu testlerde seftazidim (30µg), sefotaksim (30µg), seftazidim/klavulanik asit (30/10µg) ve sefotaksim/klavulanik asit (30/10µg) diskleri kullanılmıştır (Şekil 3.1). İlacın zon çapının klavulanik asit ile test edildiğinde, tek başına test edilmesine göre  $\geq 5$  mm artması “GSBL pozitif” olarak tanımlanmıştır. Örneğin; seftazidim zonu=16 mm ve seftazidim+klavulanik asit zonu=21 mm ise GSBL (+)'dir (Şekil 3.2).



**Şekil 3.1 Disk diffüzyon testi, GSBL (+)\***



**Şekil 3.2\***

Seftazidim+klavulanik asit zonu, seftazidim zonundan  $\geq 5$  mm'dir, GSBL(+).

CAZ: Seftazidim

CAZ/CLA: Seftazidim+ Klavulanik asit

\* HÜTF Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çekilmiştir.

### 3.2. İstatistiksel Değerlendirme:

Araştırmanın verileri SPSS 10.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Bulgular tek boyutlu ve iki boyutlu tablolar halinde sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık testi olarak  $\chi^2$  testi ve Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi kullanılmıştır. GSBL (+) risk faktörlerinin belirlenmesi için “odds” oranı (tahmini rölatif risk) hesaplaması yapılmıştır (125, 126).

#### 4.BULGULAR

HÜTF İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne 1 Ocak 2004-31 Aralık 2006 tarihleri arasında ayaktan polikliniklere başvuran hastalardan İYE tanısı alan toplam 4105 hastanın yaşa, cinsiyete ve yıllara göre dağılımı Tablo 4.1'de; bu hastalardan GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alanların yıllara göre dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. İYE tanısı alan hastaların yaş, cinsiyet ve yıllara göre dağılımı**

| Yaş ve Cinsiyet | 2004 (n=1169) |      | 2005 (n=1537) |      | 2006 (n=1399) |      | Toplam |       |
|-----------------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|--------|-------|
|                 | n             | %    | n             | %    | n             | %    | n      | %     |
| <b>Yaş (ay)</b> |               |      |               |      |               |      |        |       |
| 0-11            | 295           | 25,2 | 416           | 27,1 | 381           | 27,2 | 1092   | 26,7  |
| 12-59           | 374           | 32,0 | 441           | 28,7 | 376           | 26,9 | 1191   | 29,2  |
| 60, +           | 500           | 42,8 | 680           | 44,2 | 642           | 45,9 | 1822   | 44,1  |
| <b>Cinsiyet</b> |               |      |               |      |               |      |        |       |
| Erkek           | 379           | 32,4 | 532           | 34,6 | 367           | 26,2 | 1278   | 31,0  |
| Kız             | 790           | 67,6 | 1005          | 65,4 | 1032          | 73,8 | 2837   | 69,0  |
| <b>Toplam*</b>  | 1169          | 28,5 | 1537          | 37,4 | 1399          | 34,1 | 4105   | 100,0 |

\* Satır yüzdesi, diğerleri sütun yüzdesidir.

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

| İYE                 | 2004 |       | 2005 |       | 2006 |       | Toplam |       |
|---------------------|------|-------|------|-------|------|-------|--------|-------|
|                     | n    | %     | n    | %     | n    | %     | n      | %     |
| <b>GSBL pozitif</b> | 42   | 3,6   | 57   | 3,9   | 56   | 4,2   | 155    | 3,8   |
| <b>GSBL negatif</b> | 1127 | 96,4  | 1480 | 96,1  | 1343 | 95,8  | 3950   | 96,2  |
| <b>Toplam</b>       | 1169 | 100,0 | 1537 | 100,0 | 1399 | 100,0 | 4105   | 100,0 |

Çalışma kapsamında ayaktan polikliniklere başvuran ve İYE tanısı alan hastaların yıllara göre yaş ve cinsiyet dağılımları arasındaki farklar anlamsız bulunmuştur (yaş için  $p=0,071$ , cinsiyet için  $p=0,085$ ) (Tablo 4.1).

Bu 4105 hastanın 155'inin GSBL pozitif İYE, 3950'sinin GSBL negatif İYE tanısı almış olduğu tespit edilmiştir. GSBL pozitif İYE'lerin yıllara göre dağılımının birbirine yakın, istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir ( $p=0,776$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.3. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların yaş, cinsiyete göre dağılımı**

| Yaş ve Cinsiyet | GSBL (+) (n=155) |      | GSBL (-) (n=3950) |      | p     |
|-----------------|------------------|------|-------------------|------|-------|
|                 | n                | %    | n                 | %    |       |
| <b>Yaş (ay)</b> |                  |      |                   |      |       |
| 0-11            | 63               | 40,6 | 1029              | 26,1 | 0,000 |
| 12-59           | 40               | 25,8 | 1151              | 29,1 |       |
| 60, +           | 52               | 33,6 | 1770              | 44,8 |       |
| <b>Cinsiyet</b> |                  |      |                   |      |       |
| Erkek           | 72               | 46,5 | 1206              | 30,5 | 0,000 |
| Kız             | 83               | 53,5 | 2744              | 69,5 |       |
| <b>Toplam*</b>  | 155              | 3,8  | 3950              | 96,2 | 4105  |

\* Satır yüzdesi, diğerleri sütun yüzdesidir.

GSBL pozitif İYE saptanan 155 çocuk hastanın %46,5'i erkek, %53,5'i kızdı. Bu gruptaki hastaların %40,6'sı 0-11 ay, %25,8'i 12-59 ay arasında, %33,6'sı 60 ay ve üstündeydi. GSBL negatif İYE saptanan 3950 hastanın ise %30,5'i erkek, %69,5'i kızdı. Bunların da %26,1'i 0-11 ay, %29,1'i 12-59 ay arasında, %44,8'i de 60 ay ve üstündeydi ( $p=0,000$ ) (Tablo 4.3). GSBL negatif kontrol grubu, GSBL pozitif vaka grubuyla yaş ve cinsiyet açısından birebir eşleştirme ile aynı sayıda seçilmiştir.

GSBL pozitif grupta 0-11 aylık hastalarda erkekler (% 71,4); 12-59 ay (%60,0) ve 60 ay ve üzeri (%78,8) hastalarda kızlar daha fazlaydı. GSBL negatif İYE saptananlarda

da 0-11 aylık hastalarda erkekler (% 58,8); 12-59 ay (%69,9) ve 60 ay ve üzeri (%85,6) hastalarda kızlar daha fazlaydı. Her iki grup için de yaşlara göre gözlemlenen bu farklar anlamlı bulunmuştur (p=0,000).

**Tablo 4.4. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan çocukların semptomlara göre dağılımı**

| Semptomlar                      | GSBL(+) (n=155) |      | GSBL(-) (n=155) |      | p     |
|---------------------------------|-----------------|------|-----------------|------|-------|
|                                 | n               | %    | n               | %    |       |
| Ateş                            | 63              | 40,6 | 50              | 32,3 | 0,125 |
| Kusma                           | 52              | 33,5 | 52              | 33,5 | 1,000 |
| Disüri                          | 29              | 18,7 | 39              | 25,2 | 0,170 |
| Karın ağrısı                    | 31              | 20,0 | 35              | 22,6 | 0,579 |
| Enürezis ve işeme disfonksiyonu | 40              | 25,8 | 29              | 18,7 | 0,133 |
| Huzursuzluk                     | 47              | 30,3 | 41              | 26,5 | 0,450 |
| İştahsızlık                     | 27              | 17,4 | 33              | 21,3 | 0,388 |
| Kilo alamama                    | 8               | 5,2  | 12              | 7,7  | 0,355 |

Çalışma dahilindeki hastalarda, başvuru semptomları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05). Ancak ateş (%40,6) ve enürezis-işeme disfonksiyonu (%25,8) semptomlarının GSBL pozitif İYE tanısı alan, disüri semptomunun ise GSBL negatif İYE tanısı alan hastalarda daha fazla (%25,2) olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.4).

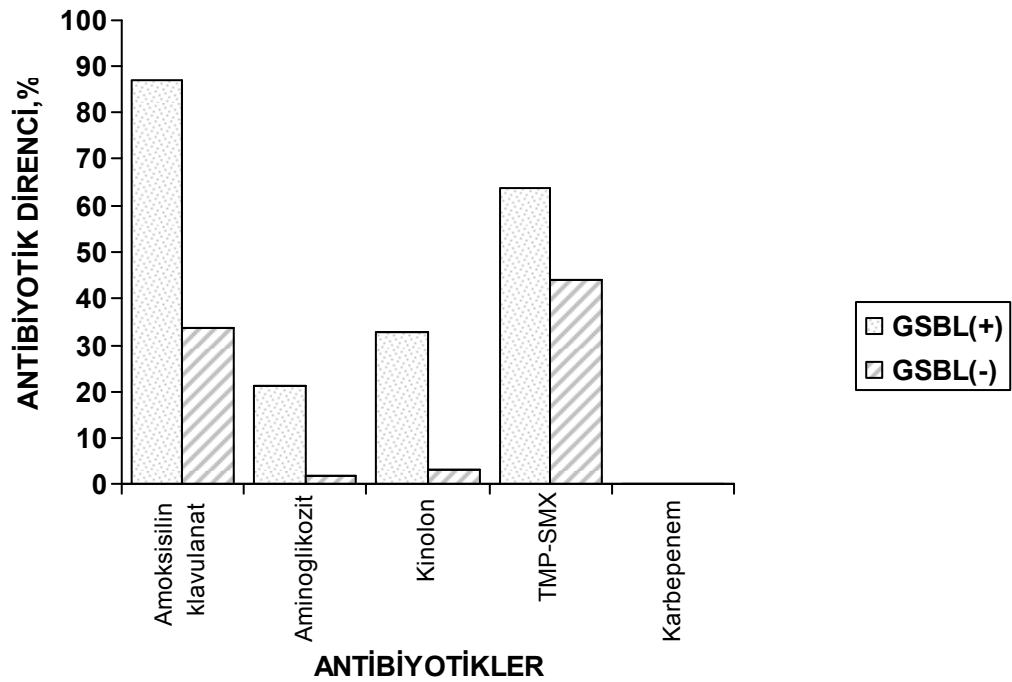
GSBL pozitif gruptaki hastaların % 60,0'ından steril idrar torbası ile, % 31,0'ından steril idrar kabı ile, %9,0'ından kateter veya suprapubik aspirasyon ile; GSBL negatif gruptaki hastaların % 56,1'inden steril idrar torbası ile, % 38,1'inden steril idrar kabı ile, %5,8'inden kateter veya suprapubik aspirasyon ile idrar kültürü alındığı belirlenmiştir.

**Tablo 4.5. GSBL pozitif ve negatif İYE’lerde ilk tanıda üreyen mikroorganizmalar**

| Üreyen ilk mikroorganizma türü | GSBL(+) (n=155) |      | GSBL(-) (n=155) |      |
|--------------------------------|-----------------|------|-----------------|------|
|                                | n               | %    | n               | %    |
| <i>E. coli</i>                 | 100             | 64,5 | 132             | 85,2 |
| <i>Klebsiella ssp.</i>         | 55              | 35,5 | 23              | 14,8 |

$$\chi^2=17,5, SD=1, p=0,000.$$

Genel olarak her iki grupta da *E.coli* daha fazla üremiştir. Ancak GSBL pozitif gruptaki hastalarda *Klebsiella ssp.* üremesi, GSBL negatif gruptakilere göre daha fazla bulunmuştur (p=0,000) (Tablo 4.5).



**Şekil 4.1. GSBL pozitif ve negatif İYE etkenlerinde çeşitli antimikrobiyal ilaçlara belirlenen dirençler (%)**

**Tablo 4.6. GSBL pozitif ve negatif İYE etkenlerinde çeşitli antimikrobiyal ilaçlara belirlenen dirençler**

| Antibiyotik direnci           | GSBL(+) (n=155) |       | GSBL(-) (n=155) |      | p     |
|-------------------------------|-----------------|-------|-----------------|------|-------|
|                               | n               | %     | n               | %    |       |
| <b>Amoksisilin-klavulanat</b> | 135             | 87,1  | 52              | 33,5 | 0,000 |
| <b>Sefalosporinler*</b>       |                 |       |                 |      |       |
| 1. kuşak                      | 155             | 100,0 | 44              | 28,4 | **    |
| 2. kuşak                      | 155             | 100,0 | 28              | 18,1 |       |
| 3. kuşak                      | 155             | 100,0 | 3               | 1,4  |       |
| 4. kuşak                      | 155             | 100,0 | -               | -    |       |
| <b>Aminoglikozit</b>          | 33              | 21,3  | 3               | 1,9  | 0,000 |
| <b>Kinolon</b>                | 51              | 32,9  | 5               | 3,2  | 0,000 |
| <b>TMP-SMX***</b>             | 83              | 63,8  | 65              | 43,9 | 0,001 |
| <b>Karbepenem</b>             | -               | -     | -               | -    | ****  |

\* GSBL (-) mikroorganizmalarda 4. kuşak sefalosporinlere direnç saptanmamıştır.

\*\* GSBL ürettiği belirlenen mikroorganizmalar, tüm sefalosporinlere dirençli olarak tanımlandığı için istatistiksel analiz uygulanmamıştır.

\*\*\* TMP-SMX direnci GSBL pozitif hastaların 130'nuna, GSBL negatif hastaların 148'ine çalışılabilmiştir.

\*\*\*\* Her iki grubun da karbepenemlere %100,0 duyarlı olması nedeniyle istatistiksel analiz uygulanamamıştır.

Çalışma kapsamında İYE'ye neden olan GSBL pozitif mikroorganizmalarda amoksisilin-klavulanat direnci %87,1, aminoglikozit direnci %21,3, kinolon direnci %32,9, TMP-SMX direnci %63,8 olarak saptanmıştır. Bu mikroorganizmalar karbepenem grubuna %100,0 duyarlı bulunmuşlardır (Şekil 4.1 ve Tablo 4.6). GSBL ürettiği saptanan tüm mikroorganizmalar duyarlılıkları dikkate alınmaksızın sefalosporinlere dirençli olarak tanımlanmıştır (119). GSBL pozitif mikroorganizmalardan nitrofrontain direnci çalışılabilinen 11'inin 10'unda

nitrofrontaine duyarlılık saptanmıştır. GSBL negatif mikroorganizmalarda ise nitrofrontain direnci 10 izolatta çalışılabilinmiş ve tümü nitrofrontaine duyarlı bulunmuştur.

GSBL negatif mikroorganizmalarda 1. kuşak sefalosporinlere %28,4, 2. kuşak sefalosporinlere %18,1, 3. kuşak sefalosporinlere %1,4 direnç belirlenmiştir. 4. kuşak sefalosporine ve karbepenemlere %100,0 duyarlı bulunmuşlardır. Bu mikroorganizmalarda çalışılan diğer antibiyotiklere direnç %1,9-43,9 arasındadır (Şekil 4.1 ve Tablo 4.6).

Her iki grupta gözlemlenen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 4.7. GSBL pozitif ve negatif İYE’lerde olası risk faktörleri**

| Risk Faktörleri                          | GSBL (+)(n=155) |      | GSBL (-)(n=155) |      | p     |
|------------------------------------------|-----------------|------|-----------------|------|-------|
|                                          | n               | %    | n               | %    |       |
| <b>Altta yatan hastalık</b>              |                 |      |                 |      |       |
| Var                                      | 146             | 94,2 | 108             | 69,7 | 0,000 |
| Yok                                      | 9               | 5,8  | 47              | 30,3 |       |
| <b>Son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon</b>  |                 |      |                 |      |       |
| Var                                      | 103             | 66,5 | 68              | 43,9 | 0,000 |
| Yok                                      | 52              | 33,5 | 87              | 56,1 |       |
| <b>Son 3 ayda antibiyotik kullanımı*</b> |                 |      |                 |      |       |
| Var                                      | 92              | 74,2 | 56              | 43,1 | 0,000 |
| Yok                                      | 32              | 25,8 | 74              | 56,9 |       |
| <b>Son 3 ayda hastaneye yatış</b>        |                 |      |                 |      |       |
| Var                                      | 74              | 47,7 | 29              | 18,7 | 0,000 |
| Yok                                      | 81              | 52,3 | 126             | 81,3 |       |

\* İstatistiksel analizde İYE için supresyon alanlar dahil edilmemiştir.

GSBL pozitif ve negatif İYE’lerde belirlenen olası risk faktörleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Çalışmada altta yatan herhangi bir hastalığı bulunanların GSBL pozitif grupta GSBL negatif gruba göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (GSBL pozitiflerde

% 94,1, GSBL negatiflerde %69,7). Ayrıca İYE saptanmadan önce son 3 ayda geçirilmiş herhangi bir enfeksiyon hikayesi (GSBL pozitiflerde %66,5, GSBL negatiflerde %43,9), İYE için supresyon dışında herhangi bir antibiyotik kullanımı (GSBL pozitiflerde %79,4, GSBL negatiflerde %52,3) ve herhangi bir nedenle hastaneye yatma hikayesi (GSBL pozitiflerde %47,7, GSBL negatiflerde %18,7); GSBL pozitif İYE tanısı alanlarda, GSBL negatif İYE tanısı alanlara göre daha fazlaydı. Tüm bu gözlemlenen farklar, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000).

**Tablo 4.8. GSBL pozitif İYE’lerde regresyon sonucuna göre belirlenen risk faktörleri**

| <b>Risk Faktörleri</b>                | <b>OR</b> | <b>Güven Aralığı (%95)</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------------|-----------|----------------------------|----------|
| <b>Altta yatan hastalık</b>           | 6,6       | 2,97-14,49                 | 0,000    |
| <b>Son 3 ayda<br/>hastaneye yatma</b> | 3,9       | 2,17-6,92                  | 0,000    |

Yukarıda bivariante (iki değişkenli) analizlerde anlamlı olduğu görülen bu dört risk faktörü “forward stepwise conditional logistic regression” yöntemiyle incelendiğinde, altta yatan bir hastalığa sahip olma (OR=6,6, GA=2,97-14,49) ile son 3 ay içinde hastaneye yatmış olma (OR=3,9, GA=2,17-6,92) durumlarının GSBL (+) İYE geçirirmede tek başına risk faktörü oldukları belirlenmiştir (p=0,000) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.9. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alanların altta yatan hastalıklara göre dağılımı**

| Altta yatan hastalıklar                                                   | GSBL(+) (n=146)* |      | GSBL(-) (n=108)* |      |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------|------|------------------|------|
|                                                                           | n                | %    | n                | %    |
| <b>VUR</b>                                                                | 30               | 20,5 | 28               | 25,9 |
| <b>Üriner sistem anomalileri</b>                                          | 24               | 16,4 | 14               | 13,0 |
| HN/HUN**                                                                  | 15               | 10,3 | 8                | 7,4  |
| UP/UV Darlık***                                                           | 5                | 3,4  | 1                | 1,0  |
| Dublike Toplayıcı Sistem                                                  | 4                | 2,7  | 5                | 4,6  |
| <b>Fonksiyonel Anomalier</b>                                              | 27               | 18,5 | 24               | 22,2 |
| Nörojen mesane                                                            | 18               | 12,3 | 11               | 10,2 |
| İşeme Disfonksiyonu                                                       | 9                | 6,2  | 13               | 12,0 |
| <b>Tekrarlayan İYE</b><br>(GÜS anomalisi olmayan)                         | 19               | 13,0 | 27               | 25,0 |
| <b>Diğer</b>                                                              | 46               | 31,5 | 15               | 13,9 |
| Nefrolitiazis/kalsinozis                                                  | 5                | 3,5  | 4                | 3,7  |
| Sepsis                                                                    | 14               | 14,0 | 2                | 1,9  |
| Sistemik hastalıklar<br>(Metabolik,Hematolojik-<br>Onkolojik hastalıklar) | 14               | 14,0 | 4                | 3,7  |
| Çoklu Konjenital<br>Anomaliler                                            | 13               | 8,4  | 5                | 4,6  |

$$\chi^2=14,66, SD=4, p=0,005.$$

\* İstatistiksel analiz, altta yatan hastalığı olanlar üzerinden yapılmıştır.

\*\* HN; hidronefroz, HUN;hidroüreteronefroz.

\*\*\* UP;üreteropelvik, UV; üreterovezikal.

Çalışmadaki GSBL pozitif İYE tanısı alan hastaların %94,2'sinin, GSBL negatif İYE tanısı alan hastaların %69,7'sinin altta yatan bir hastalığı bulunmaktaydı. VUR'nun (GSBL pozitif grupta %20,5, GSBL negatif grupta %25,9) ve fonksiyonel anomalilerin (GSBL pozitif grupta %18,5, GSBL negatif grupta %22,2) her iki grupta da en çok görülen hastalıklar olduğu gözlenmiştir. Özellikle sepsis tanısı alan ve metabolik, hematolojik–onkolojik herhangi bir sistemik bir hastalığı bulunanlarda ayrıca üriner sistem anomalisi ve çoklu konjenital anomalisi olanlarda GSBL (+) İYE'nin daha fazla geçirildiği belirlenmiştir (p=0,005). GÜS anomalisi bulunmayan hastalarda GSBL negatif mikroorganizmaların neden olduğu tekrarlayan İYE, daha fazla bulunmuştur (Tablo 4.9).

**Tablo 4.10. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alanların son 3 ayda geçirilen enfeksiyonlara göre dağılımı**

| Son 3 ayda geçirilen enfeksiyonlar | GSBL(+) (n=103)* |      | GSBL(-) (n=68)* |      |
|------------------------------------|------------------|------|-----------------|------|
|                                    | n                | %    | n               | %    |
| İYE                                | 85               | 82,5 | 52              | 76,5 |
| Sistemik**                         | 18               | 17,5 | 4               | 5,9  |
| ÜSYE                               | -                | -    | 12              | 17,6 |

$\chi^2=22,643$ , SD=2, p=0,000.

\* İstatistiksel uygulama, son 3 ayda enfeksiyon geçirenler üzerinden yapılmıştır.

\*\* Pnömoni veya sepsis.

Her iki gruptaki hastalar son 3 ayda en fazla İYE geçirilmişti (GSBL pozitif grupta %82,5, GSBL negatif grupta %76,5). Diğer geçirilen enfeksiyonların ise pnömoni, sepsis ve ÜSYE olduğu belirlenmiştir. Pnömoni veya sepsis (sistemik enfeksiyon) geçirenler GSBL pozitif grupta %17,5, GSBL negatif grupta %5,9'dur. Eldeki verilere göre ÜSYE'yi sadece GSBL negatif gruptakilerin geçirdiği belirlenmiştir (%17,6). Son 3 ayda geçirilen enfeksiyonlar açısından gözlemlenen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.11. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alanlarda son 3 ayda kullanılan antibiyotiklere göre dağılımı**

| Son 3 ayda kullanılan antibiyotikler | GSBL(+) (n=122)* |      | GSBL(-) (n=81)* |      |
|--------------------------------------|------------------|------|-----------------|------|
|                                      | n                | %    | n               | %    |
| <b>Tedavi(tek ve kombine)</b>        | 92               | 75,4 | 56              | 69,1 |
| Sefalosporin                         | 45               | 36,9 | 33              | 40,7 |
| Penisilin ve grubu                   | 15               | 12,3 | 19              | 23,4 |
| Kinolon                              | 1                | 0,8  |                 |      |
| Karbapenem                           | 2                | 1,7  |                 |      |
| Aminoglikozit                        | 8                | 6,6  | 1               | 1,3  |
| Kombine                              | 21               | 17,1 | 3               | 3,7  |
| <b>Supresyon</b>                     | 30               | 24,6 | 25              | 30,9 |

$\chi^2=0,970$ , SD=1, p=0,325.

\* İstatiksel uygulama, son 3 ay içinde antibiyotik kullanmayanlar ve bilinmeyenler çıkarılarak ana gruplar üzerinden yapılmıştır.

GSBL pozitif İYE tanısı alan hastalarda son 3 ayda antibiyotik kullananlar, GSBL negatiflere göre daha fazla ve anlamlı bulunmuştu (Tablo 4.7). Ancak hangi antibiyotiğin bu farkı oluşturduğu istatistiksel olarak gösterilememiştir (Tablo 4.11).

Supresyon alanların GSBL pozitif grupta %24,6, GSBL negatif grupta ise %30,9 olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 4.12. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastalardan son 3 ayda hastaneye yatırılanların yatış nedenlerine göre dağılımı**

| Son 3 ayda hastaneye<br>yatış nedenleri | GSBL(+) (n=74)* |      | GSBL(-) (n=29)* |      |
|-----------------------------------------|-----------------|------|-----------------|------|
|                                         | n               | %    | n               | %    |
| Üriner nedenler                         | 43              | 58,1 | 12              | 41,4 |
| Diğer**                                 | 31              | 41,9 | 17              | 58,6 |

$$\chi^2=2,343, SD=1, p=0,126.$$

\* İstatiksel uygulama son 3 ayda hastaneye yatmayanlar çıkarılarak ana gruplar üzerinden yapılmıştır.

\*\* Diğer nedenler; prematürite, indirek hiperbilirubinemi, sistemik enfeksiyonlar ve GÜS dışı operasyonlar.

GSBL pozitif gruptaki hastalarda, GSBL negatif gruba göre son 3 ayda herhangi bir nedenle hastaneye yatırılanların daha fazla olduğu belirlenmişti (Tablo 4.7). Yatış nedenlerine göre dağılım Tablo 4.12’de gösterilmiştir. GSBL pozitif grupta son 3 ay içinde başlıca hastaneye yatırılma nedenlerinin; GÜS operasyonu (%39,0) ve İYE (%19,1) gibi daha çok üriner nedenlerle (%58,1) olduğu belirlenmiştir. Bu grupta son 3 ay içinde diğer hastaneye yatırılma nedenleri ise prematürite, indirek hiperbilirubinemi, sistemik enfeksiyonlar ve GÜS dışı operasyonlardı.

GSBL negatif gruptan son 3 ay içinde hastaneye yatanların %41,4’ünün üriner nedenlerle (en fazla İYE, %28,0) ve %58,6’sının diğer nedenlerle (en fazla indirek hiperbilirubinemi; %44,7) yatırıldığı öğrenilmiştir.

Her iki grubun görüntüleme bulguları ise;

**Tablo 4.13. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların USG bulguları**

| USG bulguları                                        | GSBL(+) (n=143)* |      | GSBL(-) (n=123)* |      |
|------------------------------------------------------|------------------|------|------------------|------|
|                                                      | n                | %    | n                | %    |
| <b>Normal olanlar</b>                                | 68               | 47,6 | 79               | 64,2 |
| <b>Bulgusu olanlar</b>                               | 75               | 52,4 | 44               | 35,8 |
| Renal, toplayıcı sistem ve mesane anomalisi          | 68               | 47,5 | 39               | 31,7 |
| Renal şekil, sayı, boyut ve lokalizasyon anomalisi** | 44               | 30,7 | 29               | 23,6 |
| Toplayıcı sistem ve mesane anomalisi***              | 2                | 1,4  | 2                | 1,6  |
| Kombine                                              | 22               | 15,4 | 8                | 6,5  |
| Diğer****                                            | 7                | 4,9  | 5                | 4,1  |

$\chi^2=7,437$ , SD=1, p=0,006.

\* İstatiksel uygulama USG'si olanlar ve ana gruplar üzerinden yapılmıştır.

\*\* Ektopik, soliter, at nalı, küçük , multikistik displastik böbrekler ve hafif-ağır HUN/HN.

\*\*\* Çift toplayıcı sistem, ektopik üreter, megaüreter ve mesane trabekülasyon artışı, mesane divetikülü.

\*\*\*\* Nefrolitiazis/kalsinozis, GÜS tümörleri.

USG'si bulunanların içinde normal olanlar GSBL negatif grupta (%64,2), herhangi bir USG bulgusu olanlar ise GSBL pozitif grupta çoğunlukta idi (%52,4). Gözlemlenen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006) (Tablo 4.13).

GSBL pozitif grup hastalarda, GSBL negatif gruptakilere göre USG'de daha fazla renal, toplayıcı sistem ve mesane anomalisi saptanmıştır (GSBL pozitif grupta %47,5, GSBL negatif grupta % 31,7).

**Tablo 4.14. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların VCUG bulguları**

| VCUG bulguları               | GSBL(+) (n=106)* |      | GSBL(-) (n=75)* |      |
|------------------------------|------------------|------|-----------------|------|
|                              | n                | %    | n               | %    |
| Normal                       | 30               | 28,3 | 24              | 32,0 |
| 1°-3° VUR<br>(Uni/bilateral) | 19               | 17,9 | 26              | 34,7 |
| 4°-5° VUR<br>(Uni/bilateral) | 25               | 23,6 | 6               | 8,0  |
| Nörojen mesane<br>(VUR+/-)   | 15               | 14,2 | 8               | 10,7 |
| Diğer**                      | 17               | 16,0 | 11              | 14,6 |

$$\chi^2=11,855, SD=4, p=0,018.$$

\* İstatiksel uygulama VCUG'si olanlar ve ana gruplar üzerinden yapılmıştır.

\*\* Mesane duvar bozuklukları (trabekülasyon artışı, divertikül), GÜS fistülleri, çift toplayıcı sistem.

GSBL pozitif ve negatif grupta VCUG'si olan hastaların bulguları Tablo 4.14'de gösterilmiştir. VCUG'si normal olanlar GSBL negatif grupta biraz daha fazlaydı (GSBL negatiflerde %32,0, GSBL pozitiflerde %28,3). 1-3° (uni/bilateral) VUR, GSBL negatiflerde (%34,7); 4-5° (uni/bilateral) VUR, GSBL pozitiflerde (%23,6) fazlaydı. Nörojen mesane bulguları GSBL pozitif grupta %14,2 iken GSBL negatiflerde %10,7, mesane ve toplayıcı sistemin diğer anomalileri ise GSBL pozitif grupta %16,0, GSBL negatiflerde %14,6 idi.

Gözlemlenen bu farklar istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0,018).

Her iki grupta da VCUG'de saptanan bu farkın, VUR bulgularından kaynaklandığı belirlenmiştir.

**Tablo 4.15. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların DMSA bulguları**

| <b>DMSA bulguları</b>                                         | <b>GSBL(+) (n=90)*</b> |          | <b>GSBL(-) (n=66)*</b> |          |
|---------------------------------------------------------------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                                               | <b>n</b>               | <b>%</b> | <b>n</b>               | <b>%</b> |
| <b>Normal</b>                                                 | 41                     | 45,6     | 37                     | 56,1     |
| <b>Hipoaktif alan/parankim hasarı (tek veya çift taraflı)</b> | 26                     | 28,9     | 20                     | 30,3     |
| <b>Renal şekil, boyut ve lokalizasyon anomalisi</b>           | 11                     | 12,2     | 4                      | 6,1      |
| <b>Kombine</b>                                                | 12                     | 13,3     | 5                      | 7,5      |

$$\chi^2=3,528, \text{ SD}=3, \text{ p}=0,317.$$

\* İstatiksel uygulama DMSA'sı olanlar ve ana gruplar üzerinden yapılmıştır.

GSBL pozitif gruptan %58,0'sının, GSBL negatif gruptan %42,6'sının DMSA'sı bulunmaktaydı. Bu hastalardan GSBL pozitif gruptaki hastaların %45,6'sının, GSBL negatif gruptansa %56,1'inin DMSA'sı normaldi. Her iki grup arasında DMSA bulguları açısından anlamlı fark bulunmamakla beraber GSBL pozitiflerde; renal anomaliler (%12,2) ve renal anomalilerle kombine renal parankim hasarı (%13,3) daha fazlaydı ( Tablo 4.15).

**Tablo 4.16. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastaların DTPA/MAG3 bulguları**

| <b>DTPA/MAG3 bulguları</b>                              | <b>GSBL(+) (n=45)</b> |          | <b>GSBL(-) (n=14)</b> |          |
|---------------------------------------------------------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
|                                                         | <b>n</b>              | <b>%</b> | <b>n</b>              | <b>%</b> |
| <b>Normal</b>                                           | 3                     | 6,7      | 4                     | 28,6     |
| <b>Nonobstruktif dilatasyon (tek veya çift taraflı)</b> | 25                    | 55,6     | 4                     | 28,6     |
| <b>Obstruktif dilatasyon (tek veya çift taraflı)</b>    | 5                     | 11,1     | 1                     | 7,1      |
| <b>Diğer*</b>                                           | 12                    | 26,7     | 5                     | 35,7     |

\* Renal şekil, boyut, lokalizasyon anomalileri, kanlanma bozuklukları ve kombine bulgular.

GSBL pozitif gruptaki hastaların %29,0'ının, GSBL negatif gruptaki hastaların ise %9,0'ının DTPA/MAG3'ü bulunmaktaydı. Gözlem sayısı yetersizliği nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamışsa da DTPA/MAG3'ü olan GSBL pozitif gruptaki hastaların %55,6'sında tek veya çift taraflı nonobstruktif dilatasyon saptanmıştır (Tablo 4.16). Bu hastaların %28,9'unda hafif-ağır HN/HUN, %17,8'inde renal ve toplayıcı sistemin kombine anomalileri (daha çok dilatasyonların eşlik ettiği), %4,5'inde UV veya UP darlık, %4,4'ünde toplayıcı sistem ve mesanenin diğer anomalilerinin bulunduğu belirlenmiştir.

Buraya kadar olan bulgulara çalışma dahilindeki hastaların kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, bu mikroorganizmaların belirlenen antibiyotik dirençleri ve her iki hasta grubunun mevcut özellikleri sunulmuştur. Bundan sonraki tablolarda hastaların tedavisi ve tedaviye verdikleri cevaplar gösterilecektir.

GSBL pozitif İYE tanısı alan 72 (%46,5), GSBL negatif İYE tanısı alanlardan ise 18 (%11,6) hastanın yatırılarak izlendiği belirlenmiştir (p=0,000). Bu hastalardan GSBL pozitif gruptakilerin %51,4'ünün 0-11 ay arasında, %20,9'unun 12-59 ay arasında, %27,7'sinin 60 aylık ve daha büyük çocuklar olduğu; GSBL negatif gruptakilerin ise çoğunun 0-11 ay (%72,2) arasında olduğu saptanmıştır. Her iki grupta da başlıca semptomlar; ateş (GSBL pozitifte %51,49, GSBL negatifte %61,1) ve kusma (GSBL pozitifte %41,7, GSBL negatifte %55,6) idi.

Yatırılarak izlenen GSBL pozitif İYE'li hastaların %51,4'ünde *E. coli*, %48,6'sında *Klebsiella* ssp.; GSBL negatif İYE'li hastaların %94,4'ünde *E. coli*, %5,6'sında *Klebsiella* ssp. ürettiği öğrenilmiştir.

İYE tanısı aldığı sırada hastaneye yatırılan GSBL pozitif gruptaki hastaların %98,6'sında berberinde altta yatan bir hastalığı vardı. Bu hastalıkların dağılımının; %18,0 üriner sistem anomalisi, %15,3 fonksiyonel anomaliler, %16,7 VUR, %48,6 diğer nedenler (%23,4 sepsis, %18,1 sistemik hastalıklar, %4,5 çoklu konjenital anomaliler, %2,6 nefrolitiazis) olduğu belirlenmiştir. GSBL negatif gruptan hastaneye yatırılanların ise daha çok sepsiste olması veya metabolik, hematolojik-onkolojik bir hastalığı bulunması (%38,9) nedeniyle yatırıldığı öğrenilmiştir.

**Tablo 4.17. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastalara verilen antibiyotiklerin dağılımı**

| Antibiyotikler                                  | GSBL(+) (n=134)* |      | GSBL(-) (n=136)* |      |
|-------------------------------------------------|------------------|------|------------------|------|
|                                                 | n                | %    | n                | %    |
| <b>Sefalosporinler **</b>                       | 43               | 32,0 | 117              | 86,0 |
| <b>Karbepenemler</b>                            | 12               | 9,0  | -                | -    |
| <b>Aminoglikozitler</b>                         | 32               | 23,8 | 4                | 2,9  |
| <b>Karbepenem ve aminoglikozit kombinasyonu</b> | 19               | 14,2 | -                | -    |
| <b>Diğer antibiyotikler</b>                     | 19               | 14,2 | 15               | 11,1 |
| Kinolonlar                                      | 3                | 2,2  | 2                | 1,5  |
| Nitrofrontain                                   | 4                | 3,0  | 3                | 2,2  |
| TMP-SMX                                         | 8                | 6,0  | 3                | 2,2  |
| Penisilin ve grubu                              | 4                | 3,0  | 7                | 5,2  |
| <b>Diğer kombinasyonlar</b>                     | 9                | 6,8  | -                | -    |
| 3.kuşak sefalos.+aminogl.                       | 3                | 2,2  | -                | -    |
| 3.kuşak sefalos.+kinolon                        | 1                | 0,8  | -                | -    |
| 4.kuşak sefalos.+ aminogl.                      | 3                | 2,2  | -                | -    |
| Aminoglikozit+kinolon                           | 1                | 0,8  | -                | -    |
| Karbepenem+kinolon                              | 1                | 0,8  | -                | -    |

$$\chi^2=97,865, \text{ SD}=5, \text{ p}=0,000.$$

\* İstatistiksel analiz ana gruplar üzerinden, antibiyotik verilmeyenler ve takipsiz hastalar çıkarıldıktan sonra yapılmıştır.

\*\* Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda GSBL ürettiği saptanan bakterilerin sefalosporinlere in vitro direnç ve duyarlılıkları gösterilmiş ancak tedavide kullanımı konusunda uyarılarda bulunulmuştur.

GSBL pozitif ve negatif İYE saptanan tüm hastalara verilen antibiyotiklerin dağılımı Tablo 4.17'de gösterilmiştir. Genel olarak çalışmada antibiyotik verilen GSBL pozitif gruptaki hastaların %32,0'ına sefalosporinlerin, %23,8'ine aminoglikozitlerin, %14,2'sine karbepenem ve aminoglikozit kombinasyonun, %9,0'ına karbepenemlerin, %14,2'sine diğer antibiyotiklerin ve %6,8'ine diğer antibiyotik kombinasyonlarının

verildiği belirlenmiştir. GSBL negatif İYE saptanıp antibiyotik verilen hastalarda ise daha çok sefalosporinlerin verildiği gözlenmiştir (%86,0) (p=0,000).

Yatırılarak tedavi edilen GSBL pozitif gruptaki hastaların (n=72) ise %27,8'ine karbepenem ve aminoglikozit kombinasyonun, %23,6'sına sefalosporinlerin, %16,7'sine sadece karbepenemlerin, %15,3'üne aminoglikozitlerin, %16,6'una da diğer antibiyotik kombinasyonlarının (%11,1 sefalosporin+aminoglikozit, %5,5 aminoglikozit+kinolon) verildiği öğrenilmiştir. GSBL negatif gruptaki yatırılarak tedavi edilen hastaların (n=18) ise %77,8'inin sefalosporin, %22,2'sinin de aminoglikozit grubu antibiyotikleri aldıkları belirlenmiştir.

**Tablo 4.18. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan hastalarda üreyen mikroorganizmalara göre verilen antibiyotiklerin dağılımı**

| Antibiyotikler                                  | Üreyen Mikroorganizma |      |                  |      |                  |      |                  |      |
|-------------------------------------------------|-----------------------|------|------------------|------|------------------|------|------------------|------|
|                                                 | GSBL(+) (n=134)*      |      |                  |      | GSBL(-) (n=136)* |      |                  |      |
|                                                 | E.coli(n=87)          |      | Klebsiella(n=47) |      | E.coli(n=119)    |      | Klebsiella(n=17) |      |
|                                                 | n                     | %    | n                | %    | n                | %    | n                | %    |
| <b>Sefalosporin</b>                             | 28                    | 32,2 | 15               | 31,9 | 101              | 84,9 | 16               | 94,1 |
| <b>Karbepenem</b>                               | 8                     | 9,2  | 4                | 8,5  | -                | -    | -                | -    |
| <b>Aminoglikozit</b>                            | 23                    | 26,4 | 9                | 19,2 | 3                | 2,5  | 1                | 5,9  |
| <b>Karbepenem ve Aminoglikozit Kombinasyonu</b> | 8                     | 9,2  | 11               | 23,4 | -                | -    | -                | -    |
| <b>Diğer antibiyotikler</b>                     | 15                    | 17,2 | 4                | 8,5  | 15               | 12,6 | -                | -    |
| <b>Diğer kombinasyonlar</b>                     | 5                     | 5,8  | 4                | 8,5  | -                | -    | -                | -    |

\* Tabloya antibiyotik verilmeyenler ve takipsiz hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışma kapsamında kültüründe GSBL (+) *E. coli* üreyen hastalara çoğunlukla sefalosporinlerin (%32,2) ve aminoglikozitlerin (%26,4); GSBL (+) *Klebsiella* ssp. üreyenlere ise ilk olarak sefalosporinlerin (%31,9) ikinci olarak ise karbepenem ve

aminoglikozit kombinasyonunun (%23,4) verildiği belirlendi. GSBL (-) *E. coli* ve *Klebsiella* ssp.'lere de sefalosporinler ilk tercih olarak ve GSBL (+)'lere göre daha yüksek oranla (*E. coli*'ye %84,9, *Klebsiella* ssp.'lere %94,1) verilmişti. Karbepenemler, karbepenem ve aminoglikozit kombinasyonu ve diğer antibiyotik kombinasyonlarının GSBL negatif grupta hiç tercih edilmediği görüldü (Tablo 4.18).

**Tablo 4.19. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan ve antibiyotik verilen hastaların kontrol kültürlerdeki üreme durumuna göre dağılımı**

| Kontrol<br>Kültürde<br>Üreme | Tanı Anında Üreyen Mikroorganizma |                      |               |                   |                      |               |
|------------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------|-------------------|----------------------|---------------|
|                              | GSBL(+) (n=127)*                  |                      |               | GSBL(-) (n=133)*  |                      |               |
|                              | E.coli<br>(n=80)                  | Klebsiella<br>(n=47) | Toplam<br>(%) | E.coli<br>(n=115) | Klebsiella<br>(n=18) | Toplam<br>(%) |
| <b>Yok</b>                   | 50                                | 33                   | 65,4          | 96                | 16                   | 84,2          |
| <b>Var</b>                   | 30                                | 14                   | 34,6          | 19                | 2                    | 15,8          |
| <i>E.coli</i>                | 21                                | -                    | 16,5          | 18                | 2                    | 15,0          |
| <i>Klebsiella</i> ssp.       | 4                                 | 9                    | 10,2          | 1                 | -                    | 0,8           |
| Diğer **                     | 5                                 | 5                    | 7,9           | -                 | -                    | -             |

\* Analize kontrol kültüründe üreme olup olmadığı bilinmeyenler ve antibiyotik verilmeyenler dahil edilmemiştir.

\*\* GSBL (-) *E.coli* ve *Klebsiella* ssp. ayrıca *Proteus*, *Stafilokok*, *Enterokok*, *Pseudomonas* gibi diğer mikroorganizmalar.

İYE tanısı alarak antibiyotik verilen ve kültürlerine ulaşılabilen GSBL pozitif gruptan toplam 127 hastanın %65,4'ünde, GSBL negatif gruptan toplam 133 hastanın %84,2'sinde kontrol kültürlerinde üreme olmadığı belirlenmiştir (Tablo 4.19).

Kontrol kültürlerinde üreme olan hastalar ise GSBL pozitif grupta %34,6, GSBL negatif grupta %15,8 idi.

GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan ve kontrol kültürlerinde üreme olmayan hastaların aldıkları antibiyotiklere göre dağılımı Tablo 4.20'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.20. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan ve kontrol kültürlerinde üreme olmayan hastaların aldıkları antibiyotiklere göre dağılımı**

| Antibiyotik                                    | Kontrol Kültüründe Üreme Olmayan Hastalar |                                     |      |                                |                                     |       |                                |                                     |      |                                |                                     |       |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|------|--------------------------------|-------------------------------------|-------|--------------------------------|-------------------------------------|------|--------------------------------|-------------------------------------|-------|
|                                                | GSBL(+) (n=83)*                           |                                     |      |                                |                                     |       | GSBL(-) (n=112)*               |                                     |      |                                |                                     |       |
|                                                | E.coli<br>(n=50, %62,5)                   |                                     |      | Klebsiella<br>(n=33, %70,2)    |                                     |       | E.coli<br>(n=96, %83,5)        |                                     |      | Klebsiella<br>(n=16, %88,9)    |                                     |       |
|                                                | Antibiyotik<br>Verilenler<br>n            | Kontrol kültürü<br>(-) olanlar<br>n | %    | Antibiyotik<br>Verilenler<br>n | Kontrol kültürü<br>(-) olanlar<br>n | %     | Antibiyotik<br>Verilenler<br>n | Kontrol kültürü<br>(-) olanlar<br>n | %    | Antibiyotik<br>Verilenler<br>n | Kontrol kültürü<br>(-) olanlar<br>n | %     |
| Sefalosporin                                   | 28                                        | 12                                  | 42,9 | 15                             | 9                                   | 60,0  | 101                            | 84                                  | 83,2 | 16                             | 15                                  | 88,2  |
| Karbepenem                                     | 8                                         | 7                                   | 87,5 | 4                              | 2                                   | 50,0  | -                              | -                                   | -    | -                              | -                                   | -     |
| Aminoglikozit                                  | 23                                        | 15                                  | 65,2 | 9                              | 6                                   | 66,7  | 3                              | 2                                   | 66,6 | 1                              | 1                                   | 100,0 |
| Karbepenem ve<br>Aminoglikozit<br>Kombinasyonu | 8                                         | 7                                   | 87,5 | 11                             | 9                                   | 81,9  | -                              | -                                   | -    | -                              | -                                   | -     |
| Diğer<br>antibiyotikler*                       | 15                                        | 7                                   | 46,7 | 4                              | 3                                   | 75,0  | 15                             | 10                                  | 66,7 | -                              | -                                   | -     |
| Diğer<br>kombinasyonlar**                      | 5                                         | 2                                   | 40,0 | 4                              | 4                                   | 100,0 | -                              | -                                   | -    | -                              | -                                   | -     |

\* Analize kontrol kültüründe üreme olup olmadığı bilinmeyenler ve antibiyotik verilmeyenler dahil edilmemiştir.

\*\* Kinolon, nitrofrontain, TMP-SMX, penisilinler

\*\*\* 3. kuşak sefalos.+aminogl., 3. kuşak sefalos.+kinolon, 4. kuşak sefalos.+ aminogl. , aminogl.+kinolon, karbepenem+kinolon.

İlk idrar kültüründe GSBL(+) *E. coli* üreyen hastaların %62,5'inde kontrol kültürlerinde üreme olmadığı görüldü. Aldıkları antibiyotiklere bakıldığında karbepenem veya karbepenem ve aminoglikozit kombinasyonu alanların %87,5'inde, aminoglikozit alanların %65,2'sinde, sefalosporin alanların %42,9'unda, diğer antibiyotikler ve diğer kombinasyonları alanların sırasıyla % 46,7 ve %40,0'ında kontrol kültürlerinde üreme olmamıştı.

GSBL (+) *Klebsiella* ssp. ürettiği için antibiyotik verilen hastaların toplam %70,2'sinde; karbepenem ve aminoglikozit kombinasyonu alanların %81,9'unda, aminoglikozit alanların %66,7'sinde, sefalosporin alanların %60,0'ında, karbepenem alanların %50,0'ında, diğer antibiyotikleri alanların %75,0'ında ve diğer kombine antibiyotikleri alanların tümünde kontrol kültürlerinde üreme olmadığı belirlendi (Tablo 4.20).

Genel olarak GSBL (+) İYE tanısı alarak diğer antibiyotikler başlığı altında toplanan antibiyotiklerden; nitrofrantain verilen 4 hastanın 2'sinde, TMP-SMX verilen 8 hastanın 4'ünde, kinolon grubu antibiyotik verilen 3 hastanın 1'inde ve penisilin grubu antibiyotik verilen 4 hastanın 3'ünde kontrol kültürlerinde üreme olmamıştı. Kombine antibiyotiklerden ise sefalosporin ve aminoglikozit kombinasyonu alan 6 hastanın 5'inde ve kinolon ile kombine edilen antibiyotikleri alan 3 hastanın 1'inde (karbepenem ile olan kombinasyonda) kontrol kültürlerinde üreme olmadığı belirlenmiştir.

GSBL negatif grupta sefalosporin verilenlerinden *E. coli* üreyenlerin %83,2'sinde, *Klebsiella* ssp. üreyenlerin ise %88,2'sinde kontrol kültüründe üreme olmamıştı. Aminoglikozit cevabı GSBL (-) *Klebsiella* ssp.'lerin %100 iken, GSBL (-) *E. coli*'nin %66,6 idi. GSBL (-) *E. coli*'nin diğer antibiyotiklere cevabı ise yine %66,6 idi.

GSBL pozitif gruptan kontrol kültürlerinde üremesi olan hastaların (n=44), %50,0'ının sefalosporin kullandığı ve sonraki antibiyotik alternatiflerinin de aminoglikozit, karbepenem, kinolon, nitrofrantain, karbepenem ve aminoglikozit kombinasyonlarından biri olduğu belirlenmiştir. Bu gruptan kontrol kültürlerinde üremesi olan 9 hastada da klinik düzelme gözlenmesi nedeniyle kullanmakta oldukları karbepenem, aminoglikozit veya bu iki antibiyotiğin kombinasyonlarına devam edildiği ve ikinci kontrol kültürlerinde de üreme olmadığı öğrenilmiştir.

Her iki grupta da en fazla tercih edilen antibiyotik olan sefalosporin cevabı Tablo 4.21’de gösterilmiştir:

**Tablo 4.21. GSBL pozitif ve negatif İYE tanısı alan, sefalosporin verilen hastaların kontrol kültürlerine göre sefalosporin cevabının değerlendirilmesi**

| Kontrol Kültür<br>Üremesi | Sefalosporin Alanlar |      |                 |      |
|---------------------------|----------------------|------|-----------------|------|
|                           | GSBL(+) (n=43)       |      | GSBL(-) (n=119) |      |
|                           | n                    | %    | n               | %    |
| <b>Var</b>                | 22                   | 51,0 | 20              | 16,8 |
| <b>Yok</b>                | 21                   | 49,0 | 99              | 83,2 |

$$\chi^2=19,4, \text{ SD}=1, \text{ p}=0,000.$$

GSBL pozitif İYE tanısı alarak sefalosporin verilen hastaların (n=43); %51,0’ında kontrol kültüründe üreme olduğu, %49,0’ında da üreme olmadığı belirlenmiştir. GSBL negatif gruptan sefalosporin verilen hastaların (n=119) ise; %16,8’inde kontrol kültüründe üreme olurken, %83,2’sinde üreme olmadığı tespit edilmiştir. Her iki gruptan sefalosporin alan, kontrol kültürlerinde üreme olan ve olmayan hastalar arasında gözlemlenen bu farklar anlamlı bulunmuştur (p=0,000).

GSBL pozitif İYE tanısı alan hastaların (n=155), 83’ünün (%53,5) ayaktan izlendiği, bu hastalara en fazla sefalosporinlerin (%31,3, n=26) ve aminoglikozitlerin (%25,3, n=21) verildiği belirlenmiştir. İlk kültür sonucuna göre aminoglikozitlere alınan cevap %66,6 (n=14) iken, sefalosporinlere alınan cevap %57,6 (n=15) olarak bulunmuştur. Sefalosporin ve aminoglikozit alan, ayaktan izlenen bu hastalar arasında en fazla 5 yaş ve üstü (%42,2) çocukların olduğu (1 yaş ve üstü; %68,7), altta yatan hastalık yönünden VUR tanısı alanların çoğunluğu oluşturduğu (%34,2) gözlenmiştir.

İdrar kültürlerinde GSBL(+) mikroorganizma üreyen, sefalosporin veya penisilin verilen ve kontrol kültürlerinde üreme olmayan hastaların özellikleri Tablo 4.22’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.22. Kültüründe GSBL (+) mikroorganizma üreyen, sefalosporin veya penisilin tedavisi verilen ve kontrol kültürlerinde üreme olmayan hastalar**

| Vaka  | Yaş (ay) | Cinsiyet | Üreyen bakteri    | Altta yatan hastalık        | Son 3 ayda geçirdiği enfeksiyon | Son 3 ayda kullandığı antibiyotik | Son 3 ayda hastane yatış hikayesi |
|-------|----------|----------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1.    | 1*       | K        | <i>E.coli</i>     | Sepsis+ Prematürite         | Akciğer enfeksiyonu             | Sefalosporin+ Aminoglikozit       | Prematürite+ Akciğer enfeksiyon   |
| 2.    | 2*       | E        | <i>Klebsiella</i> | Üriner sistem anomalisi     | İYE                             | Sefalosporin                      | İYE                               |
| 3.    | 3        | E        | <i>Klebsiella</i> | Üriner sistem anomalisi     | Akciğer enfeksiyonu             | Penisilin                         | Akciğer enfeksiyonu               |
| 4.    | 3        | E        | <i>Klebsiella</i> | Yok                         | Yok                             | Yok                               | İndirek hiperbilubinemi           |
| 5.    | 4        | E        | <i>Klebsiella</i> | Tekrarlayan İYE             | İYE                             | TMP-SMX                           | Yok                               |
| 6.    | 5        | K        | <i>E.coli</i>     | Tekrarlayan İYE             | Yok                             | Supresyon                         | Yok                               |
| 7.    | 6        | E        | <i>E.coli</i>     | VUR                         | İYE                             | Sefalosporin                      | GÜS operasyonu                    |
| 8.**  | 9        | K        | <i>E.coli</i>     | Üriner sistem anomalisi     | Yok                             | Supresyon                         | Yok                               |
| 9.    | 10       | K        | <i>E.coli</i>     | Yok                         | Yok                             | Yok                               | Yok                               |
| 10.   | 12*      | E        | <i>Klebsiella</i> | Çoklu konjenital anomaliler | İYE                             | Sefalosporin                      | GÜS operasyonu                    |
| 11.   | 13       | E        | <i>E.coli</i>     | VUR                         | İYE                             | TMP-SMX                           | Yok                               |
| 12.   | 16*      | E        | <i>Klebsiella</i> | Üriner sistem anomalisi     | Yok                             | Supresyon                         | Yok                               |
| 13.** | 40       | K        | <i>E.coli</i>     | Nörojen mesane              | İYE                             | Sefalosporin                      | GÜS operasyonu                    |
| 14.   | 40       | K        | <i>E.coli</i>     | VUR                         | Yok                             | Supresyon                         | Yok                               |
| 15.   | 40       | E        | <i>Klebsiella</i> | Yok                         | Yok                             | Yok                               | Yok                               |
| 16.   | 48       | K        | <i>E.coli</i>     | VUR                         | İYE                             | Sefalosporin                      | GÜS operasyonu                    |
| 17.   | 48       | E        | <i>Klebsiella</i> | Tekrarlayan İYE             | Yok                             | Supresyon                         | Yok                               |
| 18.** | 65       | E        | <i>Klebsiella</i> | VUR                         | Yok                             | Supresyon                         | Yok                               |
| 19.   | 72       | K        | <i>E.coli</i>     | Çoklu konjenital anomaliler | İYE                             | Sefalosporin                      | GÜS operasyonu                    |
| 20.   | 84*      | K        | <i>E.coli</i>     | Nefrolitiazis               | İYE                             | TMP-SMX                           | Yok                               |
| 21.   | 84       | E        | <i>E.coli</i>     | VUR                         | İYE                             | Nitrofronit                       | Yok                               |
| 22.   | 96*      | E        | <i>Klebsiella</i> | Nörojen mesane              | İYE                             | Aminoglikozit                     | Yok                               |
| 23.   | 103      | K        | <i>E.coli</i>     | İşeme disfonks.             | İYE                             | Sefalosporin                      | Yok                               |
| 24.   | 144      | K        | <i>E.coli</i>     | VUR                         | Yok                             | Supresyon                         | Yok                               |

\* Yatırılarak izlenmiş olanlar.

\*\* Penisilin kullanmış olanlar.

Bu hastaların; %62,5'inin 11 ayın üstündeki hastalar olduğu, %75,0'ının ayaktan tedavi edildiği ve altta yatan hastalığın en fazla VUR (%29,2) olduğu gözlenmiştir.

**Ek Tablo 1. Hasta Grubu**

|    | ADI-SOYADI | DOSYA NUMARASI |     | ADI-SOYADI | DOSYA NUMARASI |     | ADI-SOYADI | DOSYA NUMARASI |
|----|------------|----------------|-----|------------|----------------|-----|------------|----------------|
| 1  | S.A.       | 2620217        | 58  | I.A.       | 2031379        | 115 | B.O.       | 2802064        |
| 2  | E.A.       | 2643953        | 59  | B.Y.       | 2690249        | 116 | D.A.       | 2808624        |
| 3  | O.U.       | 2294600        | 60  | B.U.       | 2690346        | 117 | K.M.       | 2493069        |
| 4  | E.M.       | 2617724        | 61  | E.T.       | 2693889        | 118 | A.O.       | 2682858        |
| 5  | S.B.       | 2646220        | 62  | S.N.D.     | 2698130        | 119 | S.A.       | 2822648        |
| 6  | D.U.       | 2642070        | 63  | R.U.       | 2604288        | 120 | S.U.       | 2699483        |
| 7  | Z.N.M.     | 2447663        | 64  | Z.M.O.     | 2817954        | 121 | A.N.Z.     | 2686124        |
| 8  | A.K.       | 2619591        | 65  | M.C.       | 2801153        | 122 | E.B.Y.     | 2686707        |
| 9  | N.Y.       | 2498614        | 66  | H.U.       | 2803062        | 123 | E.S.       | 2804670        |
| 10 | K.Y.       | 2641487        | 67  | H.K.T.     | 2804263        | 124 | E.Y.E.     | 2699291        |
| 11 | B.K.       | 2658348        | 68  | A.U.       | 2819317        | 125 | A.C.       | 2813703        |
| 12 | G.N.K.     | 2693527        | 69  | H.Y.       | 2816242        | 126 | F.C.       | 2689720        |
| 13 | E.E.A.     | 2693523        | 70  | O.G.       | 2801188        | 127 | F.N.Y.     | 2809184        |
| 14 | S.N.C.     | 2445660        | 71  | Y.U.       | 2823530        | 128 | F.U.       | 2676187        |
| 15 | C.G.       | 2693968        | 72  | S.B.       | 2624221        | 129 | K.A.       | 2649851        |
| 16 | E.K.       | 2695457        | 73  | S.K.       | 2631068        | 130 | B.N.       | 2652394        |
| 17 | S.N.C.     | 2693793        | 74  | Z.A.       | 2619971        | 131 | A.A.       | 2498203        |
| 18 | M.Y.       | 2409994        | 75  | E.P.       | 2626743        | 132 | A.K.I.     | 2679366        |
| 19 | E.K.       | 2637800        | 76  | F.G.       | 2628237        | 133 | S.N.Y.     | 2628563        |
| 20 | U.E.       | 2684630        | 77  | I.N.O.     | 2665218        | 134 | K.C.       | 2667843        |
| 21 | B.A.S.     | 2695365        | 78  | E.C.       | 2807054        | 135 | C.C.       | 2496908        |
| 22 | G.K.       | 2679240        | 79  | D.G.       | 2683957        | 136 | M.A.       | 2644493        |
| 23 | B.K.       | 2694745        | 80  | M.A.       | 2636784        | 137 | M.S.A.     | 2673562        |
| 24 | H.T.       | 2689704        | 81  | S.N.G.     | 2039115        | 138 | K.M.       | 2672794        |
| 25 | Z.B.A.     | 2691274        | 82  | U.K.       | 2663059        | 139 | A.O.       | 2691404        |
| 26 | C.O.       | 2612325        | 83  | V.K.       | 2804926        | 140 | Y.C.K.     | 2652518        |
| 27 | D.T.       | 2626064        | 84  | N.O.       | 2806857        | 141 | K.F.       | 2648329        |
| 28 | I.N.K.     | 2648858        | 85  | M.O.       | 2486600        | 142 | S.K.       | 2804574        |
| 29 | F.N.K.     | 2295327        | 86  | C.C.       | 2684251        | 143 | T.C.       | 2677008        |
| 30 | S.U.       | 2641195        | 87  | F.M.Y.     | 2626550        | 144 | B.D.       | 2807639        |
| 31 | N.S.       | 2639140        | 88  | E.K.       | 2642405        | 145 | E.G.       | 2813384        |
| 32 | H.N.B.     | 2632243        | 89  | B.A.       | 2073198        | 146 | B.E.B.     | 2822413        |
| 33 | Y.G.       | 2646653        | 90  | O.B.       | 2665980        | 147 | S.M.       | 2448872        |
| 34 | D.K.       | 2632889        | 91  | A.K.       | 1641942        | 148 | A.O.       | 2804764        |
| 35 | M.O.       | 2652771        | 92  | I.G.       | 2657150        | 149 | S.A.       | 2644145        |
| 36 | K.Y.       | 1036513        | 93  | E.O.       | 2656979        | 150 | A.M.D.     | 2807074        |
| 37 | M.K.       | 2656159        | 94  | E.E.       | 2659234        | 151 | A.K.       | 2802067        |
| 38 | M.T.       | 2201732        | 95  | G.M.       | 2476967        | 152 | H.T.       | 2814451        |
| 39 | E.G.       | 2644458        | 96  | R.Y.       | 1465921        | 153 | Y.D.       | 2816011        |
| 40 | D.T.       | 2665540        | 97  | S.O.       | 2677672        | 154 | A.Y.       | 2826235        |
| 41 | S.N.E.     | 2675048        | 98  | A.K.       | 2498608        | 155 | M.G.       | 2405811        |
| 42 | B.K.       | 2674250        | 99  | S.S.       | 2612762        |     |            |                |
| 43 | S.N.C.     | 2680807        | 100 | H.A.       | 2687482        |     |            |                |
| 44 | A.K.       | 2664015        | 101 | M.C.       | 1624848        |     |            |                |
| 45 | M.A.       | 2676918        | 102 | S.K.       | 2640774        |     |            |                |
| 46 | M.D.       | 2699136        | 103 | E.K.       | 2679154        |     |            |                |
| 47 | D.B.       | 2678992        | 104 | B.G.       | 2699293        |     |            |                |
| 48 | M.A.       | 2800744        | 105 | S.G.       | 2800264        |     |            |                |
| 49 | S.N.G.     | 2495502        | 106 | Y.E.       | 2683915        |     |            |                |
| 50 | D.O.       | 2822801        | 107 | M.A.       | 2466192        |     |            |                |
| 51 | B.Y.       | 2828310        | 108 | P.O.       | 2811239        |     |            |                |
| 52 | Y.E.       | 2826465        | 109 | C.B.       | 1071626        |     |            |                |
| 53 | E.S.       | 2658039        | 110 | M.K.       | 2815425        |     |            |                |
| 54 | T.K.       | 2801198        | 111 | R.O.       | 2038613        |     |            |                |
| 55 | H.N.       | 2801963        | 112 | H.C.C.     | 2802895        |     |            |                |
| 56 | M.E.E.     | 2699118        | 113 | I.K.       | 2673518        |     |            |                |
| 57 | B.D.       | 2661574        | 114 | T.B.       | 2683615        |     |            |                |

**Ek Tablo 2. Kontrol Grubu**

|    | ADI-SOYADI | DOSYA NUMARASI |     | ADI-SOYADI | DOSYA NUMARASI |     | ADI-SOYADI | DOSYA NUMARASI |
|----|------------|----------------|-----|------------|----------------|-----|------------|----------------|
| 1  | M.G.A.     | 2693447        | 58  | O.M.       | 2829823        | 115 | H.N.A.     | 2480454        |
| 2  | S.Y.       | 2689683        | 59  | H.O.       | 2822799        | 116 | D.E.       | 2621284        |
| 3  | I.S.       | 2672189        | 60  | N.C.       | 2678656        | 117 | B.Y.       | 2643151        |
| 4  | H.N.G.     | 2691267        | 61  | B.S.       | 2833800        | 118 | A.E.       | 2618345        |
| 5  | S.A.C.     | 2669375        | 62  | O.Y.       | 2830263        | 119 | Z.N.K.     | 2662634        |
| 6  | C.D.       | 2673212        | 63  | I.A.       | 2641884        | 120 | S.K.       | 2624336        |
| 7  | R.K.       | 2670177        | 64  | B.G.       | 2834271        | 121 | B.K.       | 2605415        |
| 8  | B.A.       | 2680224        | 65  | Y.Y.       | 2808092        | 122 | E.K.       | 2639372        |
| 9  | B.A.       | 2671290        | 66  | M.Y.       | 2806880        | 123 | E.A.       | 2617525        |
| 10 | H.T.       | 2456011        | 67  | E.B.       | 2808429        | 124 | C.D.       | 2608318        |
| 11 | A.Y.       | 2828426        | 68  | R.K.       | 2693579        | 125 | T.C.       | 2483746        |
| 12 | D.G.       | 2634761        | 69  | M.K.       | 2624552        | 126 | A.K.       | 2672106        |
| 13 | M.C.       | 2819051        | 70  | M.C.A.     | 2827215        | 127 | E.U.       | 2824205        |
| 14 | Z.K.       | 2652231        | 71  | B.Y.       | 2815491        | 128 | E.B.       | 2814127        |
| 15 | H.Y.       | 2673787        | 72  | R.E.       | 2815486        | 129 | N.K.       | 2812839        |
| 16 | R.A.       | 2443266        | 73  | K.K.       | 2818858        | 130 | A.K.       | 2814176        |
| 17 | E.F.B.     | 2677879        | 74  | B.A.A.     | 2812884        | 131 | A.H.T.     | 2422467        |
| 18 | B.T.       | 2655933        | 75  | B.E.       | 2687528        | 132 | M.K.       | 2818827        |
| 19 | K.B.       | 2686308        | 76  | A.P.       | 2815293        | 133 | F.C.       | 2690137        |
| 20 | E.I.C.     | 2684537        | 77  | S.C.       | 2626330        | 134 | T.S.       | 2601337        |
| 21 | B.B.Y.     | 2684543        | 78  | B.C.       | 2805696        | 135 | H.Y.       | 2647709        |
| 22 | I.A.       | 2684573        | 79  | M.K.C.     | 2671429        | 136 | S.T.       | 2830919        |
| 23 | D.F.       | 2682275        | 80  | E.M.       | 2076264        | 137 | Z.T.       | 2828404        |
| 24 | S.D.       | 1897131        | 81  | Y.T.T.     | 2674566        | 138 | A.A.H.     | 2812843        |
| 25 | D.I.K.     | 2686583        | 82  | B.T.       | 2675769        | 139 | B.T.       | 2811237        |
| 26 | H.E.U.     | 2687310        | 83  | A.A.       | 2684422        | 140 | A.G.       | 2833155        |
| 27 | I.D.       | 2008860        | 84  | E.A.       | 2663383        | 141 | S.D.       | 2010656        |
| 28 | B.A.       | 2475261        | 85  | M.H.       | 2658615        | 142 | E.O.       | 2643582        |
| 29 | K.M.       | 2493069        | 86  | T.B.       | 2823135        | 143 | E.A.       | 2677166        |
| 30 | B.E.       | 2408233        | 87  | A.Y.       | 2679424        | 144 | B.O.       | 2673045        |
| 31 | B.T.       | 2689341        | 88  | I.A.       | 2829584        | 145 | E.S.       | 2698831        |
| 32 | M.Y.       | 2606349        | 89  | Z.T.       | 2819325        | 146 | O.K.       | 2668233        |
| 33 | B.A.       | 2642292        | 90  | O.P.       | 2679340        | 147 | B.O.       | 2682437        |
| 34 | B.L.       | 2622947        | 91  | C.A.       | 2681619        | 148 | M.U.D.     | 2662708        |
| 35 | M.A.       | 2489672        | 92  | G.A.       | 2818723        | 149 | B.K.       | 2485468        |
| 36 | B.G.       | 2646531        | 93  | R.B.       | 2644526        | 150 | E.B.       | 2671257        |
| 37 | Z.Y.       | 2653660        | 94  | O.H.S.     | 2697932        | 151 | A.Y.       | 2684559        |
| 38 | M.Z.       | 2662361        | 95  | M.Y.       | 2646328        | 152 | I.G.       | 2668481        |
| 39 | Z.Y.       | 2662233        | 96  | S.Z.       | 2686126        | 153 | R.K.       | 2635239        |
| 40 | D.Y.       | 2662390        | 97  | F.B.I.     | 2499126        | 154 | Y.C.       | 2666142        |
| 41 | E.A.       | 2616081        | 98  | M.O.       | 2672846        | 155 | K.S.       | 2676502        |
| 42 | S.Y.       | 2630135        | 99  | G.M.T.     | 2673720        |     |            |                |
| 43 | U.O.       | 2648081        | 100 | G.K.       | 2675556        |     |            |                |
| 44 | L.D.       | 2658108        | 101 | E.G.       | 2612624        |     |            |                |
| 45 | Z.K.       | 2456286        | 102 | I.N.S.     | 2086655        |     |            |                |
| 46 | A.N.K.     | 2410529        | 103 | E.S.U.     | 2451684        |     |            |                |
| 47 | B.D.       | 2657526        | 104 | P.S.K.     | 2462531        |     |            |                |
| 48 | A.C.       | 2806205        | 105 | O.K.       | 2477978        |     |            |                |
| 49 | T.O.       | 2826511        | 106 | M.I.       | 2682253        |     |            |                |
| 50 | E.H.       | 2827991        | 107 | I.S.       | 2608275        |     |            |                |
| 51 | I.D.       | 2826554        | 108 | B.S.       | 2605242        |     |            |                |
| 52 | Y.U.       | 2819553        | 109 | S.K.       | 1895164        |     |            |                |
| 53 | S.S.       | 2447274        | 110 | B.B.       | 2687995        |     |            |                |
| 54 | A.G.       | 2657470        | 111 | M.Y.       | 2670198        |     |            |                |
| 55 | B.T.       | 2831484        | 112 | E.A.       | 2680020        |     |            |                |
| 56 | A.E.O.     | 2830001        | 113 | H.M.       | 2644706        |     |            |                |
| 57 | E.K.       | 2806898        | 114 | B.O.       | 2647903        |     |            |                |

## 5. TARTIŞMA

İlk kez 1980’li yıllarda Avrupa’dan bildirilen GSBL’ler, bugün tüm dünyaya yayılmıştır. Bu enzimler penisilinler, çoğu sefalosporinler ve monobaktamları kolaylıkla inaktive etmektedirler. Zamanla yeni antibiyotik dirençleri ve ciddi enfeksiyonlarda yüksek mortalite hızları bildirilmiştir. Sonuçta GSBL’lerin tanımlanması, bu enzimleri üreten mikroorganizmalarla olan enfeksiyonlardaki risk faktörlerinin belirlenmesi, bu enfeksiyonlarda uygun tedavi seçenekleri ve akılcı antibiyotik kullanımı gündeme gelmiştir.

1998 yılında İrlanda’lı yaşlı bir hastanın idrarından izole edilen enzim tipi belirlenemeyen nalidiksik asit resistan GSBL (+) *E. coli*’nin, toplumdan kazanılmış GSBL üreten ilk izolat olduğu bildirilmiştir. Hastanın öncesinde hastaneye yatış hikayesinin bulunmadığı ancak çeşitli antibiyotik tedavileri aldığı belirlenmiştir (127). 2001 yılında Kuzey İsrail’de toplumdan alınan idrarlardan üretilen 8338 bakterinin %1,25’inin GSBL üreten gram negatif üropatojenler olduğu rapor edilmiştir (128). Aynı araştırmacılar 2004 yılında bu enfeksiyonlardaki risk faktörleri hakkında da çalışma yapmışlardır (118). 2002 yılında İspanya’da hiç hastaneye yatmamış 7 hastanın idrarında CTX-M-14 tipi  $\beta$ -laktamaz üreten *E. coli* izole edilmiştir (129). Aynı yıl Fransa’nın Aquitaine bölgesinde GSBL üreten enterobakterleri araştıran 8 özel laboratuvarında 38 hastadan *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*’in de içinde bulunduğu farklı tiplerde GSBL üreten 39 tane izolat tanımlanmış, bu hastalardan 33’ü evde hemşire bakımı alırken 5’inin düzenli olarak ayaktan hastaneye gittiği belirlenmiştir (130). Fransa’dan yapılan bir başka çalışmada, 1999-2000 yılları arasında dışardan hastane polikliniklerine başvuran hastalarda çoklu dirençli bakterilerin oranının artmış olduğu ve bu hastaların bir kısmının GSBL üreten mikroorganizmalar için taşıyıcı olduğu bildirilmiştir (131). İspanya’da 49 erişkin hastada GSBL üreten *E. coli* enfeksiyonlarının epidemiyolojisini ve klinik bulgularını araştıran bir vaka-kontrol çalışmasında; hastaların %76’sının İYE tanısı aldığı ve risk faktörlerinin diyabetes mellitus, florokinolon kullanımı, tekrarlayan İYE’ler ve önceden hastaneye yatış olduğu belirlenmiştir (132).

Bu bakterilerin yayılımında, fekal floranın etkili olduğu bildirilmiştir (133). İspanya’da 2002 yılında bir yaz kampında meydana gelen akut gastroenterit salgınında 100’den fazla hastanın gaitası incelendiğinde, farklı kolonilerde bile aynı plazmidlerin bulunduğu ve bu plazmidlerin ortak kullanılan yiyecek ya da içeceklerle yayıldığı belirlenmiştir (134). Sık kullanılan antibiyotiklerin de fekal floradaki bakterilerde GSBL’lerin yaygınlaşmasında etkili olduğu düşünülmektedir (135). Yine İspanya’dan yapılan bir çalışmada, fazla antibiyotik kullanan erişkinlerin fekal florasında GSBL üreten *E. coli*’lerin 5 kat arttığı bildirilmiştir (136). Bu çalışma ve sonuçların hepsi erişkin hastaları içermektedir.

Toplumdan kazanılmış GSBL üreten mikroorganizmalarla olan enfeksiyonlardaki risk faktörlerini içeren ilk geniş çaplı çalışma 2004 yılında İsrail’den Colodner ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (118). Bu çalışmada polikliniklere gelen ve İYE tanısı alan toplam 311 erişkin hastanın klinik verileri incelenmiştir. GSBL ürettiğinden şüphelenilen mikroorganizmalar için CLSI kriterlerine uygun testler kullanılmış ve 128 kişide GSBL pozitifliği saptanmıştır. GSBL pozitif grupta (%42,2), GSBL negatif gruba (%18,6) göre *Klebsiella* spp.’in anlamlı olarak fazla ürettiği tespit edilmiştir ( $p<0,0001$ ). *E. coli* üremesi ise GSBL pozitif grupta %57,8, GSBL negatif grupta % 81,4 olarak bulunmuştur. GSBL pozitif grupta yaş ortalamasının (61,5 yaş) diğer gruptan (46,4 yaş) daha yüksek ve erkeklerin daha fazla olduğu belirlenmiştir. İYE’den önce son 3 ayda hastaneye yatanlar GSBL pozitif grupta 58 kişi iken, GSBL negatif grupta 8 kişi olduğu bildirilmiştir. İki grubun özellikleri birbirleriyle karşılaştırıldığında önceden hastaya yatmış olma, 60 yaş üstünde ve erkek olma durumları GSBL (+) İYE geçirmede oldukça önemli ve anlamlı bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). Ayrıca GSBL pozitif grupta altta yatan hastalıklardan diyabet ve kardiyovasküler, genitoüriner, nörolojik sistem hastalığı olanların anlamlı olarak fazla olduğu görülmüştür ( $p<0,0001$ ). Tekrarlayan İYE ve malignesisi olanlar da GSBL pozitif grupta daha fazla saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,006$ ,  $p=0,002$ ). Bu hastalıklar arasında lojistik regresyon analizi uygulandığında da altta yatan hastalıklar içinde diyabetin tek başına en önemli risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Altta yatan hastalık sayısı arttıkça, GSBL üreten mikroorganizmalarla olan enfeksiyon riskinin arttığından da söz edilmektedir. Çalışmadaki toplam 311 hastanın 177’sinin son 3 ayda antibiyotik kullandığı; GSBL pozitif grupta da

penisilin, 2. ve 3. kuşak sefalosporinler ve kinolon kullanımının anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Makrolidlerin, 1. kuşak sefalosporinlerin, aminoglikozitlerin, nitrofrantainin ve TMP-SMX'in kullanımında ise iki grup arasında anlamlı farklar gözlenmemiştir. İstatistiksel değerlendirmeye alınmayan antibiyotik kullanım süresinin de GSBL pozitif grupta daha uzun olduğu belirtilmiştir (GSBL pozitif grupta ortalama 21,6 gün, GSBL negatif grupta ortalama 12,3 gün). Sonuç olarak bu çalışmada; 60 yaşın üstünde olmanın, erkek cinsiyetin, diyabetes mellitusun, *Klebsiella* ssp. ile olan enfeksiyonların, İYE öncesi son 3 ayda hastaneye yatmış olmanın ve son 3 ayda antibiyotik tedavisi almış olmanın GSBL üretimi için tek başına anlamlı risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Son 3 ayda kullanılan antibiyotiklerden 2. ve 3. kuşak sefalosporinler, kinolonlar ve penisilinler; GSBL varlığı için belirlenen risk faktörleri içinde yer almıştır. Başka bir çalışmada Wiener ve arkadaşları TMP-SMX'in de bu enfeksiyonlarda risk faktörü olduğunu bildirmiştir (137).

Bu konudaki diğer bir çalışma ise 2006 yılında İspanya'dan Calbo ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (138). Yine erişkin hastalarda (GSBL pozitifler=19, GSBL negatifler=57 kişi) toplumdan kazanılmış GSBL üreten bakterilerin neden olduğu İYE'lerde genitoüriner patolojiler, geçirilmiş bakteriyel enfeksiyonlar, intravenöz antibiyotik kullanımı, 12 ay içinde hastaneye yatmış olmak ve İYE öncesinde 2. kuşak sefalosporin kullanımı risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Çocukluk çağında ise toplumdan kazanılmış GSBL üreten bakterilerin neden olduğu İYE dahil enfeksiyonlarla ilgili sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Bu yayınlarda sefalosporin direncinden bahsederken, GSBL saptadıkları bakterilerin neden olduğu az sayıda İYE'lerin özelliklerine de kısaca değinmektedirler (139,140). Çalışmamızda, hastanemiz polikliniklerine ayaktan başvuran çocuk hastalarda GSBL (+) idrar yolu enfeksiyonlarındaki risk faktörlerinin yanısıra, bu mikroorganizmaların antimikrobiyal dirençleri, bu enfeksiyonlarda uygulanan tedaviler ve tedavilere alınan yanıtlar araştırılmıştır. Bu şekilde en azından kendi hastanemiz için bu tür enfeksiyonlardaki tedavi protokollerine katkıda bulunabilmek amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamızın bu konuda yapılacak diğer çalışmalara da yardımcı olacağı düşünülmüştür.

Hastanemiz Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne 1 Ocak 2004-31 Aralık 2006 yılları arasında ayaktan polikliniklere başvuran ve GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu saptanan 155 vakayı incelediğimizde, bu üç yıl içinde GSBL üretiminde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış olduğu saptanmıştır. 2004 yılında %3,6, 2005 yılında %3,9, 2006 yılında %4,2 bulunmuştur. İspanya'da erişkinlerde yapılan bir çalışmada ise toplum kaynaklı GSBL üreten *E. coli* 'nin neden olduğu İYE'lerde prevalans 2000 yılında %50 iken, 2003 yılında %79,5 olarak rapor edilmiştir (138).

Çalışmamızda GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu İYE'lerin genel olarak kızlarda daha fazla (kızlarda %53,5, erkeklerde %46,5) olduğu gözlenmiştir. Yaş grubu olarak değerlendirdiğimizde ise 0-11 ay yaş grubu %40,6 ile çoğunluğu oluşturan gruptu ve bu grupta erkeklerin sayısı daha fazlaydı (%71,4). Benzer sonuca Yüksel ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınladıkları bir çalışmada da ulaşılmıştır. Bu çalışmada, yaşları 2 ay ve 18 yıl arasında değişen İYE tanısı almış çocuk hastaların izolatları içinde GSBL saptadıkları 13 izolatın çoğunlukla 1 yaşın altındaki hasta grubundan elde edildiğini bildirmişlerdir (139).

Çalışmamızda GSBL (+) İYE'lerde en fazla üreyen mikroorganizma *E. coli* olmakla beraber GSBL pozitif grupta *Klebsiella* ssp. üremesinin (%35,5), GSBL negatif gruba (%14,8) göre fazla olduğu görülmüştür ( $p=0,000$ ). Bu enfeksiyonlardaki *Klebsiella* ssp. dominansı Colodner ve arkadaşlarına ek olarak Akram ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ve yakın zamanlı iki yayında da belirtilmektedir (118,140,141,142). Bu da erişkin yaş grubunda olduğu gibi çocuk yaş grubunda da GSBL varlığı için *Klebsiella* ile olan enfeksiyonların bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. GSBL'lerin *Klebsiella* ssp.'lerde daha yaygın bulunma nedeninin plazmid geçişine ek olarak bu mikroorganizmaların deride ve yüzeylerde diğer enterik bakterilere göre daha uzun süre canlı kalabilmeleri olduğu belirtilmektedir (102).

Hastalarımız altta yatan hastalığı olanlar, İYE öncesi son 3 ayda antibiyotik kullananlar ve son 3 ayda hastaneye yatanlar olarak değerlendirildiğinde, Colodner ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde GSBL pozitif grupta bu özelliklerin anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir. Lojistik regresyon analiziyle de altta

yatan bir hastalığı bulunma ve son 3 ayda hastaneye yatma durumlarının, GSBL varlığı için tek başlarına etkili risk faktörleri olduğu belirlenmiştir.

GSBL pozitif grubumuzda altta yatan bir hastalığı olanlar %94,2 iken GSBL negatif grubumuzda %69,7 olarak belirlenmiştir. GSBL (+) İYE'lerin üriner sistem anomalisi ve çoklu konjenital anomalisi olanlarda, sepsis tanısı alan, metabolik, hematolojik–onkolojik bir hastalığı bulunanlarda daha fazla olduğu bulunmuştur ( $p<0,000$ ). Genel olarak GSBL (+) İYE tanısı alan, ayaktan ve yatarak izlenen hastalarda altta yatan hastalıkların en fazla VUR ve nörojen mesane, sadece ayaktan izlenen hastalarda da en fazla VUR olduğu görülmüştür. Calbo ve arkadaşlarının çalışmasında belirlenen risk faktörleri arasında da sonuçlarımıza benzer şekilde genitoüriner patolojiler yer almaktadır (138).

Erişkinlerde belirtildiği gibi, çalışmamızda son 3 ayda antibiyotik kullanımının GSBL pozitif grupta GSBL negatiflere göre anlamlı olarak daha fazla (GSBL pozitif grupta %79,4, GSBL negatif grupta %52,3) olduğu gözlenmiştir. Ancak bu farkı oluşturanın supresyon kullanılanlar dahil hangi antibiyotik ya da antibiyotikler olduğunu saptanamamıştır ( $p=0,325$ ). Yüksel ve arkadaşları GSBL (+) İYE saptadıkları 13 çocuktan 10'unun enfeksiyon öncesinde en az bir kez İYE için antibiyotik kullandığını, 8'inin de enfeksiyon anında profilaksi aldığını bildirmişlerdir (139). Ancak bunların hangi antibiyotikler olduğundan bahsedilmemiştir. Antibiyotik (TMP-SMX) profilaksisinin orofaringeal ve enterik florayı etkileyerek antibiyotiklere olan direnci artırma olasılığından bahseden yayınlar bulunmaktadır (143, 144). Yakın zamanda da profilaksi alan çocuklarda 3. kuşak sefalosporinlere karşı yüksek direnç bildirilmiştir (145). Öte yandan bu konunun daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi önerilmektedir (139).

ÜSYE, İYE gibi çocuklarda sık görülen enfeksiyonlarda sefalosporinlerin fazla kullanıldığı dikkate alınırsa, bu konuyla ilgili gelecek çalışmalarda GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu İYE'lerin risk faktörleri arasında son 3 ayda kullanılan antibiyotikler içinde sefalosporinler yer alabilir.

Vaka grubumuzda GSBL (+) mikroorganizmalarda belirlenen in vitro antibiyotik dirençleri; amoksisilin-klavulonat için %87,1, TMP-SMX için %63,8, kinolonlar için %32,9, aminoglikozitler için %21,3 olarak bulunmuştur. CLSI kriterlerine göre GSBL ürettiği saptanan tüm mikroorganizmalar

sefalosporinlere dirençli olarak tanımlanmıştır. Karbepenemlere ise %100 duyarlı bulunmuşlardır. Calbo ve arkadaşları da İspanya’da toplum kaynaklı GSBL üreten *E. coli*’lerin %70’den fazlasının çoklu dirençli olduğunu, özellikle kinolon ve TMP-SMX’e direnç gözlemlendiğini bildirmişlerdir (138). Bizim sonuçlarımız da bu sonuçlarla örtüşmektedir.

$\beta$ -laktamazların,  $\beta$ -laktam olmayan antibiyotiklere karşı etkisiz olabileceği varsayılsa da GSBL üretimiyle bazı  $\beta$  laktam olmayan antibiyotiklerin direnci arasında bağlantı olduğu gözlenmektedir (120,121). Bu konuyla ilgili olarak Paterson ve arkadaşları farklı bölgelerde kodlansalar da GSBL varlığı ile florokinolon direnci arasındaki yakın ilişkiyi göstermişlerdir. Sonrasında da bu direncin %18-55 arasında olduğu belirlenmiştir (120,146). Ayrıca 1998 yılında Martinez, *K. pneumoniae* izolatlarında çeşitli antibiyotiklere olan direncin plazmidler aracılığıyla olduğunu bildirmiştir (147). 2001 yılında da Lautenbach ve arkadaşları plazmidler, transpozonlar ve integronlar aracılığıyla aminoglikozitlere, kotrimaksazollere ve tetrasiklinlere karşı çoklu dirençten bahsetmişlerdir (122). Zamanla GSBL üreten bu bakterilerin çeşitli antibiyotiklere olan direnci daha pek çok araştırmalar ve çalışmalarla kanıtlanmıştır (148,149). Yakın zamanda Kanada, İtalya, İspanya, Yunanistan ve İngiltere’den toplumdan kazanılmış GSBL üreten mikroorganizmaların  $\beta$ -laktam dışında diğer antibiyotiklere de direnç eğilimde olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Bu yayınlarda özellikle toplumda giderek yaygılaşan CTX-M tipi GSBL üreten *E. coli*’lerin TMP-SMX, tetrasiklin, gentamisin ve siprofloksasin gibi antibiyotiklere karşı belirlenen çoklu direncinden söz edilmektedir (135).

GSBL üreten mikroorganizmalar için geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı belirlenen in vitro sonuçların bu antibiyotiklerin tedavi başarısını tahmin etmek için yeterli olmadığını belirten görüşler olsa da Paterson ve arkadaşları dahil bir çok vaka bildirimleri ve deneyimler sonucunda; bu bakterilerle enfekte, ciddi enfeksiyonu olan hastalar içinde in vitro olarak duyarlı tespit edilen sefalosporinler ile tedavi edilenlerin bile klinik sonuçlarının kötü ve mortalite hızlarının %42-100 arasında olduğu bildirilmiştir (115,150,151,152).

Yakın zamanda Bin ve arkadaşları tarafından CTX-M tipi GSBL’lerin Çin’de endemik olması nedeniyle yapılan bir çalışmada, bu enzimi üreten *E. coli*’lerin neden

oldukları bakteriyemilerde MİK değerlerine göre verilen sefalosporinlerden yarar gördüklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada direne edilebilir üriner ve biliyer sistem enfeksiyonlarına sekonder bakteriyemilerde, MİK değerleri 0,5-0,8 µg/ml arasındaki seftazidim ya da sefaperozon/sulbaktam ile kür şansı olduğunu belirlemişlerdir. Peritonit gibi drene edilemeyen bakteriyemilerde ise herhangi bir sefalosporin türünü alan hastaların mortalite riskinin yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır (153).

Sefalosporinler içinde sefamisinlerin (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) GSBL aracılı hidrolize dayanıklı olduğu in vitro testlerle belirlense de bu mikroorganizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda sefamisinin yararlılığı tartışmalıdır. GSBL üreten mikroorganizmalarda, sefamisin tedavisi sırasında ilacın permeabilitesini azaltan bir mekanizma olan porin mutasyonları bildirilmiştir. Bunun dışında çeşitli mekanizmalarla sefamisin direnci hızla artmaktadır (106,154). Diğer yandan dördüncü kuşak sefalosporin olan sefepimin özellikle SHV türü GSBL üreten mikroorganizmalara karşı etkili olduğu ve bunun in vivo modellerle de desteklendiği bildirilmekle birlikte, bu antibiyotiğin GSBL üreten mikroorganizmaların artışıyla ilgili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (150,155,156). Bu nedenle bu tür enfeksiyonlarda, sefepim ilk basamak tedavisi olarak önerilmemektedir. Eğer verilecekse yüksek dozda (her 12 saatte  $\geq 2$  gr) ve genellikle diğer aktive edici ajanlarla (aminoglikozit, florokinolon) kombine halde kullanımı önerilmektedir (106).

Çoğu GSBL, klavulanik asit ve tazobaktam ile inhibe edilmektedir ve bu iki antibiyotik GSBL'lerin saptanması için kullanılan testler içinde yer almaktadır. Bu özellikler penisilinlerle kombine preparatlarının, GSBL (+) mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu ajanların etkisi inoküluma, dozaja ve enzim tipine göre değişebilmektedir (106). Bu nedenle penisilinlerle kombine preparatlarının (örn: amoksisilin-klavulanat ya da piperasilin-tazobaktam) bu bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılması konusunda yeterli klinik deneyim bulunmamaktadır ve ilk basamak tedavi olarak önerilmemektedir (151). Ancak komplike olmayan üriner enfeksiyonlarda  $\beta$ -laktam antibiyotikler yüksek üriner konsantrasyona ulaşabilmektedir. Eğer in vitro olarak düşük duyarlılık aralığındaki MİK değerlerinde ise, klinikte ayaktan görülen hastalarda İYE tedavisinde

amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonunun iyi bir alternatif olabileceği belirtilmektedir (106,121,157).

Çalışmamızda GSBL (+) İYE’lerde en fazla sefalosporinlerin tercih edildiği gözlenmiştir (n=43, %32). Sefalosporin verilerek yatarak ve ayaktan izlenen bu hastalarda kontrol kültüründe üreme olmayanların oranının %49 (n=21) olduğu belirlenmiştir. GSBL negatif grupta ise sefalosporin cevabı GSBL pozitif gruba göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (%83,2, p=0,000). GSBL (+) İYE tanısı alarak ayaktan izlenen, çoğunluğu 5 yaş ve üstü çocuklardan oluşan hastalar (n=83) için de en fazla sefalosporinlerin seçildiği (%31,3) ve klinik cevabının %57,6 olduğu, bu cevabın penisilinlerle beraber %60’a ulaştığı belirlenmiştir. Öte yandan GSBL pozitif grupta kontrol kültürlerinde üremesi devam eden tüm hastaların (n=44), %50’sinin sefalosporin kullandığı ve sonuçta antibiyotik tedavilerinin değiştirildiği belirlenmiştir.

Bakterilerin çoklu direnç mekanizmaları dikkate alınarak aminoglyozitlerin GSBL üreten mikroorganizmaların tedavisinde riskli olabileceğini bildirenlerin yanı sıra kendi deneyimlerine dayanarak özellikle ayaktan izlenen GSBL (+) İYE tanısı almış hastalarda uygun bir alternatif olabileceğini belirten yayınlar da mevcuttur (106,139,157). Çalışmamızda  $\beta$ -laktam olmayan antibiyotiklerden en sık aminoglykozitlerin seçildiği belirlenmiştir. Bu antibiyotiğe in vitro duyarlılığının %78,7 olduğu, genel olarak klinik cevabın ilk kontrol kültürlerde %65,6 olduğu bulunmuştur. Ayaktan izlenen hastalar arasında en fazla cevabın aminoglykozitlere alındığı belirlenmiştir (%66,6).

Hasta grubumuzda gerek sefalosporinler gerekse aminoglykozitler ulaşılabilmesi ve uygulanabilmesi kolay olması nedeniyle ilk tercih olarak seçilmiş olabilirler. Ancak özellikle sefalosporin grubu antibiyotik verilecek hastaların yakın takip edilmesi gerekebilir.

Çalışmamızda in vitro TMP-SMX direnci %63,8, kinolon direnci %32,9 olarak belirlenmiştir. Ancak GSBL pozitif İYE tanısı alarak TMP-SMX verilen 8 hastanın 4’ünde, kinolon grubu antibiyotik verilen 3 hastanın 1’inde, nitrofrantain verilen 4 hastanın 2’sinde kontrol kültürlerinde üreme olmadığı belirlenmiştir. Hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle GSBL (+) İYE’lerde yukarıda belirtilen antibiyotiklerin kullanımı ve yararı ile ilgili kesin bir sonuca varılamamıştır. Ancak

bu antibiyotiklerin seçiminde çalışmamızda da tespit edilmiş olan antibakteriyel direncin dikkate alınması yararlı olacaktır.

Birçok çalışmada karbapenemlerin, GSBL üreten enterobakterlerden kaynaklanan ciddi enfeksiyonların tedavisinde en iyi seçenek olduğu kanıtlanmıştır (115,150). Karbapenemler,  $\beta$ -laktamaz hidrolizine oldukça dayanıklıdır ve GSBL'lere karşı in vitro ve in vivo olarak %100'e yakın etkilidir (106,151). Çalışmamızda da idrar yolu enfeksiyonlarında GSBL üreten mikroorganizmaların karbapenemlere in vitro duyarlılığı %100 bulunmuştur. Klinik cevabın da ilk 48. saatte %75, tedavi sonunda %100 olduğu gözlenmiştir.

Meyer ve arkadaşları, GSBL üreten *K. pneumoniae* salgınları sırasında imipenem/silastatin kullanılan hastalarda çok iyi sonuçlar alındığını bildirmişlerdir (158). Paterson ve arkadaşları da GSBL üreten *K. pneumoniae* bakteriyemilerinde imipenem ile tedavi sonuçlarının diğer antibiyotiklere göre çok iyi olduğunu, özellikle sefalosporinlerle yanıt alamadıkları hastalarda karbapenemlerle kür sağladıklarını belirtmişlerdir (150). Oral alınabilen ve yarılanma süresi uzun olan ertapenem ya da faropenemin dahil tüm karbapenemlerin GSBL üreten mikroorganizmalara karşı mükemmel etkili olduğundan bahsedilmektedir (106,159) Ancak pahalı bir tedavidir. Türkiye'de oral formları değil, yalnız intravenöz formu bulunmakta ve tedavi için hastaneye yatış gerekmektedir.

1996 yılında Japonlar, plazmid aracılı karbapenemazlar bildirmişlerdir. Günümüzde ise bu durumun nadir olduğu belirtilse de AmpC ve karbapenemazlarla plazmid aracılı karbapenem direncinden bahsedilmektedir (151,160). Ayrıca GSBL üreten mikroorganizmaların tedavisinde karbapenemlerin yaygın kullanılmasının *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* ya da *Pseudomonas* spp. gibi karbapenem direnci geliştirebilecek diğer mikroorganizmaların gündeme gelmesine neden olabileceği de bildirilmektedir (106).

Sonuç olarak çalışmamızda ayaktan izlenen, genel durumu iyi olan, çoğunluğu 5 yaş ve üstündeki hastalarda GSBL (+) mikroorganizmaların aminoglikozit cevabı (%66,6) sefalosporinlerden daha fazla olmasına rağmen, sefalosporinlere de % 57,6 oranında cevap alındığı bulunmuştur. Ayaktan ve yatarak izlenen hastalarda ise genel sefalosporin cevabı %49 olarak belirlenmiştir. Bu durumda GSBL (+) komplike

olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında sefalosporinlerin verilebileceği sonucuna ulaşılabilir. Ancak yine de bu enfeksiyonlarda in vitro dirençler dikkate alınmalı, antibiyotiklerin bilinçsizce kullanımından kaçınılmalı ve hastalar yakın takip edilmelidir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastanemize 1 Ocak 2004-31 Aralık 2006 tarihleri arasında ayaktan polikliniklere başvuran çocuk hastalardan İYE tanısı alan toplam 4105 hastanın yıllara göre yaş ve cinsiyet dağılımları arasındaki farklar anlamsız bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

2. Bu 4105 hastanın 155'inin GSBL pozitif İYE, 3950'sinin GSBL negatif İYE tanısı almış olduğu belirlenmiştir.

3. Çalışma kapsamında GSBL pozitif İYE'lerin yıllara göre dağılımı 2004 yılında %3,6, 2005 yılında %3,9, 2006 yılında %4,2 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış eğiliminde olduğu gözlenmiştir ( $p=0,776$ ).

4. Tüm hastaların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, GSBL pozitif ve GSBL negatif İYE tanısı alan kızların erkeklere göre daha fazla olduğu görülmüştür (GSBL pozitif İYE tanısı alanların %53,5'i kız, %46,5'i erkek; GSBL negatif İYE tanısı alanların %69,5'i kız, %30,5'i erkek) ( $p=0,000$ ).

5. Yaşlara göre dağılımına bakıldığında ise GSBL pozitif İYE 0-11 ay arası (%40,6), GSBL negatif İYE 60 ay ve üstündeki (%44,8) hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,000$ ).

6. GSBL pozitif İYE tanısı alan 0-11 ay arası hastalarda erkeklerin (%71,4), GSBL negatif İYE tanısı alan 60 ay ve üstündekilerde ise kızların (%85,6) daha fazla olduğu belirlenmiştir ( $p=0,000$ ).

7. GSBL pozitif vaka grubunda, GSBL negatif kontrol grubuna göre İYE semptomları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

8. Hem vaka hem de kontrol grubunda en fazla üreyen mikroorganizma *E. coli*'dir. *Klebsiella* ssp. üremesi; GSBL pozitif grupta (%35,5), GSBL negatif gruba (%14,8) göre daha fazladır ( $p=0,000$ ).

9. GSBL (+) İYE etkenleri; ilk sırada amoksisilin-klavulanata (%87,1) ikinci TMP-SMX'e (%63,8), üçüncü kinolona (%32,9) ve dördüncü aminoglikozite (%21,3) in vitro olarak dirençli bulunmuştur.

GSBL (-) İYE etkenlerinde ise belirlenen dirençler sırasıyla TMP-SMX'de %43,9, amoksisilin-klavulanatta %33,5, kinolonlarda %3,3, aminoglikozitlerde %1,9'dir.

Dirençler arasında gözlemlenen bu farklar anlamlı bulunmuştur ( $p=0,000$  ve  $p=0,001$ ).

10. Çalışmamızda GSBL üreten mikroorganizmalar CLSI kriterlerine göre tüm sefalosporinlere dirençli olarak tanımlanmıştır. Kontrol grubundaki GSBL negatif İYE etkenlerinde; 1. kuşak sefalosporinlere %28,4, 2. kuşak sefalosporinlere %18,1, 3. kuşak sefalosporinlere %1,4 oranında direnç tespit edilmiştir. GSBL negatif mikroorganizmalar 4. kuşak sefalosporine %100 duyarlı bulunmuştur.

11. Her iki grupta da karbepenemler için belirlenen in vitro duyarlılık, %100'dür.

12. Altta yatan bir hastalığın bulunması, İYE öncesi son 3 ayda hastaneye yatma, yine bu sürede geçirilmiş bir enfeksiyon ve antibiyotik kullanımı; GSBL (+) İYE tanısı alanlarda belirlenen olası risk faktörleriydi. Bu risk faktörleri GSBL pozitif grupta, GSBL negatif gruba göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur ( $p=0,000$ ).

13. Çalışmamızda lojistik regresyon analizine göre GSBL (+) İYE geçirme riskinin; altta yatan bir hastalığı bulunanlarda 6,6 kat, son 3 ayda hastaneye yatanlarda 3,9 kat arttığı gözlenmiştir ( $p=0,000$ ).

14. Üriner sistem anomalisi ve çoklu konjenital anomalisi olanlarda, sepsis tanısı alan ve metabolik, hematolojik-onkolojik herhangi bir hastalığı bulunanlarda GSBL (+) İYE daha fazla saptanmıştır ( $p=0,005$ ).

15. Son 3 ayda antibiyotik kullananlar GSBL pozitif gruptaki hastalarda, GSBL negatif gruptakilere göre daha fazla bulunmuştur ( $p=0,000$ ).

16. İYE için supresyon alanların; GSBL pozitif grupta %24,6, GSBL negatif grupta ise %30,9 olduğu belirlenmiştir.

17. Son 3 ay içinde İYE, pnömoni ve sepsis gibi enfeksiyonların GSBL pozitif grupta GSBL negatif gruba göre daha fazla geçirildiği belirlenmiştir ( $p=0,000$ ).

18. GSBL pozitif gruptaki hastalarda, GSBL negatif gruptakilere göre USG'de daha fazla üriner bulgu saptanmıştır ( $p=0,006$ ).

19. GSBL negatiflerde 1-3° (uni/bilateral) VUR, GSBL pozitiflerde 4-5° (uni/bilateral) VUR anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p=0,018$ ).

20. DMSA bulgularında, her iki grup arasında anlamlı farklar bulunmamıştır.
21. Tanı anında, GSBL pozitif gruptaki hastalarda yatırılarak tedavi edilme oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir (GSBL pozitiflerde %46,5, GSBL negatiflerde %11,6) ( $p=0,000$ ).
22. Her iki grupta da yatan hastaların çoğunun 0-11 ay arasında olduğu belirlenmiştir (GSBL pozitiflerde %51,4, GSBL negatiflerde %72,2).
23. GSBL pozitif gruptaki tüm hastalara ilk olarak sefalosporinlerin, ikinci aminoglikozitlerin, üçüncü karbepenem ve aminoglikozit kombinasyonunun ve dördüncü olarak karbepenemlerin; GSBL negatif gruptaki hastalarda ise en fazla sefalosporinlerin verildiği gözlenmiştir. Her iki gruba verilen antibiyotiklerin dağılımları arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur ( $p=0,000$ ).
24. Yatırılarak tedavi edilen GSBL pozitif gruptaki hastalara ise ilk olarak karbepenem ve aminoglikozit kombinasyonunun, ikinci sefalosporinlerin, üçüncü karbepenemlerin, dördüncü olarak da aminoglikozitlerin verildiği belirlenmiştir.
25. Çalışma dahilinde İYE tanısı alarak antibiyotik verilen ve kültürlerine ulaşılabilen hastalardan GSBL pozitif gruptakilerin %65,4'ünde, GSBL negatif gruptakilerin de %84,2'sinde kontrol kültürlerinde üreme olmadığı gözlenmiştir.
26. GSBL negatif grubun sefalosporin cevabı, GSBL pozitif gruptan anlamlı olarak fazla bulunmuştur (Yatarak ve ayaktan izlenen hastalarda sefalosporin verilen ve kontrol kültürlerinde üreme olmayanların oranı; GSBL pozitif grupta %49, GSBL negatif grupta ise %83,2) ( $p=0,000$ ).
27. GSBL (+) İYE tanısı alarak ayaktan izlenen hastalarda ( $n=83$ ), en fazla sefalosporinlerin (%31,3) ve aminoglikozitlerin (%25,3) verildiği belirlenmiştir. Bu hastalarda aminoglikozitlere alınan cevap %66,6 iken, sefalosporinlere alınan cevap %57,6 olarak bulunmuştur. Bunların arasında 5 yaş ve üstü çocukların daha fazla olduğu (%42,2) ve altta yatan hastalık yönünden VUR tanısı alanların çoğunluğu oluşturduğu (%34,2) gözlenmiştir.

Çalışmamızda araştırmayı hedeflediklerimiz özetle;

- Erişkin sonuçlarına benzer şekilde altta yatan hastalığı olanlarda, erkek cinsiyette (1 yaş altı), *Klebsiella* ssp. enfeksiyonlarında, enfeksiyon öncesinde son 3 ayda hastaneye yatanlarda, yine bu sürede herhangi bir enfeksiyon geçirenlerde ve

antibiyotik kullananlarda; GSBL (+) idrar yolu enfeksiyonları daha fazla görülmektedir. Bu özellikler içinde lojistik regresyon yapılabilenlerden; altta yatan bir hastalığı olma ve son 3 ayda hastaneye yatma durumlarının ayaktan polikliniklere başvuran çocuk hastalarda GSBL (+) İYE geçirmede en önemli risk faktörleri olduğu belirlenmiştir.

- CLSI kriterleri, GSBL (+) mikroorganizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda penisilin, çoğu sefalosporinlerin ve monobaktamların verilmemesi konusunda uyarıda bulunmasına rağmen üriner sistem enfeksiyonları için öneriler net değildir. Çalışmamız dahilinde GSBL (+) İYE tanısı alarak sefalosporin verilen, ayaktan ve yatarak izlenen, kontrol kültürlerinde üreme olmayan (cevap alınan) hastaların oranının %49 olduğu belirlenmiştir. Ayaktan izlenen hastalarda ise sefalosporin cevabının %57,6 olduğu, penisilinlerle beraber bu oranın %60'a ulaştığı gözlenmiştir.  $\beta$ -laktam olmayan antibiyotikler içinde en sık tercih edilenin ise aminoglikozitler olduğu ve bu antibiyotiğe genel klinik cevabın %65,6 olduğu belirlenmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003;49(2):53-70.
2. Schoen EJ, Colby CJ, Ray GT. Newborn circumcision decreases incidence and cost of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics* 2000;105(4 Pt 1):789-93.
3. Akil İ, Egemen A. Çocuklukta idrar yolu enfeksiyonları. *Sted* 2002, 11(5): 186-8.
4. Steven L, Chang MD, Linda D, et al. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 2006;53(3):376-400.
5. Long SS, Klein JO. Bacterial infections of urinary tract. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of fetus and newborn infants*, 6th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2006:335-46.
6. Conrad S, Busch R, Huland H. Complicated urinary tract infections. *Eur Urol* 1991;19(Suppl 1):16-22.
7. Schlager TA, Hendler JO, Bell AL, et al. Clonal diversity of *Escherichia coli* colonizing stools and urinary tracts of young girls. *Infect Immun* 2002;70(3):1225-9.
8. Twaij M. Urinary tract infection in children: a review of its pathogenesis and risk factors. *J R Soc Health* 2000;120:220-6.
9. Mo L, Zhu XH, Huang HY, et al. Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;256:F795-F802.
10. Yamamoto S, Tsukamoto T, Terai A, et al. Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. *J Urol* 1997;157(3):1127-9.
11. Elder JS. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17<sup>th</sup> edn. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1785-812.
12. Wult B, Bergsten G, Connel H, et al. P fimbria enhance the early establishment of *Escherichia coli* in human urinary tract. *Mol Microbiol* 2000;38(3):456-64.

13. Uhlen P, Laestadius A, Janukain T, et al. Alpha-haemolysin of uropathogenic *E. coli* induces  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations in renal epithelial cells. *Nature* 2000; 405(6787):694-7.
14. Toth I, Herault F, Beutin L, et al. Production of cytolethal distending toxins by pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from human and animal sources: establishment of existence of a new *cdt* variant (Type IV). *J Clin Microbiol* 2003;41(9):4285-91.
15. Guyer DM, Radulovic S, Jones FE, et al. Sat, the secreted autotransfer toxin of uropathogenic *Escherichia coli*, is a vacuolating cytotoxin for bladder and kidney epithelial cells, *Infect Immun* 2002;70(8):4539-46.
16. Russo TA, Carlio UB, Johnson JR. Identification of a new iron-regulated virulence gene, *ireA*, in an extraintestinal pathogenic isolate of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2001;69(10):6209-16.
17. Chowdhury P, Sacks SH, Sheerin NS. Functions of renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. *Kidney Int* 2004;66:1334-40.
18. Svanborg EC, Briles D, Habberg L, et al. Genetic factors in host resistance to urinary tract infections. *Infection* 2002, 12:1286-93.
19. Palmer LM, Reilly TJ, Utsallo SJ, et al. Internalization of *E. coli* by human renal epithelial cells is associated with tyrosine phosphorylation of specific host proteins. *Infect Immun* 1997;65:2570-5.
20. Quereshi ST, Lariviere L, Leveque G, et al. Endotoxin-tolerant mice have mutations in toll-like receptor 4. *J Exp Med* 1999;189:615-25.
21. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, et al. Relevance of mutations in TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med* 2002, 162:1028-32.
22. Karoly E, Fereke A, Banki NF, et al. Heat shock protein 72 (HSPA1B) gene polymorphism and Toll-like receptor (TLR) 4 mutation are associated with increased risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Res.* 2007 Mar; 61(3):371-4.

23. Webb NJ, Brechley PE. Cytokines and cell adhesion molecules in inflammatory response during acute pyelonephritis. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 96:e1-e6.
24. Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin N Am* 2006;53(3):413-27.
25. Farhat W, McLorie G, Geary D, et al. The natural history of neonatal vesicoureteric reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 2000;164(3 Pt 2):1057-60.
26. Devriendt K, Groenen P, Van Esch H, et al. Vesico-ureteric reflux: a genetic condition? *Eur J Pediatr* 1998;157(4):265-71.
27. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103(4):842-52.
28. Arant Jr BS. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: followup studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1683-7.
29. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, et al. Disappearance of vesicoureteric reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(9):879-83.
30. Upadhyay J, McLorie GA, Bolduc S, et al. Natural history of neonatal reflux associated with prenatal hydronephrosis: long-term results of a prospective study. *J Urol* 2003;169(5):1837-41.
31. Huang FY, Tsai TC. Resolution of vesicoureteral reflux during medical management in children. *Pediatr Nephrol* 1995;9(6):715-7.
32. Thompson M, Simon SD, Sharma V, et al. Timing of follow-up voiding cystourethrogram in children with primary vesicoureteral reflux: development and application of a clinical algorithm. *Pediatrics* 2005;115(2):426-34.
33. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: A multicenter, randomised, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32.
34. Ismaili K, Avni FE, Piepsz A, et al. Vesicoureteric reflux in children. *EAU-EBU Update Series* 2006;4:129-140.

35. Olbing H, Smellie JM, Jodal U, et al. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol* 2003;18(11):1128-31.
36. McAchran SE, Palmer JS. Bilateral extravesical ureteral reimplantation in toilet trained children: is 1-day hospitalization without urinary retention possible? *J Urol* 2005;174(5):1991-3.
37. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, et al. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within intramural ureter. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2413-6.
38. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, et al. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998;12(9):727-36.
39. Herndon CDA, Joseph DB. Urinary incontinence. *Pediatr Clin N Am* 2006;53(3):363-77.
40. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology* 1983;21:248.
41. Wise BV, Gerson AC, Kinsman K, et al. Voiding dysfunction. In: Gerhart JP, ed. *Pediatric urology*, vol 1. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1994:798-823.
42. Mundry A, Borzyskowski M, Santon H, et al. Videodynamic evaluation of neuropathic vesourethral dysfunction in children. *Br J Urol* 1982;54:645-9.
43. Marelli G, Papaleo E, Ferrari A. Lactobacilli for prevention of urogenital infections: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:87-95.
44. Hashim H, Abrams P. Drug treatment of overactive bladder: efficacy, cost and quality-of-life considerations. *Drug* 2004;64:1643-56.
45. Cain MP, Wu SD, Austin PF, et al. Alpha blocker therapy for children with dysfunctional voiding and urinary retention. *J Urol* 2005;170:1514-5.
46. Chin-Peuckert L, Salle JL. A modified biofeedback program for children with detrusor-sphincter dyssnergia: 5-year experience. *J Urol* 2001;166:1470-5.
47. Hinman F, Bauman FW. Vesical and ureteral damage from voiding dysfunction in boys without neurologic or obstructive disease. *J Urol* 2002;167:1069-73.
48. Hjalmas K, Arnold T, Bower W, et al. Nocturnal Enuresis: An International Evidence Based Management Strategy. *J Urol* 2004;171:2545-61.

49. Eiberg H. Total genom scan analysis in single extended family for primary nocturnal enüresis (PNE). Evidence for a new focus (ENUR 3) for PNE on chromosome 22q11. *Eur J Urol* 1998;(Suppl. 33):34.
50. Valenti G, Laera A, Pace G, et al. Urinary aquaporin 2 and calciuria correlate with severity of enuresis in children. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1873.
51. Cinar U, Vural C, Cakir B, et al. Nocturnal enüresis and upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;59:115.
52. Glazer CMA, Evans JHC. Desmopressin for nocturnal enüresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD002217.
53. Bradbury MG, Mearow SR. Combined treatment with enüresis alarm and desmopressin for nocturnal enuresis. *Acta Pediatr* 1995;84:1014.
54. Tomasi PA, Siracosano S, Monni A, et al. Decreased nocturnal urinary antidiüretic hormone excretion in enüresis is increased by imipramine. *BJU Int* 2001;88:932.
55. Kosar A, Arıkan N, Dıncel C. Effectiveness of oxybutynin hydrochloride in the treatment of enüresis nocturna. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:115.
56. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002;109(5):846-51.
57. Honken O, Jahnukainen T, Mertsola J, et al. Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(7):630-4.
58. Hellerstein S. Urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 1995;42(6):1433-57.
59. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(2):243-59.
60. Ashkenazi S, Even-Tov S, Samra Z, et al. Uropathogens of various childhood populations and their antibiotic susceptibility. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(10):742-6.
61. Arrieta AC, Bradley JS. Empiric use of cefepime in the treatment of serious urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(3):350-5.
62. Gauthier M, Chevalier I, Sterescu A, et al. Treatment of urinary tract infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. *Pediatrics* 2004;114(4):e469-76.

63. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr* 1992;120(1):22-7.
64. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infection in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1):79-86.
65. Grady R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(12):1128-32.
66. Nicole LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrobiol Agents* 2006;28S:S42-S48.
67. Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:S45-S47.
68. Phillips JR, Karlowics MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(2):190-4.
69. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(11):959-63.
70. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol* 1999;17(6):410-4.
71. Jacobs LG, Skidmore EA, Freeman K, et al. Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis* 1996;22(1):30-5.
72. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomised, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):19-24.
73. Wise GJ, Kozinn PJ, Goldberg P. Amphotericin B as a urologic irrigant in the management of noninvasive candiduria. *J Urol* 1982;128(1):82-4.
74. Shortliffe LM. Urinary tract infection in infants and children. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, eds. *Campbell's Urology*, 8<sup>th</sup> edn. Philadelphia: WB Saunders, 2002:1846-84.

75. Malthotra SM, Kennedy II WA. Urinary infection in children: treatment. *Urol Clin North Am* 2004;31(3):527-34.
76. Mangiarotti P, Pizzini C, Fanos V. Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review. *J Chemother* 2000;12(2):115-23.
77. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary infection in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298(2):179-86.
78. Darge K, Riedmiller H. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World J Urol* 2004;22:88-95.
79. Jacobson SH, Hannson S, Jakobson B. Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risk. *Acta Pediatr Suppl* 1999;431:22-30.
80. Moorthy I, Easty M, McHugh K, et al. The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2005;90:733-36.
81. Hansson S, Dhamey M, Sigström O, et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004;172:1071-74.
82. Polito C, Rambaldi PF, Signorello G, et al. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21:521-26.
83. Stefanidis CJ, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:937-47.
84. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, et al. Insights into the pathogenesis and natural history of fetuses with renal pelvis dilatation. *Eur Urol* 2005;48:207-14.
85. Grignon A, Filion R, Filiatrault D, et al. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical application. *Radiology* 1986;160(3):645-51.
86. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 1993;23:478-80.
87. Feter S, Ellsworth P. Prenatal hydronephrosis. *Pediatr Clin N Am* 2006;53:429-47.

88. Lim DJ, Park JY, Kim JH, et al. Clinical characteristics and outcome of hydronephrosis detected by prenatal ultrasonography. *J Korean Med Sci* 2003;18(6):859-62.
89. Wiener J, Ohara S. Optimal timing of initial postnatal ultrasonography in newborns with prenatal ultrasonography. *J Urol* 2002;168(4, Suppl 2):1826-9.
90. Diamond DA, Peters CA. Perinatal urology. In: Barratt TM, Auner ED, Harman WE, eds. *Pediatric nephrology*, 4<sup>th</sup> edn. USA: Lippincott Williams and Wilkins, 1994:897-912.
91. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, et al. Primary vezicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *J Pediatr* 2006;148:222-27.
92. Sty JR, Pan CG. Genitourinary imaging techniques. *Pediatr Clin N Am* 2006;53:339-61.
93. Connolly LP, Treves ST, Connolly SA, et al. Vezicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. *J Urol* 1997;48:2287-90.
94. Wernnerstrom M, Hannson S, Hedner T, et al. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens* 2000;18(4):485-91.
95. Wernnerstrom M, Hannson S, Jodal U, et al. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(4):339-45.
96. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, et al. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ* 1989;299(6701):703-6.
97. Sirin A, Emre S, Alpay H, et al. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995 Oct;9(5):547-52.
98. Livermore DM.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microb Rev* 1995;8:557-584.
99. Medeiros AA. Cooperative evolution of mechanisms of  $\beta$ -lactam resistance. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(Suppl 3):3-5.

100. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
101. Medeiros AA.  $\beta$ -lactamases: quality and resistance. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(Suppl 4):2-9.
102. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(Suppl 1):17-29.
103. Colodner R. Extended spectrum  $\beta$ -lactamases: A challenge for clinical microbiologists and infection control specialists. *Am J Infect Control* 2005;33:104-7.
104. Hall LMC, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalin HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2)  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1637-44.
105. Tassios PT, Gazouli M, Tzelepi E, et al. Spread of *Salmonella typhimurium* clone resistant to expanded-spectrum cephalosporins in three European countries. *J Clin Microbiol* 1999;37:3774-7.
106. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae. *Drugs* 2003;63(4):353-65.
107. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, et al. Nosocomial outbreak of klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins. *Annals of Internal Medicine* 1993;119:353-8.
108. Gür D, Pitt TL, Hall LMC, et al. Diversity of klebsiellae with extended-spectrum  $\beta$ -lactamases at a Turkish university hospital. *J Hosp Infect* 1992;22:163-78.
109. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella ssp.* collected from intensive care units in southern and western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:183-9.
110. Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, et al. Sentry APAC Study Grup. Prevalence of extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY

- Antimicrobial Surveillance Program (1998-99). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:193-8.
111. 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* 2002;14:25-32.
  112. Danel F, Hall LMC, Gur D, et al. Transferable production of PER-1  $\beta$ -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 281-94.
  113. Vahaboglu H, Hall LMC, Mulazimoglu L, et al. Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase in *Salmonella typhimurium* from Istanbul , Turkey. *J Med Microbiol* 1995;43:294-9.
  114. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun Y, et al. Widespread detection of PER-1 type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.
  115. Paterson DL, Ko WC, Mohapatra S. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: impact of extended spectrum  $\beta$ -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.
  116. Schiappa DA, Hayden MJ, Matushek MG, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case control and molecular epidemiology investigation. *J Infect Dis* 1996;174:529-36.
  117. Rodriguez-Bano J, Navaro MD, Romeo L, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1089-94.
  118. Colodner R, Rock W, Chazan B, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:163-7.

119. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. CLSI document. M100-S17 [ISBN 1-56238-625-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA 2007.
120. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. Clin Infect Dis 2000;30:473-8.
121. Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, et al. The Italian ESBL Study Group. Occurrence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in members of Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to  $\beta$ -lactams and other antimicrobial drugs. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:196-202.
122. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 2001; 32: 1162-71.
123. Polhamus B, Dalenius K, Thomson D, et al. Pediatric Nutrition Surveillance 2002 Report, Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2004. [www.cdc.gov/pednss/pedness-tables/htm/pednss-national-table16.htm](http://www.cdc.gov/pednss/pedness-tables/htm/pednss-national-table16.htm). Erişim tarihi:4 Ağustos 2007.
124. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in Medicine. Little Brown and Company, Boston, USA;1987:288.
125. Tezcan S. Epidemiyoloji Tıbbi Araştırmaların Yöntem Bilimi. Mayıs 1992:54-65.
126. Kleinbaum DG. Analysis of matched data using logistic regression. Chapter 8. Logistic Regression. A Self- Learning Text. Springer-Verlag., New York, Inc. USA 1994:227-49.
127. Cormican M, Morris D, Corbett-Feeney G, et al. Extended spectrum  $\beta$ -lactamase production and fluoroquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infection. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;32:317-9.

128. Colodner R, Rock W, Chazan B, et al. Antimicrobial susceptibility of community-acquired uropathogens in northern Israel. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:189-92.
129. Bou G, Cartelle M, Tomas, et al. Identification and broad dissemination of the CTX-M-14  $\beta$ -lactamase in different *Escherichia coli* strains in northwest area of Spain. *J Clin Microbiol* 2002;40:4030-6.
130. Arpin C, Dubois V, Coulange L, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in community and private health care centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3506-14.
131. Lescure FX, Eveillard M, Douadi Y et al. Community-acquired multiresistant bacteria: an emerging problem? *J Hosp Infect* 2001;49:149-51.
132. Rodriguez-Bano J, Navaro MD, Romeo L, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase- producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1089-94.
133. Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME, et al. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in UK. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:735-43.
134. Prats G, Mirellis B, Miro E, et al. Cephalosporin-resistant *Escherichia coli* among summer camp attendees with salmonellosis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1273-80.
135. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, et al. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(1):52-9.
136. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, et al. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase- producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004;42:4769-75.
137. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999;281:517-23.

138. Calbo E, Romani V, Xercavins M, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. J Antimicrob Chemother 2006;57:780-3.
139. Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2006;28:413-6.
140. Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. Ann Clin Microb 2007;6:4.
141. Gupta V, Yadav A, Joshi RM. Antibiotic resistance pattern in uropathogens. Indian J Med Microbiol 2002;20:96-8.
142. Akata F, Tatman-Otcum M, Özkan E, et al. Prevalence of extended spectrum beta lactamases produced by nosocomial isolates of enterobacteriaceae in Trakya University Hospital, Turkey. New Microbiol 2003;26:257-62.
143. Murray BE, Rensimer ER, DuPont HL. Emergence high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim-sulfamethoxazole. N Engl J Med 1982;306:130-5.
144. Abdel-Haq N, Abuhammour W, Asmar B, et al. Nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* in children receiving trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. Pediatr Infect Dis 1999;18:647-9.
145. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, et al. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. Arch Pediatr Med 2005;159:924-8.
146. Yu WL, Jones RN, Hollis RJ, et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing, fluoroquinolone-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. J Clin Microbiol 2002;40:4666-9.
147. Martinez- Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. Lancet 1998;351:797-9.
148. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, et al. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western, Pacific Region. Clin Infect Dis 2001;32:94-103.

149. Hernandez JR, Pascual A, Hospital Infection Study Group (GEIH). Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals (GEIH-BLEE Project 2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:77-82.
150. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206-12.
151. Colodner R. Extended-spectrum beta-lactamases: A challenge for clinical microbiologists and infection control specialists. *Am J Infect Control* 2005;33:104-7.
152. Du B, Long Y, Liu H, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* blood stream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* 2002;28:1718-23.
153. Bin C, Wang H, Zhu R, et al. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M- type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56:351-7.
154. Pangon B, Bizet C, Bure A, et al. In vivo selection of a cephamycin-resistant porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3  $\beta$ -lactamase. *J Infect Dis* 1989;159:1005-6.
155. Rebuck JA, Olsen KM, Fey PD, et al. In vitro activities of parenteral  $\beta$ -lactam antimicrobials against TEM-10-, TEM 20- and SHV-5-derived extended-spectrum  $\beta$ -lactamase expressed in isogenic *Escherichia coli* host. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:461-4.
156. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacili-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3548-54.
157. Puerto SA, Fernandez JG, Castillo JDL, et al. In vitro activity of  $\beta$ -lactam and non- $\beta$ -lactam antibiotics in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;54:135-9.

158. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Inter Med* 1993;119:353-8.
159. Black JA, Moland ES, Lockhart TJ, et al. Faropenem: Activity against ESBL, AMPC, and other  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* [abstract E-791]. 41st ICAAC;2001 Dec 16-19; Chicago (IL). Washington (DC): American Society for Microbiology, 2001.
160. Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, et al. PCR detection of metallo- $\beta$ -lactamase gene (*bla<sub>imp</sub>*) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum  $\beta$ -lactams. *J Clin Microbiol* 1996;34:2909-13.