



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SÜLEYMANİYE KADIN DOĞUM VE ÇOCUK HASTALIKLARI

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUKLARIN

DİYET LİF İÇERİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zekiye KÜPÇÜ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Duygu Övünç HACİHAMDİOĞLU

Doç.Dr.Serdar CÖMERT

İstanbul – 2017

TEŞEKKÜR

*Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan uzmanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı sayın başhekimimiz ve eğitim sorumlumuz **Doç. Dr. Bülent HACIHAMDİOĞLU**'na minnettarım.*

*Bu çalışmayı bana tez konusu olarak veren ve hazırlanma sürecinde bendenengin bilimsel tecrübesini, yardımlarını ve manevi desteğini esirgemeyen tez hocam **Doç. Dr. Duygu Övünç HACIHAMDİOĞLU**'na,*

*Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamda bilgi birikiminden ve deneyimlerinden faydalandığım, bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten,engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan; ayrıca çalışma disiplini, hoşgörüsünü, sabrını, etik davranışlarını ve çalışkanlığını yaşamım boyunca kendime örnek alacağım sayın hocam **Doç. Dr. Serdar CÖMER**'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Uzmanlık eğitimimin başlangıcında bilgi birikiminden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli katkıları nedeniyle **Prof. Dr. Nedim SAMANCI**'ya teşekkürlerimi sunarım.*

*Uzmanlık eğitimim süresince hekimlik tecrübelerini esirgemeyen ve çalışma disiplini ile bize örnek olan değerli **Doç. Dr. Özben CEYLAN**'a; üzerimde emeği büyük olan, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, sabır ve anlayışla tecrübelerini aktaran, ilgi ve desteğini hiç esirgemeyen değerlibaşasistanımız **Uzm. Dr. Gamze ÖZGÜRHAN AY**'a; ayrıca birlikte çalıştığım tüm uzman doktorlarımıza teşekkürlerimi sunarım.*

*Rotasyon eğitimlerinde tanışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı saydığım, eğitime katkıda bulunan başta **Doç. Dr. Gülşen KÖSE** ve **Uzm. Dr. Emine TÜRKKAN** olmak üzere vizyonumu genişleten tüm hocalarıma teşekkür ederim.*

*Yenidoğan yoğun bakımda birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili ablalarım **Uzm. Dr. Nursu KARA**'ya ve **Uzm. Dr. Gülşen ACAR**'a; asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım hemşire ve hemşir arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeline ve tüm Çocuk Hastalıkları Kliniği ailesine teşekkür ederim.*

*Asistanlığımın ilk gününden itibaren güçlükleri de mutlulukları da birlikte yaşadığım, zor günlerimi kolaylaştıran, keşke daha önce tanısaydım dediğim, çok sevgili eşkıdemlilerim **Dr. Dilem ERİŞ** ve **Dr. Vildan KÜÇÜKSÖMBÜL**'e; asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan, bu süreci birlikte keyiflice geçirmemi sağlayan sevgili asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.*

Son olarak eğitim hayatım boyunca her türlü fedakarlıkta bulunarak bugünlere gelmemdeki katkıları büyük olan ve desteklerini hep arkamda hissettiğim annem, babam, kardeşlerim Sakine Yılmaz ve Salim Yılmaz olmak üzere tüm aileme; yaşama sevincimi her daim ayakta tutan sevgili eşim Mutlu Küpçü ve kızım Derin Miray Küpçü'ye en içten minnet duygularımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Zekiye KÜPÇÜ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	4
Üriner Sistem Enfeksiyonu.....	4
1. Tanım	4
2. Epidemiyoloji	4
3. Sınıflama	4
4. Üropatojenler	6
5. Patogenez ve Patoloji.....	8
6. Risk Faktörleri	8
7. Üriner Sistem Enfeksiyonunun Klinik Önemi.....	10
8. Direnç Gelişimi ve Mekanizmaları.....	10
Üriner Sistem Enfeksiyonu ve Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz (ESBL)	12
1. Beta-Laktamazların Genel Özellikleri ve Sınıflandırılması	12
2. Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz ve Enzim Tipleri	14
3. Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz Epidemiyolojisi.....	15
4. Klinik Önem ve Risk faktörler	16
Diyet Lifi	18
1. Tanım.....	18
2. Diyet Lifi Bileşenlerinin Sınıflandırılması	18
3. Bağırsak Fonksiyonları ile İlişkisi	19
4. Diyet Lifinin İnsan Sağlığı Üzerindeki Yararlı Etkileri	21

Gastrointestinal Sistem Mikrobiyotası	23
1. Sınıflandırma	23
2. İntestinal Mikrobiyotanın Oluşumu ve Gelişimi	24
3. İntestinal Yol Boyunca Mikrobiyota	25
Diyet ve Gastrointestinal Sistem Mikrobiyotası.....	28
Disbiyozis	31
MATERYAL-METOD	33
GEREÇ ve YÖNTEM	36
Örneklem Büyüklüğü ve Güç	36
İstatistiksel Analizler	36
BULGULAR	38
Demografik Özellikler	38
Çocukların Uyguladıkları Diyet Bileşenlerine İlişkin Bilgiler	40
Çocukların Fiziksel Özellikleri ve Besin Bileşenleri Arasındaki İlişkiler.....	42
C-Reaktif Protein (CRP) Düzeyinin İncelenmesi.	44
ESBL(+) İçin Diyet Bileşenlerinin Kesim Noktasının Belirlenmesi.....	44
TARTIŞMA	50
ÖZET	54
İNGİLİZCE ÖZET	57
HASTA TAKİP FORMU	60
KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR

ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

ESBL: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz

SDBH: Son dönem böbrek hastalığı

β -laktamaz: Beta-laktamaz

EDTA: Etilendiamintetraasetik asit

GİS: Gastrointestinal sistem

KBH: Kronik böbrek hasarı

TEM: Bir tür beta laktamaz

SHV: Sülfidril variable

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

OXA: Bir tür beta laktamaz

PER: Bir tür beta laktamaz

CTX-M: Bir tür beta laktamaz

KZYA: Kısa zincirli yağ asitleri

CRP: C-Reaktif Protein

BUN: Kan üre azotu

e GFR: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması

DNA: Deoksiribonükleik asit

CO₂: Karbondioksit

O₂: Oksijen

GF: Mikrobiyota transferi

LPS: Lipopolisakkarit

Pgc-1: Peroksizomal proliferatör aktive reseptör ko-aktivatör 1

β -glukuronidaz: Beta-glukuronidaz

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

İBS: İrritabl bağırsak sendromu

BeBİS: Beslenme bilgi sistemi

VKİ: Vücut kitle indeksi

ÇAG: Çeyreklikler arası genişlik

IQR: InterQuartile Range

ROC: Receiver operating characteristic

OR: Odds ratio

NSD: Normal spontan doğum

C/S: Sezaryen ile doğum

AUC: Area under curve

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), idrarda bakterilerin asemptomatik varlığından sepsisle sonuçlanan böbreğin şiddetli enfeksiyonuna kadar değişen çeşitli klinik durumlar için kullanılan bir terimdir. ÜSE, çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardandır. Çocuk polikliniklerine (ya da acile) üst solunum yolu enfeksiyonundan (ÜSYE) sonra 2. sık başvuru nedenidir. Tüm enfeksiyonların %5-6'sını oluşturur (1).

Hayatın ilk 3 ayında erkek bebeklerde kız bebeklere göre daha sık ÜSE görülmektedir. Üç aydan sonra ise kız çocuklarda daha sık görülmeye başlar ve adolesan dönemi boyunca daha fazla görülmeye devam etmektedir (1). Tüm yaş gruplarında olduğu gibi çocukluk çağına da ÜSE'ye sebep olan mikroorganizmalar arasında gram negatif basiller ilk sırayı alır ve bunlar arasında en sık karşılaşılan etken *Escherichia coli* (E.coli)'dir. İlk ÜSE'de %90, tekrarlayan ÜSE'de ise %75-90 oranında karşılaşılan patojendir, bunlarında %17.9'u genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) pozitif E.coli'dir ve bu oran giderek artmaktadır (2). Ancak tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında, altta yatan bir üriner sistem patolojisinin varlığında ya da nozokomiyal yolla kazanılan ÜSE'de E.coli dışındaki diğer gram negatif ve pozitif mikroorganizmaların da önem kazandığı belirtilmektedir (3,4).

ÜSE, genelde iyi seyretmekle birlikte bazen piyelonefrit, renal skar, hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığına (SDBH) kadar gidebilen ciddi morbiditeye neden olabilir. Ülkemizde böbrek yetmezliği yapan nedenler içinde üriner sistem enfeksiyonları ve reflü nefropatisi ilk sırayı almaktadır (5).

Üriner sistem enfeksiyonları şüphesi olan tüm hastalarda ampirik uygun antibiyotik tedavisi morbidite oranını azalttığı için önerilmektedir. Ancak uygun olmayan antibiyotiklerin seçimi tedavi etkinliğinin azalmasına ve yukarıda belirtilen ileri dönem komplikasyonlara yol açabilmektedir (6). Antibiyotikler kullanılmaya başlandığından beri yaygın ve hatalı kullanım, bakterilerde antibiyotik direncinin önemli bir problem haline gelmesine neden olmaktadır. Direnç gelişiminde ilaçların uygun olmayan doz ve sürelerde kullanılması, etki spektrumlarına dikkat edilmemesi, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarının zemininde yatan patolojilerin yeterince araştırılmaması, daha önce hastaneye yatış öyküsü olması ve profilaktik olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesi önemli rol oynamaktadır (7). Direnç mekanizmalarından biri de enfeksiyonlardan sorumlu mikroorganizmaların ESBL üretmesidir. Beta-laktamaz (β -laktamaz) yapımı gram negatif bakterilerin beta laktam antibiyotiklere direncinde rol oynayan en önemli mekanizmadır. ESBL üreten mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar, hastada geniş spektrumlu antibiyotik kullanım

gerekliliği, maliyet ve gelecekteki antibiyotik direncinin artması gibi sorunlara yol açmaktadır. Bu mikroorganizmalar sıklıkla pek çok antimikrobiyal ajana direnç göstermektedir. Özellikle beta laktam inhibitörü içeren tüm penisilinlere ve sefalosporinlere dirençlidirler (8).

ESBL üreten mikroorganizmalara bağlı ciddi enfeksiyonların, tedavisinin güç ve mortalite riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (9). ESBL üretimi için santral venöz kateter kullanımı, mekanik ventilasyon tedavisi uygulanması, 3. kuşak sefalosporin antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatış ve prematürite risk faktörleri olarak bulunmuştur (10). Ancak toplumdan kazanılmış üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda yukarıdaki risk faktörleri olmasa da ESBL üremesi ile karakterize ÜSE'ler görülmeye başlanmıştır. Buna neden olabilecek sebepler ile ilgili kanıtlanmış yeterince bilgi bulunmamaktadır.

Gastrointestinal sistemde (GİS) bulunan mikroorganizmaların tamamı bağırsak mikrobiyotasını oluşturur. Bu mikrobiyota, 1000'den fazla farklı tür, 100 trilyondan fazla mikrobiyal hücre ile 3,3 milyon benzersiz mikrobik geni içermektedir (11). GİS'te bulunan mikrobiyotanın, diyet liflerinin metabolizması, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi, vitamin sentezi ve kompleks karbonhidratların parçalanması gibi konak sindirimi için gerekli birçok metabolik yolda rol oynadıkları belirtilmektedir. Dolayısı ile mikrobiyota, konak metabolik fonksiyonlarını etkileme kabiliyetine sahip görünmektedir. Ayrıca GİS mikrobiyotasının, konakçının GİS enfeksiyonlarına yatkınlığının belirlenmesinde de kritik öneme sahip olduğu belirtilmektedir (12).

Bağırsak mikrobiyotasının, lokal ve sistemik bağışıklığın gelişmesinde ve kolonik homeostazının sürdürülmesinde de çok önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (12). Ancak hem diyet hem zemindeki kronik hastalıklar GİS'te bulunan mikroorganizma dağılımını ve miktarını değiştirebilir (13). Bitki (lifli) bazlı diyetler faydalı bakteri çoğalmasını arttırmaktadır (14). Bunun yanı sıra diyetle yüksek lif alımı, GİS'teki mikroorganizmalar tarafından üretilen kısa zincirli yağ asiti üretiminin artışına, bu da intestinal pH'ta azalmaya, E.coli ve Enterobacteriacea'nın diğer üyeleri gibi potansiyel patojenik bakterilerin büyümesinde baskılanmaya yol açmaktadır (15). Ayrıca son çalışmalar ile hem genel popülasyonda hem de zeminde kronik böbrek hasarı (KBH) gibi uzun süreli patolojisi olanlarda yüksek diyet lif içeriğinin sistemik inflamasyonu azaltabileceği desteklenmiştir (16).

Günümüzde diyet lif içeriğinin ÜSE'ye etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de toplumdan kazanılmış ve klasik risk faktörü olmayan ve idrar kültüründe ESBL(+) bakteri üreyen ÜSE'si olan hastalarımızın diyet lif içerikleri ile ESBL(-) olan ÜSE geçiren ve sağlıklı kontrollerin diyet lif içerikleri arasında bir fark olup olmadığını karşılaştırmak amacı ile bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU

1.Tanım

Üriner sistem enfeksiyonu, idrarda bakterilerin asemptomatik varlığından sepsisle sonuçlanan böbreğin şiddetli enfeksiyonuna kadar değişen çeşitli klinik durumlar için kullanılan bir terimdir (1). ÜSE çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardandır ve tüm enfeksiyonların %5-6'sını oluşturur. ÜSE, çocukluk çağında üriner sistemin en sık görülen hastalığıdır (17).

2.Epidemiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonu, çocuklarda en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyondur. ÜSE insidansı yaş ve cinsiyete, prevalansı ise enfeksiyonun semptomatik veya asemptomatik olmasına, kullanılan tanı yöntemleri ve kriterlerine, değerlendirilen yaş grubu, cinsiyet ve toplumun özelliklerine göre değişmektedir. Semptomsuz seyredebildiğinden kesin insidansı saptamak ancak toplum taramaları ile mümkün olmaktadır (18).

ÜSE, hayatın ilk 3 ayında erkek bebeklerde kız bebeklere göre daha sık görülmektedir, bu dönemde prevalansı yaklaşık 1.4/100.000'dir. Bu dönemdeki ÜSE'lerin %80'i erkek çocuklarda görülürken %20'si kızlarda görülmektedir (19,20). Altı aydan küçük erkek çocuklarda görülme sıklığının sünnet olmamışlarda sünnetlilere oranla 10 kat daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (21). Üç aydan sonra ise kız çocuklarda daha sık görülmeye başlar ve adolesan dönemi boyunca daha fazla görülmeye devam eder (1). Çocukluk çağındaki kızların %8'i, erkeklerin ise %2'sinde ÜSE görülür. Bunun nedeni kızlarda üretranın daha kısa oluşu ve fekal bulaşma ile asendan enfeksiyonun kolaylıkla oluşmasıdır. Erkek /kız oranı ilk 1 yaşta 2.8-5.4/1; 1 yaşından sonra 1/10 olarak tespit edilmiştir, 2-14 yaş arasında semptomatik ÜSE sıklığı erkek çocuklar için 1.6/1000/yıl, kız çocuklar için 3.8/1000/yıl olarak hesaplanmaktadır (22).

3.Sınıflama

ÜSE'ler genellikle üropatojenin üriner sistemde kolonize olduğu yere göre sınıflandırılır. Piyelonefrit (üst üriner sistem), böbrek parankiminin; sistit (alt üriner sistem), mesanenin; üretrit, üretranın enfeksiyonlarını tanımlar. Ayrıca ÜSE'ler enfeksiyonun

şiddetine (komplike ve komplike olmayan ÜSE), süresine (persistan veya reenfeksiyon) veya bakteriüriye semptomların eşlik edip etmemesine göre (semptomatik ve asemptomatik bakteriüri) birçok şekilde sınıflandırılabilir (23,24). Komplike ÜSE son dönem böbrek yetmezliği, renal skar, ürosepsis gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilen enfeksiyonları tanımlar. Son yıllarda çocukluk dönemi ÜSE'leri için ilk enfeksiyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar şeklinde fonksiyonel sınıflama önerilmektedir (24).

İlk ÜSE, uygun yöntemle alınmış idrar kültürü ile kanıtlanmış üriner sistem enfeksiyonudur. ÜSE, renal hasar potansiyeli yüksek, komplike olmaya yatkınlık yaratacak anatomik anomalilerin ilk belirtisi olabilir. Bu nedenle ilk ÜSE saptandığında anatomik değerlendirme önerilir (24). Tekrarlayan ÜSE; ilk tedavi ile düzelmeyen bakteriüri, bakteriyel persistans ve başka patojenle reenfeksiyon olarak 3 başlık altında incelenebilir (23). Düzelmeyen bakteriüri; verilen tedavi ile üriner sistemde bakteriyel çoğalmanın sonlandırılmamasıdır. İdrar kültürü negatifleşmemiştir. En sık neden yetersiz antibiyotik tedavisidir (tedavi edici dozun altında ilaç alımı, malabsorbsiyon, üropatojenin verilen antibiyotiğe dirençli olması, ilaç metabolizmasındaki bozukluklar veya antibiyotik kullanımı ile ilgili uyum bozukluğu).

Bakteriyel persistans ve reenfeksiyon antibiyotik tedavisi kesilip, idrar steril olduktan sonra gelişir. Bakteriyel persistans; tedavi sonrası kültür negatif olduğu halde tekrarlayan ÜSE'de aynı üropatojenin izole edilmesidir. Antibiyotik tedavisi ile bakteri eradike edilememiştir. Antibiyotik tedavisinden sonra aynı patojenle ÜSE gelişen vakaların çoğunda cerrahi olarak düzeltilebilecek bir neden mevcuttur (Tablo 1) (23).

Tablo 1: Cerrahi olarak düzeltilebilir bakteriyel persistans nedenleri

Enfekte üriner sistem taşları
Enfekte nonfonksiyone renal segment
Nefrektomi sonrası enfekte üreteral güdük
Vezikointestinal veya üretrorektal fistül
Vezikovajinal fistül
Enfekte nekrotik rezidüler
Unilateral medüller sünger böbrek
Enfekte urakal kist
Enfekte üretral divertikül veya periüretral gland

Reenfeksiyon; tedavi sonrası kültürün negatifleşmesine rağmen bakteriyel persistansın tersine farklı üropatojenle ÜSE'nin tekrarlamasıdır. Etken genellikle periüretal kolonizasyon sonrasında fekal-perineal-üretal yolla, nadiren üriner sistem ve gastrointestinal sistem arasındaki fistüller nedeniyle üriner sisteme ulaşan patojenlerdir. E.coli'nin birçok farklı serotipi olması nedeniyle serotip bakılması veya antibiyogramın dikkatli bir şekilde incelenmesi reenfeksiyon mu yoksa dirençli bir E.coli enfeksiyonu mu olduğuna karar vermek açısından önemlidir (23,24).

Komplike olmayan ÜSE; immün sistemi normal, böbrek fonksiyonlarında bozukluğu olmayan, morfolojik ve fonksiyonel olarak alt ve üst üriner sistemi normal olan bir kişideki üriner enfeksiyonu tanımlar. Dar spektrumlu bir oral antibiyotikle kısa sürede eradike edilebilecek bir patojenin yol açtığı enfeksiyon genellikle izole veya rekürren bakteriyel sistit kliniği ile karşımıza çıkar. Hasta ayaktan izlenebilir ve anatomik değerlendirme elektif şartlarda yapılabilir (25).

Komplike ÜSE; tüm yenidoğanlarda, klinik piyelonefrit kanıtı olan hastaların çoğunda, üriner sistemde bilinen mekanik veya fonksiyonel obstrüksiyonu olan çocuklarda düşünülmelidir. Komplike ÜSE'de yatış ve parenteral antibiyotik tedavisi gereklidir. Anatomik değerlendirme acildir ve obstrüksiyon varlığında enfekte sistemin drenajı zorunludur (25).

4.Üropatojenler

ÜSE, üriner sistemde kolonize olan bakteri, fungus, parazit, virus gibi herhangi bir patojenden kaynaklanabilir (24,26). Patojen yaşa ve eşlik eden diğer hastalığa göre değişir (Tablo 2).

Tablo 2: Çocuklarda ÜSE'ye neden olan patojenler

Gram-negatif basiller:	Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella türleri, Enterobacter cloacae, Morganella morganii, Citrobacter türleri, Proteus mirabilis, Providencia stuartii, Serratia türleri
Gram-negatif koklar:	Neisseria gonorrhea
Gram-pozitif koklar:	Enterococcus türleri, Grup B Streptokoklar, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Grup D Streptokoklar, Streptococcus faecalis
Diğer patojenler:	Candida türleri, Chlamydia trachomatis, Adenovirüs

Tüm yaş gruplarında olduğu gibi çocukluk çağında da üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olan mikroorganizmalar arasında gram negatif basiller ilk sırayı alır ve bunlar arasında en sık karşılaşılan etken E.coli'dir. E.coli, ilk ÜSE'de %90, tekrarlayan ÜSE'de ise %75-90 oranında karşılaşılan patojendir, bunlarında %17.9'u ESBL(+) E.coli'dir ve bu oran giderek artmaktadır (2). Ancak tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında, altta yatan bir üriner sistem patolojisinin varlığında ya da nozokomiyal yolla kazanılan üriner sistem enfeksiyonlarında E.coli dışındaki diğer gram negatif ve pozitif mikroorganizmalar da önem kazanmaktadır (3,4) (Tablo 3). Çocuklarda yapılan idrar kültürlerinde %50.1'inde E.coli, %9.7'sinde Klebsiella, %7.2'sinde Proteus spp, %2.2'sinde Pseudomonas auroginosa, %2.2'sinde Enterobacter spp tespit edilmiştir (27).

Tablo 3: Hastane dışı ve hastane kaynaklı ÜSE etkenleri

Hastane dışı	E.coli Saphrophyticus Klebsilla Proteus
Hastane kaynaklı	E.coli Klebsiella S.epidermidis Enterobakter Candida P.auroginosa Enterokok

5.Patogenez ve Patoloji

Üriner sistem enfeksiyonlarının çoğu asendan enfeksiyonlardır (26). Periüretal bakterilerin fekal-perineal-üretal yolu izleyerek retrograd asendan yolla üriner sisteme girdiği bakteriyel klonal çalışmalarla kanıtlanmıştır (28). Fekal flora kaynaklı bakteri, perinede kolonize olur, üretra aracılığıyla mesaneye ulaşır ve sistite neden olur. Eğer bakteri mesaneden böbreğe de ulaşırsa piyelonefrit gelişir (26). Diğer bir yol ise sistemik enfeksiyonun kan yoluyla üriner sisteme yayılmasıdır ve daha nadir görülür. İmmün sistem matürasyonu tamamlanmamış olduğundan bebeklerde, yaygın sistemik enfeksiyonlarda veya tüberküloz hastalığında daha sık görülür. Renal, perirenal veya epididimal abse oluşabilir (23,26). Bağırsak ve vajen kaynaklı fistüller de ise ÜSE gelişmesine neden olan diğer unsurlardır (24).

6.Risk Faktörleri

ÜSE sağlıklı bir insanda yaşamın herhangi bir döneminde görülebilirse de altta yatan bir risk faktörü varlığında görülme olasılığı artar. Risk faktörleri Tablo 4'te gösterilmiştir (26).

Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemlerinde immün sistemin immatür olması nedeniyle ÜSE ve ÜSE komplikasyonlarının gelişme riski artmıştır. Anne sütü alan bebeklerin anne sütündeki Ig A, antiadeziv oligosakkaridler ve laktoferrin sayesinde ÜSE'den korunduğunu

gösteren yayınlar mevcuttur (29). Bu nedenle anne sütü almayan bebeklerde ÜSE gelişme riski artabilir.

ÜSE hayatın ilk bir yılında erkeklerde, daha sonraki dönemlerde ise kızlarda daha sık görülür. Üretra uzunluğu, hormonlar, sünnet derisi gibi birçok faktör bu durumdan sorumlu tutulmasına rağmen bu farklılığa neden olan tüm faktörler net olarak açıklanamamıştır (30).

Çoğu ÜSE’de etkenin fekal-perineal-üretral yolu kullanarak enfeksiyona neden olması sebebiyle ÜSE gelişiminde fekal kolonizasyon önemli bir risk faktörüdür. Fekal flora mikrobiyal ekoloji, doğal immünite, kullanılan antibiyotikler, ilaçlar ve yiyeceklerden etkilenir. Bakteriyel klonal çalışmalarla toplum salgınlarında fekal ve üriner bakterinin ilişkili olduğu ve aynı ortamı paylaşan aile bireylerinin fekal floralarının benzer olduğu gösterilmiştir (23,30,31).

Tablo 4: ÜSE’de risk faktörleri

Yenidoğan/süt çocukluğu dönemi
Kız cinsiyet
Sünnet derisi
Fekal-perineal kolonizasyon
İmmün yetmezlik
Vezikoüreteral reflü *
Tuvalet eğitiminin yetersizliği
İşeme disfonksiyonu
Obstrüktif üropati
Üretral enstrümantasyon
Kızlarda arkadan öne doğru temizlik
Köpük banyosu
Sıkı iç çamaşırı
Paraziter enfestasyonlar
Konstipasyon
P fimbriyalı bakteriler
Anatomik anomaliler (labial adezyon)
Nörojenik mesane
Gebelik
Seksüel aktivite
(*Piyelonefrit riskini artırır)

7.ÜSE'nin Klinik Önemi

Üriner sistem enfeksiyonları genelde iyi seyretmekle birlikte bazen piyelonefrit, renal skar, hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığına kadar gidebilen ciddi morbiditeye neden olabilir (1). Uzun dönemde yapılan çalışmalarda, çocukluk döneminde geçirilen ÜSE'den sonra gelişen renal skar ile, izleminde gelişen hipertansiyon arasında yakın ilişki olduğu ve erişkin dönemde hipertansiyon insidansının %7-17 arasında değiştiği gösterilmiştir (32). Patogenezi net olmamakla birlikte atrial natriüretik peptid ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi sorumlu tutulmaktadır (24).

Çocuklarda ÜSE'ye sekonder son dönem böbrek yetmezliği insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde böbrek yetmezliği yapan nedenler içinde üriner sistem enfeksiyonları ve reflü nefropatisi ilk sırayı almaktadır (1).

Sonuç olarak ÜSE çocukluk çağında en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Zamanında ve uygun tedavi verilmezse akut morbidite ve kalıcı böbrek hasarına neden olur. Çocuklarda asemptomatik bakteriüriden hayatı tehdit eden böbrek enfeksiyonlarına kadar değişen klinik prezentasyonu vardır. Hastayı değerlendiren doktora düşen ana görev; erken tanı, uygun ve yeterli süreyle tedavi, altta yatan anatomik anormalliklerin ortaya çıkarılması ve uzun dönemde böbrek fonksiyonlarının korunmasıdır. Tedavide, idrar kültür antibiyogramı göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle ateşli ÜSE sonrası renal skar geliştiği saptanan hastalar uzun dönem hipertansiyon ve böbrek yetmezliği açısından takip edilmelidir (33).

8.Direnç Gelişimi ve Mekanizmaları

Çocukluk döneminde ÜSE'ye neden olan mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç paterninin değişikliği ve artışı büyüyen bir problemdir. Direnç gelişmesinde sık tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarının varlığı, daha önce hastaneye yatış öyküsünün bulunması, son aylar içinde çocukların antibiyotik tedavisi almış olmalarının etkisi, ilaçların uygun olmayan doz ve sürelerde kullanılması, etki spektrumlarına dikkat edilmemesinin yanı sıra profilaktik olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesi etkili olmaktadır.

Pediyatrik yaş grubunda ampirik tedavide oral preperatlar tercih edilmekte ve özellikle beta laktam-beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu içeren antibiyotikler kullanılmaktadır. Gram negatif bakterilerden özellikle E.coli'nin, genel olarak bakıldığında da tüm bakterilerin üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik olarak sık tercih edilen oral antibiyotikler olan ampisilin, ampisilin-sulbaktam ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı direnç oranlarının

yüksek olduğu görülmüştür. Bu yüksek oranlar, tedavide adı geçen antibiyotiklerin artık bir seçenek olmaktan çıktığını göstermektedir (34).

Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımıyla birlikte antibiyotik direnç gelişimi artmakta ve bu direnç, bakteri türleri arasında genler aracılığı ile aktarılmaktadır. Bu nedenle antibiyotik seçimi çok önemlidir.

Antibiyotiklere karşı gelişen direncin artması ve yayılması bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de büyük bir sorundur. Üriner sistem infeksiyonları, uygun olmayan ve yaygın antibiyotik kullanımı sonucu artan direnç nedeniyle dünya genelinde tedavisi giderek güçleşen ve maliyeti artan infeksiyonlar haline gelmiştir. Bu infeksiyonlarda birinci sırada izole edilen üropatojen E.coli'nin en önemli direnç mekanizması olan ESBL üretimi yalnızca hastane kaynaklı değil toplum kökenli suşlarda da artmaktadır. Mikroorganizmalar sıklıkla pek çok antimikrobiyal ajana direnç geliştirebilirler (35). β -laktamaz yapımı gram negatif bakterilerin beta laktam antibiyotiklere direncinde rol oynayan en önemli mekanizmadır. Bu mekanizma ile beta laktam inhibitörü içeren tüm penisilinlere ve sefalosporinlere dirençli hale gelebilirler (8).

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU ve GENİŞLETİLMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZLAR

1. Beta-Laktamazların Genel Özellikleri ve Sınıflandırılması

Beta laktam antibiyotiklere ve beta laktamaz inhibitörlerine karşı bakteriyel direnç giderek artan bir sorundur. Bakterilerin antibiyotiklere karşı oluşturduğu dirençte en sık kullandıkları mekanizmalardan birisi, sentezledikleri enzimlerle ilacın etkisiz hale getirilmesidir. Özellikle gram negatif patojenler arasında yapısal ve kazanılmış, yeni β -laktamaz enzimlerinin ortaya çıkması direnç gelişimindeki önemli bir konudur. Bugüne kadar 340'tan fazla β -laktamaz enzimi tespit edilmiştir. β -laktamazlar bakterilerin kromozomal veya plazmid kaynaklı genleri tarafından sentezlenirler (36). Bu enzimler beta laktam halkasının siklik amid bağına hidrolize ederek halkayı parçalayıp açarak beta laktam antibiyotikleri etkisiz hale getirirler. Çok sayıda türü bulunan β -laktamazların sınıflaması enzimlerin moleküler veya fonksiyonel özelliklerine göre yapılmaktadır. En basit sınıflandırma Ambler tarafından protein dizisine ve ayırt edici amino asit yapısına göre olan A, B, C ve D olarak yapılan moleküler sınıflamadır. A, C ve D sınıf enzimler hidrolitik aktiviteleri için serini kullanırlar. B sınıfı β -laktamazlar ise hidrolitik aktivite için çinko iyonunu kullanan metallo-enzimlerdir. İkinci sınıflama ise Bush-Medeiros-Jacoby tarafından enzimlerin substrat profilleri ve β -laktamaz inhibitörlerine duyarlılık özelliklerine göre yapılan ve günümüzde geçerli olan fonksiyonel (grup) sınıflamadır. Buna göre β -laktamazlar dört grupta sınıflandırılmışlardır ve alt grupları bulunmaktadır (Tablo 5) (37).

Grup 1: Moleküler C sınıfa ait kromozal olarak kodlanan sefalosporinazlardır. AmpC tip β -laktamazlar olarak da isimlendirilen, Enterobacteriaceae üyelerinin büyük bir çoğunluğunda bulunan enzimlerdir. Bu enzimlerin klavulanik asit veya sulbaktam tarafından inhibisyonları düşüktür (37).

Grup 2: Serin beta-laktamazlardır. Moleküler olarak A ve D sınıftadırlar. Beta laktamaz inhibitörleri ile inhibe olurlar. Beta-laktamazların büyük grubunu temsil ederler. Bu enzimlerdeki substrat profillerindeki farklılık nedeniyle alt grupları vardır (37).

Grup 3: Metallo beta-laktamazlardır. Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ile inhibe olurlar. Tüm klasik beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler (37).

Grup 4: Klavulanik asitle inhibe olmayan penisilinazlardır. Bu grup enzimlerin moleküler sınıfı belirlenmemiştir (37)

Tablo 5: Beta-laktamaz sınıfları

Fonksiyonel Grup	Moleküler sınıf	Tercih Edilen Substrat	KA* / TZB* ile inhibisyon	EDTA* ile inhibisyon	Temsil Eden Enzimler
1	C	Sefalosporinler	Hayır	Hayır	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	Sefalosporinler	Hayır	Hayır	GC1, CMY-37
2a	A	Penisilinler	Evet	Hayır	PC1 (Gram-pozitif bakterilerin penisilinazları)
2b	A	Penisilinler, dar spektrumlu sefalosporinler	Evet	Hayır	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	Evet	Hayır	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Penisilinler	Hayır	Hayır	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler, Monobaktamlar	Hayır	Hayır	TEM-50
2c	A	Karbenisilin	Evet	Hayır	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Karbenisilin, sefepim	Evet	Hayır	RTG-4
2d	D	Kloksasilin	Değişken	Hayır	OXA-1, OXA-10
2de	D	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	Değişken	Hayır	OXA-11, OXA-15
2df	D	Karbapenemler	Değişken	Hayır	OXA-23, OXA-48
2e	A	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	Evet	Hayır	CepA
2f	A	Karbapenemler	Değişken	Hayır	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B (B1)	Karbapenemler	Hayır	Evet	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
	B (B3)				L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	B (B2)	Karbapenemler	Hayır	Evet	CphA, Sfh-1
Yok	Bilinmeyen				

KA*: klavulanik asit; **TZB*:** tazobaktam; **EDTA*:** Etilendiamintetraasetik asit

2.Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamazlar ve Enzim Tipleri

ESBL'ler aktif bölgelerinde serin bulunan, oksiiimino-sefalosporinleri benzil-penisiline eşit veya %10'dan daha fazla oranda hidrolize edebilen ve sefamisin ve karbapenem hariç beta laktam antibiyotikleri parçalayan ve β -laktamaz inhibitörleri (klavulanat, sulbaktam ve tazobaktam) tarafından inhibe olan enzimlerdir. Genellikle plazmidlerce kodlanırlar. ESBL'lerin çoğu Ambler'in moleküler sınıflamasında A, Bush ve ark.ları tarafından yapılan fonksiyonel sınıflamada ise grup 2be'de yer almaktadır (37). ESBL'ler özellikle gram negatif organizmalarda başlıca *E.coli*, *K.pneumonia* ve *K.oxytoca*'da bulunan, yapısal olarak penisilinazlara benzeyen TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 olarak bildirilmiştir. ESBL üreten suşlar 1980 yılların başlarında tespit edilmiş ve dünya çapında çeşitli yerlerde görülmüştür. İlk kez Almanya daha sonra Fransa'da bildirilmiş, sonraları Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere, Tunus ve Şili'de görülmeye başlanmıştır. 1990'lardan sonra TEM ve SHV türevi ESBL bildirimlerinin arttığı ve İngiltere dahil olmak üzere dünyanın birçok yerinde hastanelerde özellikle de yoğun bakım ünitelerinde salgınlar gözlendiği bildirilmiştir (38). TEM ve SHV tip enzimler daha fazla sıklıkta *K. pneumoniae* suşlarında saptanmıştır. TEM ve SHV tip ESBL genellikle sefamisin ve karbapenem karşısında aktif değildir ve genellikle β -laktamaz inhibitörleriyle inhibe olmaktadır (39,40). Gram negatif bakterilerde ilk plazmid aracılı β -laktamaz olan TEM-1 enzimi ilk kez 1965 yılında Yunanistan'da Temoniera adlı bir hastanın kan kültüründen izole edilen *E.coli* suşunda saptanmıştır ve TEM adını almıştır (39). Ampisiline dirençli *E.coli*'lerin çoğunda dirençten TEM-1 enzimi sorumludurlar. TEM-1'in Enterobacteriaceae üyeleri aracılığıyla dünya çapında yayılım gösterdiği bildirilmiştir. TEM-1'in kimyasal benzeri olan olan TEM-2, 1969'da *Pseudomonas aeruginosa*'da belirlenmiş (36) ve 1974'te TEM-1 enzimi plazmidler aracılığıyla gram negatif bakteriler ve *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae* ile yayılım göstermiştir (36). TEM-1 ile eş zamanlı bir diğer plazmid aracılı β -laktamaz olan ve adını sülfidril 'variable'dan alan, *K. pneumoniae* ve *E.coli* de sık bulunan bir diğer plazmid kaynaklı β -laktamaz, sülfidril türevi olan SHV-1'dir. SHV-1 beta-laktamazın *K.pneumoniae* izolatlarının çoğunda kromozomal olarak kodlandığı, *E.coli*'de genellikle plazmid aracılı olarak bulunduğu bildirilmiştir (36). TEM-1 ve SHV-1 oksiiimino sefalosporinlere (sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim)'de direnç gelişmesine neden olurlar (41). Genişletilmiş spektrumlu β -laktam antibiyotikleri hidrolize eden ilk plazmid aracılı β -laktamaz ve SHV-1 beta-laktamazın mutasyona uğramış ilk formu olan SHV-2, 1983'te Almanya'da *Klebsiella ozaenae* (39) suşundan izole edilmiştir. TEM ve SHV türevli ESBL'ler TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimlerinin amino asid kısımlarından

köken alan mutant enzimlerdir (36). Moleküler sınıf D ve fonksiyonel grup-2d'de yer alan OXA grubu enzimler çoğunlukla *P. aeruginosa*'da ve gram negatif bakterilerde belirlenmiştir. Bu enzimler klavulanik asit ile inhibe olmaktadır. PER tipi beta-laktamazlar, TEM ve SHV beta-laktamazlardan köken almışlardır. PER-1 beta-laktamaz penisilin ve sefalosporinleri hidrolize eder ve klavulanik asit ile inhibe olmaktadır. PER-1, ilk *P.aeruginosa*'da tanımlanmıştır (39).

Günümüzde plazmid kaynaklı ESBL'lere yeni bir aile eklenmiştir. CTX-M beta-laktamaz enzimi 1989 yılında Almanya'da, *E. coli* izolatında bildirilmiş, *Salmonella* spp. başta olmak üzere birçok Enterobacteriaceae üyesinde saptanmıştır. CTX-M tipi enzimlerin *Kluyvera* spp. ile ilişkili olduğu görülmüştür. CTX-M enzimleri amino asit dizisi benzerlikleri ile alt sınıflara ayrılabilir. Filogenetik olarak, CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 ve CTX-M-25 olarak beş ana grupta toplanmıştır (39).

Sonuç olarak, ESBL kodlayan genlerin varlığı çoklu ilaç direncinde artış açısından risk faktörüdür. Bu nedenle ESBL(+) bakteriler ile gelişen enfeksiyon hastalıklarında antibiyotik seçenekleri sınırlıdır. Ne yazık ki günümüzde başta *E.coli* olmak üzere ESBL üreten mikroorganizmalar ile gelişen toplumdan kazanılmış üriner enfeksiyonlarda artış görülmektedir (42).

3.Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamazların Epidemiyolojisi

ESBL'lerin yayılımı bakterilerin birbirleri arasında gen transferiyle olmuştur. Önceleri ESBL'lerde en önemli grup SHV ve TEM türevi ESBL'ler iken ve sonraları CTX-M türevi enzimler önem kazanmıştır. ESBL üretimi yapan bakteriler başlarda hastanelerde gözlenmişse de sonraları bakım evlerinde, hatta toplumda sağlıklı insan ve hayvanlarda ve yanı sıra gıda ürünlerinde belirlenmiştir. En sık ESBL üreten türler *E.coli* ve *K.pneumoniae* olmakla birlikte diğer Enterobacteriaceae üyelerinde de ESBL üretimi bildirilmiştir. ESBL üreten Enterobacteriaceae üyeleri içinde CTX-M-15 enzim üreten ve toplumda ÜSE'ye neden olan siprofloksasin dirençli O25: H4 ST131 *E. coli* klonunun CTX-M enziminin yayılımını sağladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda antibiyotik kullanımı, yaş, stres, beslenme, çevre gibi birçok faktörün fekal florada dirençli bakterilerin oluşumuna katkı sağlayacağı belirtilmiştir (43,44).

ESBL üreten bakterilerin prevalansı farklılık göstermektedir. 2004-2006 yılları arasında hastane ilişkili enfeksiyonlarla ilgili geniş çaplı bir çalışmada toplanan verilere göre ESBL üretimi *K.pneumoniae* izolatları için Asya/Pasifik ülkelerinde %22.4, Kuzey

Amerika’da %7.5 ve Avrupa’da %13.3, ve Latin Amerika’da %44 olarak bildirilmiştir. Ülkelere göre en yüksek ESBL oranları Hindistan (%72) ve Meksika (%71.4) da bildirilirken, Latin Amerika ülkelerinde %37.8 - %55.3, Yunanistan’da %43.1 ve Polonya’da %37.5 olarak gözlenmektedir. Avusturya, Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Finlandiya, İrlanda, İsviçre ve Hollanda’da düşük oranlar mevcuttur. E.coli izolatları için, Asya/Pasifik ülkelerinde %12, Latin Amerika ülkelerinde %13.5, Kuzey Amerika’da %2.2 ve Avrupa’da %7.6 oranlarında ESBL üretiminin mevcut olduğu gözlenmektedir (45). Ülkemizde çeşitli bölgelere göre ESBL bildirimleri farklılık göstermektedir. Güdücüoğlu ve ark.ları (46) 2005-2006 yılları arasında Van’da K.pneumoniae ve E.coli izolatları için sırasıyla %49 ve %29, Karaoğlu ve ark.ları (47) 2008 yılında Gaziantep’te E. coli, K.pneumoniae ve Proteus spp. izolatları için sırasıyla %62, %30 ve %8, Bayraktar ve ark.ları 2009 yılında İstanbul’da E.coli, K.pneumoniae, Enterobacter spp, Citrobacter freundii, K. oxytoca, Proteus mirabilis izolatları için sırasıyla %70.5, %26, %2.5, %0.5, %0.5, %0.5 ESBL oranları bildirmişlerdir. Ülkemizde 2007’de çok merkezli bir çalışmada (Hitit-2) E.coli izolatlarının %42’si ve K.pneumoniae izolatlarının %41.4’i ESBL üreticisi olarak tanımlanmıştır (48).

4.Klinik Önem ve Risk Faktörleri

ESBL üreten E.coli kaynaklı enfeksiyonlar tüm dünyada hastanelerde yaygın hale gelmiştir. ESBL ile ilişkili toplum kaynaklı enfeksiyonlar Avrupa ve ABD’de önemli bir klinik sorun olarak ortaya çıkmış ve ek olarak bunların büyük kısmı sağlık hizmetleri ile ilişkili bir enfeksiyon risk faktörü bulunmayan hastalarda saptanmıştır (49). Toplum kökenli ESBL pozitif enfeksiyonlar arasında özellikle ÜSE önemli bir yer tutar (50).

ESBL üreten bakterilerle kolonizasyon ve enfeksiyona neden olan risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla birçok vaka kontrol çalışması yapılmıştır. ESBL pozitif etkenler toplum kaynaklı enfeksiyonlarda sıklıkla ÜSE’ye ve daha az oranlarda bakteriyemi ve gastroenterite neden olurken, nozokomiyal enfeksiyonlarda solunum yolu ve yara yeri enfeksiyonlarına ve ek olarak; ÜSE, sepsis, intraabdominal enfeksiyonlara neden olurlar. ESBL pozitif etkenlerle gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar için belirlenmiş risk faktörleri; uzun süre hastanede veya yoğun bakım ünitesinde yatma, altta yatan hastalık varlığı, invaziv medikal cihazların (üriner kateter, endotrakeal tüp, santral venöz veya arteriyel kateter) kalış süresinin uzaması, nazogastrik tüp, gastrostomi veya jejunostomi tüpü kullanımı, total parenteral nütrisyon, bakımevinde kalma, hemodiyaliz, dekübit ülseri, malnütrisyon, uzun süreli antibiyotik kullanımı (kinolon, 3. kuşak sefalosporin), diyabet, tekrarlayan ÜSE ve yakın

zamanda cerrahi işlem yapılmasıdır (51,52). ESBL pozitif bakterilerle gelişen toplum kaynaklı enfeksiyonlarda ise diyabet, tekrarlayan ÜSE, altta yatan renal patoloji, kortikosteroid kullanımı, nazogastrik tüp uygulanması, perkütan gastrostomi veya jejunostomi varlığı, son 3 ay içinde hastanede yatış, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı (özellikle kinolon ve sefalosporin), kız cinsiyet ve bakımevinde kalma önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir (50,53,54). Gastrointestinal sistemin ESBL üreten enterobakteriler için potansiyel bir kaynak olduğu kabul edilir. Bu bakterilerin toplumda sağlıklı insanlarda gaitada taşıyıcılık yüzdeleri önemli oranda yüksek bulunmuştur. ESBL üreten patojenin hayvansal kaynaklardan insana besin zinciri yoluyla veya hastadan hastaya taşınması toplumda ESBL pozitif bakterilerin yayılmasına katkıda bulunabileceği de belirtilmektedir. Çocuklarda ESBL pozitif patojenlerle enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörlerini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Nozokomiyal enfeksiyonlarda son 1 ay içinde geniş spektrumlu sefalosporin kullanımı, kız cinsiyet, Klebsiella türleri ile enfeksiyon, son 1 ay içinde steroid kullanımı, mekanik ventilasyon, santral venöz kateter yerleştirilmesi, yakın zamanda cerrahi işlem yapılması, hastanede yatış ve yoğun bakım ünitesinde izlem risk faktörleri olarak ifade edilmektedir (55,56). Toplum kaynaklı enfeksiyonlarda (özellikle ÜSE'de) ise altta yatan hastalık, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı, son 1-3 ay içinde hastanede yatış hikayesi, ÜSE profilaksisi, Klebsiella türleri ile enfeksiyon, 1 yaşından küçük olma, uzun süreli profilaksi, profilakside sefalosporin kullanımı ve temiz aralıklı kateterizasyon uygulanması risk faktörü olarak bulunmuştur (43,58,59).

DİYET LİFİ

1.Tanımı

Diyet lifi, insan ince bağırsağında sindirime ve emilime dirençli olan, buna karşılık kalın bağırsakta tamamen veya kısmen fermente olan, yenilebilir bitki kısımlarının temel unsurlarıdır (60). Bitki hücre duvarında bulunan lignin; kutin, mum, suberin gibi lignin türevleri; selüloz, hemi-selüloz, pektin gibi yapı polisakkaritleri, inülin ve oligofruktoz gibi oligosakkaritler, diyet lifi olarak tanımlanmaktadır (61). Bunun yanında, yapı bileşikleri olmayan gum arabik ve guar gum gibi gum maddeleri ve karragenan, agar, aljinat gibi deniz yosunu polisakkaritlerinin de diyet lifi olduğu bildirilmektedir. Diyet lifi, nişasta olmayan polisakkarit olarak da ifade edilmektedir (60). Sindirim enzimlerinden etkilenmediği için diğer besin öğeleri gibi sindirilemeyen ve bitkilerde bulunan çeşitli karmaşık maddeler lif olarak adlandırılmaktadır. Lifler, sebze ve meyvelerin kabuk, zar, sap, çekirdek gibi sindirilmeyen nispeten daha katı kısımlarını ifade eder .

2.Diyet Lifi Bileşenlerinin Sınıflandırılması

Diyet lifi, suda çözünen ve suda çözünmeyen olmak üzere iki grup altında incelenmektedir. Suda çözünmeyen lifler; lignin, selüloz ve suda çözünmeyen pentozanları içerirken, suda çözünen lifler; suda çözünen pentozanları, pektinleri ve zamksı maddeleri içermektedir (62).

Diyet lifi içeren gıdalarda çözüner ve çözünmez lifler değişik oranlarda bulunmaktadır. Çözüner lif grubundan pektin, elma, ayva vb. Besinlerde; gamlar, reçinede, β -glukan; yulaf vb besinlerde; musilajlar, bitkilerde; dirençli nişasta, kuru baklagillerde bulunmaktadır. Çözünmez diyet lif grubundan selüloz; kepekte, hemiselüloz; tahıllarda ve lignin ise buğdayda bol miktarda yer almaktadır. Buğday ve birçok tahıl ürünü ile sebzelerde fazla miktarda bulunan selüloz, lignin ve hemiselüloz suda çözünmeyen özellikteki diyet lifi bileşenlerini; arpa, buğday, yulaf, baklagiller ve meyvelerde yoğun olarak bulunan pektin ve gum maddeleri ise başlıca suda çözünen diyet lifi bileşiklerini oluşturmaktadır. Gıdalardaki diyet lifinin yaklaşık %75'lik kısmı çözünmeyen özelliktedir (60). Diyet lifi çeşitleri ve kaynakları tablo 6'da verilmiştir (61).

Tablo 6: Diyet lif çeşitleri ve kaynakları

Diyet Lifi	Özellikleri	Kaynak
Çözünür Lifler		
Pektin	Galakturonik asit, ramnoz, arabinoz, galaktoz içeriği yüksek, orta laminede ve birincil duvarda bulunmaktadır	Tam tahıllar, elma, baklagiller, lahana, kök sebzeler
Gam	Genelde heksoz ve pentoz monomerlerinden oluşmaktadır	Yulaf ezmesi, kuru fasulye, baklagiller
Musilajlar	Bitkilerde sentezlenen glikoprotein içerebilen bileşenlerdir	Gıda katkıları
Çözünmez lifler		
Selüloz	Glikoz monomerlerinden oluşan, hücre duvarlarının ana bileşenidir	Tam tahıllar, kepek, bezelye, kök sebzeler, cruciferous familyası fasulye, elma
Hemiselüloz	Birincil ve ikincil hücre duvarları	Kepek, tam tahıllar
Lignin	Aromatik alkoller ve diğer hücre duvarı bileşenlerinden oluşmaktadır	Sebzeler, un

3.Bağırsak Fonksiyonları ile İlişkisi

Gıdalar genellikle sindirim enzimleri yardımı ile parçalanırken, diyet lifi sindirim enzimlerinden etkilenmeyerek sadece bağırsak içerisinde bulunan yararlı bakteriler tarafından parçalanmaktadır. Bu olaya kolonda fermentasyon denilmektedir. Kolonda fermentasyona uğrama yüzdesine göre diyet lifinin bağırsak sağlığını daha iyi koruduğu bildirilmektedir. Toplam diyet lifinin yaklaşık yarısı bağırsakta fermentasyona uğramaktadır (60).

Diyet liflerini glukoz ünitelerine parçalayan sindirim enzimleri insanlarda bulunmadığından diyet lifi bileşenleri tamamen sindirilememekte ve dolayısı ile de emilememektedir. Ancak, bağırsakta fermentasyona uğradıktan sonra bir miktar enerji vermektedir. Fermentasyon oranı metabolizma, bitki çeşidi, olgunluğu, günlük diyet miktarı

ve bileşimine bağlı olarak değişmektedir. Diyet liflerinin, insan metabolizmasındaki bakteri türlerini etkilediği, bağırsak florası ve metabolizmasını sinerjik ve antogonist etkileri ile kontrol ettikleri belirtilmektedir (60).

Diyet lifleri, kalın bağırsak ile ilişkili bazı hastalıkların nedeni olarak bilinen organik bileşikler bağlama veya seyreltme yeteneklerinden dolayı kalın bağırsak sağlığı ile ilişkilendirilmiştir. Diyet lifi, fekal hacmin artmasını sağlayarak bağırsak geçiş süresini kısaltmaktadır. Dışkı miktarındaki artış, esas olarak diyet liflerin su bağlama özelliklerinden kaynaklanmakta, bu durum kabızlığın önlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu etkinin daha çok çözünmeyen diyet lifinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü, çözünmeyen diyet lifi, doğrudan posa maddesi olarak dışkı kütlelerinde artışa neden olmaktadır. Buna karşılık, çözünür diyet lifi fermentasyona uğrayarak kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ile gaz oluşturmakta ve bu bileşikler bağırsak içeriğinin pH'sını değiştirerek bağırsakta bulunan bakteri kütlelerinde artışa neden olmaktadır. Ancak, çözünür diyet lifinin, su tutma kapasitesi ve gaz oluşumundaki rolü dikkate alındığında dışkı hacminde artışa neden olabileceği de aktarılmaktadır (60).

İnülin ve oligofruktoz gibi diyet lifi oligosakkaritleri prebiyotiklere örnek olarak verilebilir. Prebiyotikler, bağırsakta bulunan bakteri türlerinin aktivitesini teşvik eden ve dolayısıyla sağlığın devamı için gerekli olan gıda bileşenleri olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, 4 g fruktan tüketiminin probiyotik olarak bilinen bağırsak bifidobakterilerinde önemli bir artışa neden olabileceği aktarılmaktadır. Probiyotikler, benzoik asit ve hidrojen peroksit gibi antimikrobiyel bileşikler oluşturarak yararlı mikrofloraya uygun ortam yaratmakta ve bağırsak bakteri popülasyonunun düzenlenmesini sağlamaktadır (60).

Diyet lifinin fermentasyonu sonucu bağırsak mikroflorası artmakta, bağırsak mukozası ve ortam pH'sı değişime uğramaktadır. Bütirik asit, propiyonik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri ve laktik asit fermentasyon ile meydana gelen bileşikler arasında yer almaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri, ya bağırsak duvarından absorbe edilerek ya da kan dolaşımıyla karaciğere taşınarak metabolize olmakta ve enerji oluşumunda rol oynamaktadır. Bağırsak epitel hücreleri için gerekli olan bütirik asidin ortamda artması ile bu hücrelerin çoğalmasını sağladığı, buna karşılık hastalıklı ve anormal hücrelerin oluşumunu inhibe ettiği, bu nedenle bütirik asidin kolit ve bağırsak kanseri gibi bağırsak hastalıklarına karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Bu etkisini; kolon bakteri florasını değiştirerek, toksik metabolitlerin

oluşumunu azaltarak, dışkı atılımını hızlandırarak ve toksik metabolitlerin bağırsak hücreleriyle temas sürelerini kısaltarak sağladığı ifade edilmektedir (60).

4.Diyet Lifinin İnsan Sağlığı Üzerindeki Yararlı Etkileri

Sağlıklı beslenme açısından, her iki lif grubunda içeren gıda maddelerinin alınması gerekmektedir. Her iki lif türünün bir arada bulunmasının, hastalıklarda tek başına olduklarından daha etkili olduğu belirtilmiştir (60).

Diyet lifinin kolon kanseri, obezite, kardiyovasküler sistem hastalıkları gibi bazı hastalıklar üzerine olumlu etkisi yapılan çalışmalarla ortaya çıktıktan sonra diyet lifi tüketiminin önemi artmıştır. Ayrıca, diyet liflerinin obezite, hemoroid, diyare, bazı bağırsak hastalıkları, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları ve immün sistem hastalıkları üzerine etkileri olduğu belirtilmektedir (60).

Yapılan çalışmalarda yüksek diyet lifi alımının azalmış serum C-reaktif protein (CRP) ile ilişkisi için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Diyet lifinin, hızla sindirilebilen ve emilebilir diyet karbonhidratlarının glisemik yükünü düşürerek inflamasyonu engelleyebileceği öne sürülmüştür. Yüksek lifli diyet, yüksek anti-inflamatuar adiponektin plazma seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (adiponektinlerin antiinflamatuvar ve immünolojik etkileri bulunmaktadır). Ayrıca, fenoller, indoller ve kolonik bakteriyel metabolizma ile üretilen aminler gibi bağırsaklardan emilen maddeler sistemik inflamasyonda rol oynayabilir (16). Bu bakteriyel metabolizmanın son ürünleri normal olarak böbrek tarafından temizlenir, ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda birikirler. Bununla birlikte KBH'da olasılıkla potasyum kısıtlanmasının bir sonucu olarak meyve ve sebze tüketimindeki kısıtlama, diyet lifinin alımını azaltmaktadır (14).

Diyet lif içeriği ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, yüksek lifli diyet ile düşük inflamasyon ilişkisi gözlemlenmiştir. Bu ilişki hem KBH olmayan hem de KBH olan hastalarda bulunmasına rağmen, KBH olan hastalarda anlamlı derecede daha güçlü idi. Öte yandan KBH olan popülasyonda, daha yüksek lif alımının, daha düşük inflamasyon ile güçlü bir ilişkisi olmasının yanında, aynı zamanda düşük mortaliteyle ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışma, KBH olmayan popülasyonda ise daha yüksek lif alımının düşük inflamasyon ile ilişkili olduğunu, ancak düşük mortalite ile ilişkili olmadığını ortaya koymaktadır (16). Alımdaki her 10 g/gün artış, genel mortalite için 0.83 (toplam lif), 0.77

(         lif) ve 0.67 (           lif) arasında bir tehlike oranı ile ilişkilendirilmektedir (14).

Yapılan bir çalışmada, diyet lifi, böbrek fonksiyonu ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda diyet lifi müdahalesi ile BUN'un (kan üre azotu) azaltılması ve dışkıda azot atılımında artı   arasında bir ilişki olduğunu tanımlamıştır (63,64). Evre 3-5 KBH olan, 13 hastada serum kreatinin konsantrasyonu azalmış ve eGFR (hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı), 16.5 g / gün eklenmiş liften 4 hafta sonra artmış olarak saptanmıştır (64). Diyet lifi ve böbrek fonksiyonlarını birbiri ile ilişkilendirmek için çeşitli potansiyel mekanizmalar önerilmiştir. Diyet lifi dışkı bakteri kütlesi ve azot atılımını artırabilir. Dışkı bakterileri için mevcut olan enerji substratını arttıran ve çoğalmasını teşvik eden lif tüketimi, biriken azotlu atıklar için dışkı atma yolu sağlayarak serum   re miktarını azaltabilir. Hem hayvan hem de insan çalışmaları, lif desteğinin dışkıda azot atılımını arttırdığını ve serum azotunu düşürdüğünü göstermiştir (63,64).

Son NHANES III   alı  ması, KBH'lı bireylerde düşük lif alımının yüksek serum CRP düzeyleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Düşük lif alımının böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireylerde mortaliteye daha güçlü bir şekilde etkili olduğu bildirilmektedir. Bu ilişkinin yaşam tarzı faktörlerinden, komorbiditelerden ve kalori ve protein alımından bağımsız olduğu ifade edilmiştir. Ancak genel popülasyondaki pek çok çalışma, yüksek diyet lif alımı ile inflamasyon belirteçlerinin serum seviyelerinin daha düşük olduğunu ve yukarıdaki verinin tersine mortalite riskinde azalma ile de ilişkili olduğunu desteklemektedir (16).

Kadın Sağlığı Girişimi Araştırması'nda menopo   sonrası kadınlarda diyetle yüksek lif alımı, interleukin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-  ) reseptör-2 düzeyinin düşüklüğüyle ilişkili bulunmuştur. Diyetle lif alımı, kesitsel çalışmalarda ve genel popülasyondaki longitudinal analizlerde düşük serum CRP'si ile ilişkili saptanmıştır (16). Bu veriler, gıdalarda bulunan diyet lifi ya da diğer besin maddelerinin yüksek lif içeriğinin sistemik inflamasyonu azaltıp azaltmadığı sorusunu gündeme getirmektedir.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM MİKROBİYOTASI

İnsan vücudunda birçok organ ve dokuda kolonize olmuş toplam 10^{14} mikroorganizma olduğu tahmin edilmektedir. Bir başka deyişle insan vücudundaki mikroorganizma sayısı, toplam insan hücre sayısından 10 kat fazladır ve insan genomundan 150 kat fazla gen (genom içindeki küçük DNA bölümleridir ve protein kodlar) içerir. Bedenimizi paylaştan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların oluşturduğu bu ekolojik topluluğa ‘mikrobiyota’ denmektedir. ‘Mikrobiyom’ ise bu çevrede yaşayan mikroorganizmaların toplam genomu (bir organizmanın kromozomlarında bulunan genetik şifrelerin tamamıdır) olarak tanımlanmaktadır. İnsan, kabaca %10’u insan hücresi, %90’ı bu makroskopik konağa yerleşmiş mikrobiyal hücrelerden oluşan bir süperorganizmadır (65). İnsandaki gen sayısı 35.000, bakteriyel genom sayısı ise 2 milyondan fazladır.

Bu mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu bakteriler oluşturmakla birlikte, virüsler, funguslar ve birçok ökaryotik mikroorganizma insan mikrobiyotasında yerini almaktadır. İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Gastrointestinal sistem yaklaşık 200 m² yüzey alanı ve mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortamı sunmaktadır. Bu nedenle kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70’inden fazlasını barındırmaktadır (66).

İnsanlarda GİS mikrobiyotası çok sayıda ve çeşitlilikte mikroorganizma tarafından oluşturulmuş kompleks ve dinamik bir ekosistemdir. Bu ekosistemde bulunan bakteri sayısı ve çeşitliliği konusunda net bilgilere ulaşmak oldukça zordur. Mevcut kültür yöntemlerinin intestinal sistemdeki tüm bakterileri kültüre edebilmedeki yetersizliği, tüm araştırmacılarca kabul edilen bir gerçektir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda gastrointestinal sistemde 400 kadar bakteri izole edilebilmişse de 1000’den fazla farklı türden oluştuğu tahmin edilmektedir. Bu insanlardaki GİS’de 3,3 milyon benzersiz mikrobik geni oluşturmaktadır (67).

1.Sınıflandırma

Sağlıklı bireylerde GİS bakterileri 6 küme olarak sınıflandırılabilir: Firmicutes (Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus, Butyrivibrio, Anaerostipes, Roseburia, Faecalibacterium vb. gram pozitif cinsleri kapsamakta), Bacteroidetes (Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella vb. gram negatif cinsleri kapsamakta), Proteobacteria

(Enterobacteriaceae gibi gram negatif cinsleri kapsamakta), Actinobacteria (gram pozitif Bifidobacterium cinsini kapsamakta), Fusobacteria ve Verrucomicrobia (Akkermansia vb. cinsleri kapsamakta). Bacteroidetes ve Firmicutes'ler total bağırsak mikrobiyotasının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. Cins düzeyinde, insan bağırsak mikrobiyotasının en önemli bileşenleri Bacteroides, Eubacterium, Clostridium, Ruminococcus, Peptococcus, Peptostreptococcus, Bifidobacterium ve Fusobacterium cinsine ait zorunlu anaeroblar ile Escherichia, Enterobacter, Enterococcus, Klebsiella, Lactobacillus ve Proteus gibi fakültatif anaeroblardır(68,69).

2.İntestinal Mikrobiyotanın Oluşumu ve Gelişimi

İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası doğumdan hemen sonra şekillenmeye başlamaktadır. Doğum esnasında yenidoğan, vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma ile karşılaşarak Gİ mikrobiyotasını oluşturur. Yenidoğanlarda yapılan çalışmalar, doğum şeklinin direkt olarak bebeğin sindirim sistemi mikrobiyotası ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Vajinal doğum ile dünyaya gelen bebeklerde, bebeğin intestinal mikrobiyotasını, anne genitoüriner sistem mikroorganizmaları oluştururken, sezaryen ile doğum gerçekleştiğinde, bebeğin intestinal sisteminin deri mikroorganizmalarına benzer şekilde oluştuğu görülmüştür (70). GİS mikrobiyotasının oluşumunda etkili olan diğer faktörler ise annenin hamileliği sırasında sağlık durumu, doğum süresi, bebeğin beslenme şekli, genetik faktörler, yaş, yaşam tarzı, yaşanılan coğrafi bölge, stres, hijyen derecesi, antibiyotik kullanımı ve geçirilen hastalıklar gibi kişinin yaşamı boyunca değişen endojen ve ekzojen faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Bağırsak mikrobiyotası parmak izi gibi olup, her insanın kendine özgü içeriği ve dağılımı mevcuttur. Örneğin, bebeklikten başlayarak yaşlılığa doğru Firmicutes bakterisi artar, Bacteroidetes ise azalır. Yine antibiyotik kullanımı, türüne ve kullanıldığı yaşa bağlı olarak, geçici ya da kalıcı mikrobiyal disbiyozise (normal bağırsak mikrobiyotasında bozulma) neden olur (71).

Doğumdan sonraki süreçte sindirim sistemi mikroorganizmaları dinamik bir denge içerisinde şekillenmeye devam ederler ve bir yaşından sonra artık intestinal mikrobiyota genç bir insanın GİS mikrobiyotasına benzer hale gelir. Erişkin dönemde intestinal mikrobiyota son şeklini almıştır ve bu dönemde intestinal mikrobiyotanın yaklaşık %95'ini Firmicute ve Bacteroides'ler oluşturur. Yaşlanma ile birlikte sindirim sistemi mikrobiyotasında bir takım değişiklikler meydana gelir. Geriatrik popülasyonlarda yapılan çalışmalar yaşlanma ile mikrobiyotada, hem bakteri sayısında hem de çeşitliliğinde belirgin azalmalar meydana

geldiğini göstermiştir. Diğer yandan yaşlılıkta mikrobiyotadaki değişiklikler; diğer sistemik hastalıklar, diyet alışkanlıkları, kullanılan ilaçlar ve bireyin yaşadığı çevre (bakım evi, hastane, ev vb.) ile sıkı ilişki göstermektedir (72,73)

3.İntestinal Yol Boyunca Mikrobiyota

İntestinal mikrobiyota; vücudumuzda fizyolojik, metabolik ve immun sistem üzerinde oldukça karmaşık ve aktif görevler üstlenmektedir. Bağırsak bakterileri enerji taşıyıcı rolü üstlenerek veya immun modüle edici maddeleri serbest bırakarak gerekli metabolik süreçleri kontrol eder. Bu nedenle intestinal mikrobiyota günümüzde yeni bir '**metabolik organ**' olarak tanımlanmaktadır (74).

Bağırsak mikrobiyotasının sergilediği fonksiyonlar sağlıklı bireyler arasında büyük ölçüde benzerlikler göstermektedir (75,76). Mikrobiyomların konağa çeşitli faydaları vardır. GİS yolundaki mikroorganizmalar, diyet lifleri, KZYA üretimi ve vitamin sentezi gibi kompleks karbonhidratların parçalanması da dahil olmak üzere, konak sindirimi için gereklidir. Sonuç olarak, mikrobiyotaya ait kompozisyon, konak metabolik fonksiyonlarını etkileme kabiliyetine sahiptir (12). Ayrıca bir dizi geniş enzimatik reaksiyonda, konak homeostazında, patojenik bakteriyel kolonizasyonun engellenmesinde, mikrobesein sentezinde, detoksifikasyon, epitel gelişimi ve bağışıklık sisteminde önemli rol oynarlar (77).

Mikrobiyotanın en önemli faaliyetlerinden biri de alınan gıdalardan verimli kalori sağlamasıdır (78). Bağırsak mikrobiyotası konakçı tarafından sindirilemeyen diyetel polisakkaritleri hidrolize ve fermente ederek konakçının enerji alımını arttırmaktadır. Mikrobiyal fermentasyon sonucu konakçı tarafından absorbe edilebilen ve enerji kaynağı olarak kullanılabilen monosakkaritler ve KZYA oluşmaktadır (70). Hidroliz ve fermentasyon sonucu oluşan KZYA'ları (özellikle asetat, bütirat ve propionat, daha az oranda ise süksinat ve format) kolon hücreleri tarafından hızlıca absorbe edilir. Clostridium cocoidleri, kolonositlerin enerji kaynağı olan ve zararlı inflamatuvar cevaplara karşı koruma sağladığı gösterilen KZYA'ların başlıca üreticileridir (özellikle bütirat) (79). Bunlardan asetat önemli miktarda sistemik dolaşıma katılarak periferel dokulara taşınırken, bütirat büyük ölçüde kolonik epitel tarafından, propionat ise başlıca karaciğer tarafından kullanılmaktadır (80). KZYA'lar gelişmiş ülkelerde yaşayan insanların bazal enerji ihtiyaçlarının %6-10'unu oluşturmakta ve daha fazla diyetel lif ile beslenen kişilerde KZYA'ların bu katkılarının daha yüksek oranda olabileceği düşünülmektedir (81). Diğer taraftan, enerji kaynağı olmalarının

yanı sıra, karbonhidrat metabolizmasının son ürünleri olan KZYA'lar bağırsağın bariyer fonksiyonları, konakçı immunitesi ve epitelyal proliferasyon için gereklidir (82).

Yüksek konsantrasyonlarda asetat üreten *Bifidobacteria* türleri enterohemorragic *E.coli* infeksiyonuna ve Shiga toksin salınımına karşı koruyucu rol oynamaktadır (83). Yine, başlıca *Fecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* ve *Roseburia* türleri tarafından üretilen bütirat virulans gen ekspresyonunu azaltarak, epitelyal antimikrobiyel peptid (LL) ekspresyonunu arttırarak ve kolonik epitele enerji kaynağı oluşturarak bakteriyel infeksiyonları önlemektedir (84).

Mikrobiyata aynı zamanda K vitamini, çeşitli B vitaminleri, H₂, CO₂, metan gazı, lizin üretimini ve amonyak-üre dönüşümünü gerçekleştirir (85). Ayrıca alınan yabancı bileşiklerin (ksenobiyotikler) metabolize edilmesi ve karaciğer tarafından detoksifiye edilerek safra ile atılan bileşiklerin enterohepatik dolaşımının düzenlenmesinde rol alır (86). Mikrobiyomlar enterositlerin büyümesini uyarır ve bağışıklık sisteminin gelişimine yardım ederler. Bazı organizmalar bakteriyosin üreterek patojenlerin yapışmasını bloke eder, immün yanıtı düzenleyip sekretuar Ig A üretimini uyararak *Clostridia* gibi patojenlerden konağı korurlar (87).

Komensal bağırsak mikroorganizmaları, sıkı birleşme yerindeki protein yapısının restorasyonu, epitelyal ısı şoku proteinlerinin indüklenmesi, mün genlerinin up-regülasyonu, barsak epitel hücrelerine bağlanma için patojen bakteriler ile rekabet ve antimikrobiyal peptitlerin salgılanması da dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla bağırsağın fonksiyonel bütünlüğünü korurlar (13).

Mikrobiyotaya ait karmaşık denge nedeniyle, bir gruptaki veya türdeki değişiklikler doğrudan konakçıya etki etmekle kalmaz, aynı zamanda tüm mikrobik topluluğu da bozabilir. Örneğin, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobium* ve *Bacteroidetes* üyeleri, konakçı tarafından absorbe edilmemiş kompleks karbonhidratları parçalayabilir ve ayrıca *Clostridium* spp. ve *Enterobacteriaceae*'nin *E.coli* benzeri üyeleri gibi fırsatçı patojenlerin büyümesini engelleyebilir. Ayrıca mikrobiyota, bağırsakta bulunan diğer üyelerin metabolik aktivitelerini de değiştirebilir. Dolayısıyla, bazı diyetlerin konakçılarına zararlı etkileri olabilecek mikroorganizmaların büyümesini teşvik etmesi, diğer diyet faktörlerinin faydalı mikroorganizmaları teşvik edebileceğini düşündürmektedir (12).

Barsak mikrobiyotası, lokal ve sistemik bağışıklığın gelişiminde ve ayrıca kolonik homeostazı korumada çok önemli bir rol oynamaktadır. İmmün sistem gelişiminde bağırsak mikrobiyotasının öneminin, bağırsak yapısı ve fonksiyonunun bozulması, Ig A sekresyonun

azalması, intraepitelyal lenfositlerin sayısının ve fonksiyonunun azalması ve lenfatik dokunun azalması ile bozulduğunu ortaya koyan GF (mikrobiyota transferi) çalışmaları ile vurgulanmaktadır (12).

Mikrobiyota, konak sinyalizasyonunun en iyi örneklerinden biri, *Bacteroides fragilis* polisakarit A molekülünün, uygun bir T yardımcı hücre (TH₁ / TH₂) dengesinin kurulmasına aracılık ederek gelişmekte olan bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını yönlendiren ana immüno-modülasyonudur (12).

DİYET ve GASTROİNTESTİNAL SİSTEM MİKROBİYOTASI

Fizyolojik koşullarda sindirim sistemi mikrobiyotasında son derece dinamik bir denge söz konusudur. Günlük diyet ve çevre değişiklikleri ile mikrobiyotada kısa süreli değişiklikler gözlemlenebildiği gibi, yaşlanmayla birlikte uzun süreli ve kalıcı değişiklikler meydana gelebilir. Özellikle diyet alışkanlığı gastrointestinal sistem mikrobiyotasını etkileyen majör faktörlerden birisidir. Karbonhidratlardan zengin beslenme alışkanlığı, mikrobiyotada belirgin değişikliklere yol açarken; insanlarda özellikle inülin içeren prebiyotik tüketimi *Fecalibacterium Prausnitzii* ve *Bifidobacterium*'ların florada daha baskın hale gelmesine yol açmaktadır (88).

Diyetin mikrobiyotaya etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, Afrika kırsalındaki (Burkina Faso) çocuklarla Avrupalı (İtalya) çocuklar karşılaştırılmış, Afrikalı çocukların bitkisel kaynaklı ve yüksek posalı diyetinin sağlıklı mikrobiyotayı korumada etkili olduğu ve Avrupalı çocuklara oranla bitkisel posa polisakkaritlerini parçalayan enzimlerden zengin *Bacteroidetes* oranının arttığı, *Firmicutes* oranının az olduğu; yine feçeslerinde Avrupalı çocuklara göre daha az oranda KZYA olduğu gözlemlenmiştir (15).

Diyette yüksek yağlı beslenme sonucunda bağırsakta mukozal bütünlük bozulur, bağırsak hücrelerinde duvar geçirgenliği artar ve plazma lipopolisakkarit (LPS) seviyesi artar. Plazma LPS seviyesindeki artış, bazal inflamasyonun artması ve metabolik hastalıkların oluşmasında etmen olan yolakların aktiflenmesine neden olur (89). Ayrıca mikrobiyota tarafından sentezlenen KZYA'lar ile LPS'nin konak gen ekspresyonunu düzenlediği düşünülmektedir. Mikrobiyota, açlık ile uyarılan yağ dokusu faktörünü baskılar ve LPS aktivitesinin artmasına neden olur. Bu da beta-oksidasyonda görevli peroksizomal proliferatör aktive reseptör ko-aktivatör 1'in (Pgc-1) baskılanmasına neden olur. Bu sürecin sonunda, obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkların oluşumunun hızlandığı gösterilmiştir (70).

GİS'deki mikrobiyal değişiklikler konak inflamatuvar ve metabolik cevaplar üzerinde derin etkilere sahiptir. Örneğin protein açısından zengin diyetler, inflamatuvar yanıtları tetikleyen toksik metabolitleri üreten β -glukuronidaz, azoreduktaz ve nitroreduktaz gibi bakteri enzimlerinin aktivitesini artırır. Mikrobiyota ait karmaşık denge nedeniyle, bir gruptaki veya türdeki değişiklikler, doğrudan konakçıyı etkilemekle kalmaz, aynı zamanda tüm mikrobiyal topluluğu da bozabilir. Örneğin, phyla *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobium* ve *Bacteroidetes* üyeleri, konakçı tarafından absorbe edilmemiş kompleks karbonhidratları indirgeyebilir ve *Clostridium* spp. ve *Enterobacteriaceae*'nin *E. coli* benzeri üyeleri gibi fırsatçı patojenlerin büyümesini de önleyebilir (12).

Genel olarak, diyet değişiklikleri bağırsak mikrobiyotasında toplam yapısal varyasyonun %57'sini açıklayabilir, genetik değişiklikler ise %12'den fazla etkili olmamıştır. Bu, diyetin bağırsak mikrobiyotasının şekillendirilmesinde baskın bir role sahip olduğuna işaret etmektedir. Diyet değişikliği, anahtar popülasyonları değiştirerek, sağlıklı bağırsak mikrobiyotasını hastalığa neden olan bir varlığa dönüştürebilir. Örneğin, şeker ve yağ açısından yüksek olan 'Batı' diyeti, hem konakçı GİS yolu metabolizmasını hem de immün homeostazı etkileyen disbiozise neden olur. Bu konuda yapılan bir hayvan çalışmasında ; farelere düşük yağlı ve bitki polisakkaridinden zengin bir diyet verildikten ve takiben 'Batı' diyetine geçildiğinde, mikrobiyotik bileşim, *Clostridium innocuum*, *Eubacterium dolichum*, *Catenibacterium mitsuokai* ve *Enterococcus* spp. dahil olmak üzere hem Firmicutes'in, hem de çeşitli Bacteroides spp. yönüne doğru kaydığı saptanmıştır (12).

İnsanlar giderek daha yakın genetik ve metabolik etkileşime sahip ("supra-organizmalar" olarak adlandırılan) mikrobik ve insan hücrelerinin bir bileşimi olarak düşünülmektedir (14). Diyet lifinin faydalı etkileri, kolonik mikrobik metabolizmanın modifikasyonunun sonuçları olabilir. Diyet lifi, kolonik mikrobiyal aktiviteyi bir proteolitikten bir sakkarolitik fermentasyon modeline doğru kaydırır. Bu inflamasyon artırıcı indollerin ve fenollerin (p-kresol dahil) üretiminin azalmasına ve faydalı kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin artmasına neden olur.

Dünyadaki birçok sağlık kuruluşu tarafından besinsel lif tüketiminin artırılması önerilmektedir. Halen diyet lifi kullanımına ilişkin herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. Bu tüketimin günde 20–35 g (hem çözünür hem de çözünmez) arasında olması tavsiye edilmektedir (16). Özellikle alınması gereken 20–35 g diyet lifin 5–7 g'ını suda çözünebilen liflerin teşkil etmesi gerektiğini ifade edilmektedir. Lif alımına ilişkin mevcut öneriler gözlemsel verilere dayanmaktadır (64). Özellikle bebek mamalarında toplam diyet lif içeriğinin günlük 19 g olması gerektiği ve bu miktarın sindirime yardımcı olarak, kolon pH'sını düşürücü rol oynadığı belirtilmektedir (60).

Yapılan çalışmalarda çocuklar için diyetle lif oranı ile ilgili belirlenmiş net bir miktar bulunmamaktadır. Ancak 2005 yılında Cochrane veritabanı sistemi'nin çocuklar için günlük lif alımı önerisi aşağıdaki gibidir (Tablo 7-8) (90):

Tablo 7: 2-18 arası çocuklarda lif alımı önerileri

Yaş (yıl) ve cinsiyet grupları	Çocuklar için yeterli lif alımı (toplam lif miktarı/g)
1–3 y	19
4–8 y	25
Erkekler için lif alımı önerisi	
9–13 y	31
14–18 y	38
Kızlar için lif alımı önerisi	
9–13 y	26
14–18 y	26

Tablo 8: ABD'deki çocuklar ve ergenler için yaş ve cinsiyete göre lif alımı

Cinsiyet ve yaş (yıl)	Lif miktarı (g/d)
Erkekler	
2–5 y	11.3
6–11 y	13.7
12–19 y	14.9
Kızlar	
2–5 y	10.5
6–11 y	12.0
12–19 y	13.3

Ancak ABD’de yapılan çalışmalara göre çocukların tükettiği lif oranı ise bu değerlerin çok altındadır.

DİSBIYOZİS

İntestinal mikrobiyota dengesinde bozukluk ‘disbiyozis’ olarak tanımlanmaktadır. Kronik gastrointestinal hastalıklar ve antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle bağırsak mikrobiyotası değişebilir.

Mikrobiyota dengesinde bozulma olduğunda bağırsak geçirgenliğinde artma, kısa zincirli yağ asitleri üretiminde değişme, kolon rezistansında azalma olduğu gösterilmiştir. Firmicutes suşlarında azalma ve Salmonella, Shigella, Klebsiella, Proteus, E.coli gibi Proteobacteria türlerinin artışı, çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir.

Bağırsak disbiyozisi, iyatrojenik nedenlere veya üremiye bağlı olarak oluşabilir. Böbrek fonksiyon kaybı olanlarda üre atılımının bozulması nedeniyle gastrointestinal sistem içine salınır. Çok miktarda ürenin bazı bağırsak mikroorganizmaları tarafından üreaz ile hidrolize edilmesi, komensal bakterilerin büyümesini etkileyebilecek büyük miktarda amonyak oluşmasına neden olur. Diyet lifi tüketiminde azalma, sık antibiyotik kullanımı, yavaş kolonik geçiş, metabolik asidoz, bağırsak duvarı ödemi ve muhtemelen oral demir alımı disbiyozise diğer katkıda bulunan faktörlerdir. KBH ve SDBH hastalarında K vitamini eksikliği veya K vitamini eksikliğinin prevalansı yüksektir (13).

Disbiyozisin hastalıklara olan katkısı ile ilgili veriler giderek artmaktadır. Disbiyozis, obezite, tip 2 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kardiyovasküler hastalık gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynar. Bağırsak mikrobiyotasının doğal homeostazı, obezite, metabolik sendrom, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBD), irritabl bağırsak sendromu (İBS) ve çölyak hastalığı gibi birçok hastalık patolojisi sırasında değişir. Diyet lif içeriğindeki azalma ile disbiyozis ve inflamasyon artışı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Düşük diyet lifi bağırsak florasını değiştirerek disbiyozise ve bunun sonucunda da kronik düşük dereceli inflamasyona neden olabilir (12).

Diyet kaynaklı disbiozis, hastalıklar sırasında ortaya çıkan uygun olmayan inflamatuvar cevaplara katkıda bulunan bir faktör olabilir. Mikrobiyotaya ilişkin anlayışımız artmaya devam ederken, diyet inflamatuvar aracılı hastalıkları önleyebilir veya kontrol edebilen mikroorganizmaları teşvik edebilir, bu da heyecan verici bir tedavi yolunu temsil edebilir. Sonuç olarak mikrobiyota ve bağırsak fonksiyonu arasındaki yaşamsal ilişki göz önüne alındığında, mikrobiyota dengeli bağışıklık ve homeostazı korumak için işlev görmektedir. Disbiozis ise bağışıklık fonksiyonlarının değişmesine ve hastalık riskinin artmasına neden oluyor görünmektedir (12).

Üriner sistem enfeksiyonlarında da etiyolojik ajanların çoğu (E.coli, Klebsiella, Enterococ, Enterobacter, Proteus, Staphylococcus saprophyticus) kolonik mukoza kaynaklıdır(1). Toplumdan kazanılan ve bilinen bir risk faktörü olmayan ESBL (+) üreme ile karakterize olan üriner sistem enfeksiyonlarında diyet lif içeriğinin, bu tür bir enfeksiyon geçirmeyenlerden farklı olup olmadığı bilinmemektedir. Dolayısı ile geleneksel risk faktörü olmayan ve idrarda ESBL(+) üreme ile karakterize ÜSE'si olan çocukların diyet lif içeriğinin, ESBL(-) üreme ile karakterize ÜSE'si olan ve ÜSE öyküsü olmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması planlanmıştır.



MATERYAL-METOD

Bu çalışmaya Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, 1 Haziran 2017-30 Ağustos 2017 tarihleri arasında, çocuk hastalıkları polikliniklerine başvuran ve çocuk hastalıkları servisinde yatan ÜSE tanılı hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya etik kurul onayı ve çalışma için tüm hastalardan imzalı onam formu alınmıştır. Çalışmamız kesitsel olup üç gruptan oluşmaktadır; grup 1 ESBL(+) E.coli ile üriner sistem enfeksiyonu geçiren 30 hasta, grup 2 ESBL olmayan E.coli ile üriner sistem enfeksiyonu geçiren 30 hasta ve grup 3 üriner sistem enfeksiyon öyküsü olmayan sağlıklı 30 çocuk.

Büyük çocuklar için alt ÜSE tanısal kriterleri; en az bir ÜSE semptom varlığı (dizüri, ani idrar yapma isteği, suprapubik ağrı, sık idrar gitme isteği, perinede huzusuzluk), piyüri ve idrar kültüründe (orta akımla alımda ≥ 100.000 cfu/ml tek mikroorganizma ile) üremesi olanlardır. Büyük çocuklar için üst ÜSE tanısal kriterleri; ateş ve takip eden semptomlardan en az biri; karın, sırt ya da yan ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma, piyüri ve idrar kültüründe (orta akımla alımda ≥ 100.000 cfu/ml tek mikroorganizma ile) üreme olanlardır.

Piyüri; 3000 devirde 5 dakika süre ile santrifüj edilmiş taze idrarın ışık mikroskopisi ile x40'lık büyütme ile en az 10 alanın incelemesinin ortalamasında ≥ 5 lökosit varlığı olarak tanımlanmıştır.

İnfantlar için ÜSE tanısal kriteri; semptomatik (büyüme geriliği, kusma, beslenmede azalma, hipereksitabilite, letarji, hipotermi, ağırlık kaybı ya da ateş) olma ve idrar kültüründe üreme olmasıdır. İdrar örnekleri ateşli infantlardan kateterle, ateşi olmayanlardan temiz yakalama yöntemi ile alınmıştır. Kateterle alınan örnekte ≥ 50.000 cfu/ml ya da temiz yakalama ile alınanlarda ise piyüri ile birlikte 100.000 cfu/ml tek mikroorganizma varlığı idrar kültür üremesi olarak kabul edilmiştir (91,92)

Temiz yakalama yöntemi şu şekilde uygulanmıştır:

Mesane uyarımı tekniği – Altı aydan küçük bebeklerde idrar, aşağıdaki yöntemle hastaların yaklaşık yarısında temiz yakalama ile elde edilir;

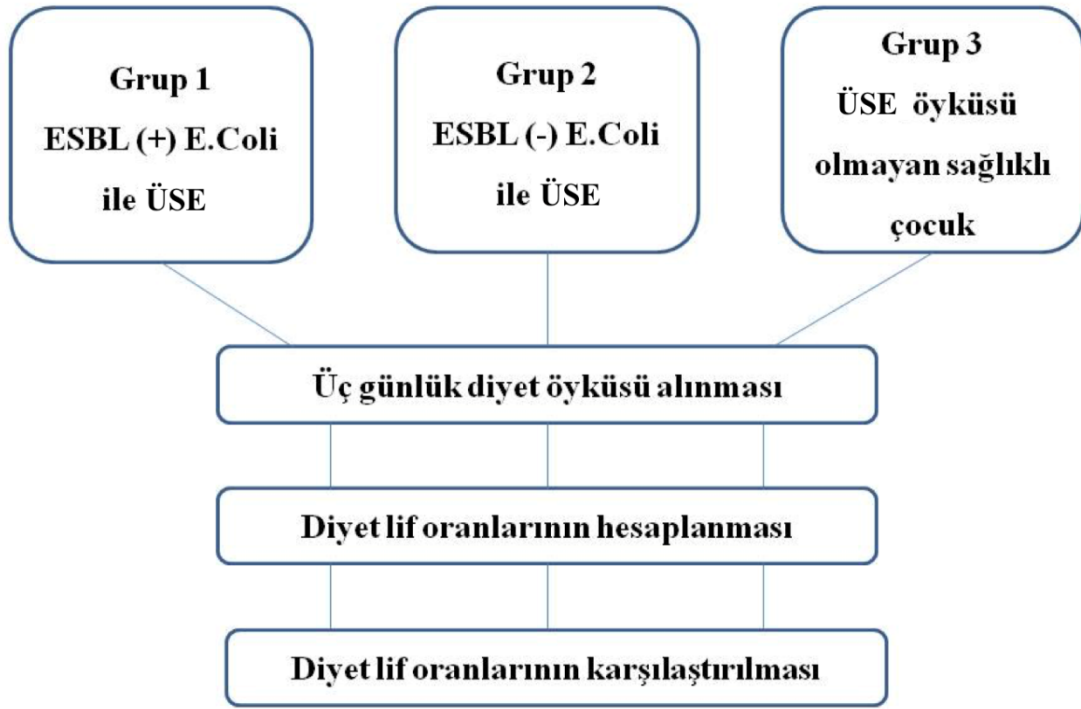
- Bebeğin 20 dakika kadar beslenmesine izin verin.
- Cinsel organı antiseptik (örn. Povidon iyot çözeltisi) ile temizleyin.
- Bir asistan veya ebeveyn bebeği kollarının altına alsın (bacaklar erkeklerde sarkık veya kızlarda fleksiyona bükülür)

- İdrar yakalamak için hazırlanan başka bir yardımcının steril idrar bardağını hastanın altında tutmasını sağlayın.
- Alternatif olarak, idrar oluşana kadar 30 saniye boyunca mesane üzerine dakika başına yaklaşık 100 kez hafifçe dokunun, ardından maksimum 5 dakika kadar paravertebral masaj yapın.

Grup 1 ve 2'ye dahil olma kriterleri; ÜSE tanısı ile tedavi alan 7 ay-14 yaş arasındaki çocuklar grup 1 ve 2'ye dahil edilmiştir. Grup 3 ise daha önce üriner sistem enfeksiyonu öyküsü olmayan sağlıklı çocuklardan oluşturulacaktır. Çalışmamıza dahil olmama kriterleri ise 7 aydan küçük ve 14 yaşından büyük çocuklar, daha önce ÜSE öyküsü olan çocuklar, daha önce profilaksi tedavisi alanlar, kronik ilaç kullanım öyküsü olanlar, büyüme gelişme geriliği olanlar, eşlik eden kronik hastalığı olanlar, bilinen veya araştırma sırasında saptanan konjenital böbrek ve üriner yol anomalileri olanlar, 3 ay içinde hastanede yatışı olanlar, temiz kateterizasyonu olanlar, çocuk yoğun bakım ünitesinde yatışı olanlar, hastane kaynaklı enfeksiyonu olanlar, geniş spektrumlu antibiyotik alımı, uzamış antibiyotik alımı olması, uzamış yatışı olanlar, immünsupresif tedavi alanlar, kan transfüzyonu uygulanması, santral venöz kateter varlığı, total parenteral beslenme, mekanik ventilasyon tedavisi uygulanması, prematürite, voiding disfonksiyonu ve barsak disfonksiyonu olanlar olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan çocukların ebeveynlerine, çocuklarının hafta içinde iki gün ve hafta sonunda bir gün olmak üzere 3 günlük diyetleri soruldu. Alınan 3 günlük diyet bilgilerinin sağlıklı karşılaştırmasını yapılabilmek için ortalamaları alınarak her bir çocuk için diyetinin bileşenleri olan ortalama günlük lif, enerji, protein, karbonhidrat ve yağ tüketim miktarları BeBİS programı ile hesaplandı.

Grupların diyet lif içerikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın yöntemi aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.



GEREÇ ve YÖNTEM

ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ ve GÜÇ

ÜSE sıklığı erkek çocuklarda %1, kız çocuklarda %1-3 olarak görülmektedir. Çocuklarda tüm yaşlarda olduğu gibi üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olan en sık etken %75-90 oranında E.coli'dir. ESBL(+) E.coli oranı ise %17.9'dur. Çalışmamız için güven aralığı %95 ve $p = 0.05$ kabul edilerek her bir grup için 16 kişilik örneklem büyüklüğü hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Sürekli değişkenlerin (yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ile lif, enerji, protein, karbonhidrat ve yağ ortalamaları ile CRP değerlerinin) normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk Testiyle incelendi. Enerji, protein, karbonhidrat ve yağ ortalamalarının normal dağılıma uyduğu, diğer sürekli değişkenlerin ise normal dağılıma uymadığı görüldü. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Ortanca (ÇAG – Çeyreklikler Arası Genişlik) [Median (IQR – InterQuartile Range)], normal dağılıma uyan sürekli değişkenler içinse Ortalama±Standart Sapma kullanıldı. Kategorik (cinsiyet, doğum şekli, grubu) değişkenlerin gösterimi için n (%) istatistikleri kullanıldı.

Doğum şekline göre sürekli değişkenleri karşılaştırırken normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenlerde (enerji, protein, karbonhidrat ve yağ ortalamaları) bağımsız örneklem t testi (students' t test), normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise non-parametrik karşılığı olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenleri cinsiyete göre karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı.

Grup değişkenine göre karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan değişkenler için tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA), normal dağılıma uymayan değişkenler için ise non-parametrik karşılığı olan Kruskal-Wallis testi uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda fark bulunduğu farklı grubu belirleyebilmek için post-hoc ikili karşılaştırmalar normal dağılan değişkenler için Bonferroni testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Grup değişkenine göre ESBL(+) ve ESBL(-) ocuklar arasında sürekli değişkenleri karşılaştırmak için normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenlerde bağımsız örneklem t testi (students' t test), normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise non-parametrik karşılığı olan Mann-Whitney U testine başvuruldu.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler (korelasyonlar) incelenirken, normal dağılma uyan değişkenler arasındaki ilişkiler için Pearson korelasyon katsayısı (r), normal dağılıma uymayan değişkenlerin diğer değişkenlerle olan ilişkileri Spearman sıra korelasyon katsayısı (Rank Correlation Coefficient – ρ) ile incelendi.

ESBL(+) sonuç üzerinde etkili olabileceği değerlendirilen lif, enerji, protein, karbondhidrat ve yağ ortalamalarının kesim değerini belirleyebilmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrileri çizildi. ROC eğrileri için eğri altında kalan alan ve %95 güven aralıkları ile ESBL(+) sonuç oluşumu için kesim noktası (cut off point) belirlendi. Belirlenen kesim noktasının ESBL(+) sonucu tahmin etmedeki seçicilik (specificity) ve duyarlılık (sensitivity) değerleri hesaplandı. Günlük ortalama tüketim miktarı < kesim noktası olan ocuklar “Az”, diğerleri “Yeterli” olarak kodlandı. Günlük ortalama tüketim miktarı “Az” olan ocukların “Yeterli” olan çocuklara göre ESBL(+) olma olasılıklarının kaç kat fazla olduğunu belirlemek için Odds Ratio (OR) değeri ve OR için güven aralıkları (%95 GA) hesaplandı.

İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için MS-Excel 2010 ve IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0.05$ düzeyi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma sonuçları demografik özellikler, diyet bileşenlerine ait bilgiler, fiziksel özellikler ve diyet bileşenleri arasındaki ilişkiler ve ESB(+) için kesim noktasının belirlenmesi başlıkları altında incelenmiştir.

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya 7 ay ile 14 yaş arasında değişen ve yaş ortancası 5.06 (ÇAG=5.17) yıl olan toplam 82 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların 71'i (%86.6) kız, 11'i (%13.4) erkektir. Kız çocukların yaş ortancası 5.20 (ÇAG=5.24) ve erkek çocukların yaş ortancası 3.77 (ÇAG=5.90) yıldır. Kız ve erkek çocukların yaş ortancası farksızdır ($Z=1.558$; $p=0.119$). Fiziksel özellikler açısından kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Cinsiyete göre fiziksel özellikler

Fiziksel Özellikler	Kız (n=71)	Erkek (n=11)	Kız-Erkek Karşılaştırması	
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Z	p
Yaş (yıl)	5.20 (5.24)	3.77 (5.90)	1.558	0.119
Boy (mt)	1.15 (0.44)	0.94 (0.48)	1.178	0.239
Vücut Ağırlığı (kg)	19.00 (12.00)	17.00 (18.00)	0.858	0.391
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	16.00 (2.09)	16.02 (4.59)	0.960	0.337

Doğum şekilleri incelendiğinde çocukların 51'i (%62.2) NSD, 31'i (%37.8) ise C/S ile doğmuştur. NSD oranı kız çocuklarda 44/71 (%62.0), erkek çocuklarda 7/11 (%63.6) istatistiksel olarak benzerdir ($\chi^2=0.011$; $p=0.916$).

Çalışmada yer alan çocukların 31'i (%37.8) ESB(+), 27'si (%32.9) ESB(-) ve 24'ü (%29.3) ise sağlıklı kontrol grubunda yer almaktaydı. Çalışma gruplarında çocukların cinsiyet dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

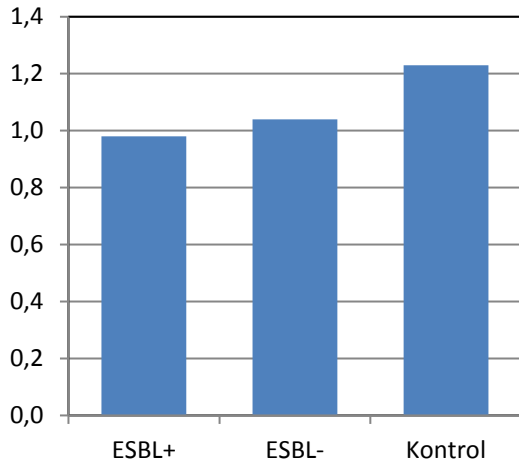
Tablo 10: Çalışma gruplarında çocukların cinsiyet dağılımı

Çalışma Grubu	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
ESBL(+)	27 (87.1)	4 (12.9)	31 (100.0)
ESBL(-)	26 (96.3)	1 (3.7)	27 (100.0)
Kontrol	18 (75.0)	6 (25.0)	24 (100.0)
TOPLAM	71 (86.6)	11 (13.4)	82 (100.0)

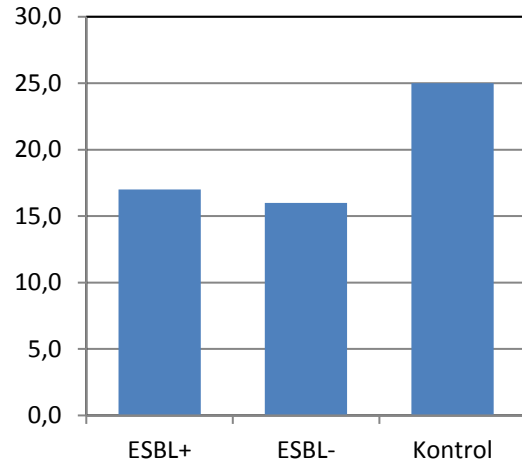
Çalışma gruplarında yer alan çocukların fiziksel özellikleri incelendi (Tablo11). Yaş ve VKİ (vücut kitle indeksi) açısından çalışma grupları arasında anlamlı bir farklılık yokken ($p>0.05$), boy ve vücut ağırlığı değişkenleri çalışma gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Boy ve vücut ağırlığı değişkenleri için ESBL(+) ve ESBL(-) ile kontrol ve ESBL(-) gruplarındaki çocukların ortancaları benzerken, kontrol grubundaki çocukların ESBL(+) grubundaki çocuklarıkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun boylu ve daha ağır oldukları görüldü (Boy için $Z=6.471$; $p=0.030$, Vücut Ağırlığı için $Z=2.682$; $p=0.022$). Farklılığı görsel olarak da ortaya koyabilmek amacıyla hazırlanan grafikler Şekil 1’de verilmiştir.

Tablo 11: Çalışma gruplarında çocukların fiziksel özellikleri

Fiziksel Özellikler	ESBL(+)	ESBL(-)	Kontrol	Gruplar Arası Karşılaştırma	
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	χ^2	p
Yaş (yıl)	4.64 (5.79)	3.71 (5.16)	6.00 (3.47)	1.950	0.377
Boy (mt)	0.98 (0.45)	1.04 (0.40)	1.23 (0.36)	7.843	0.020
Vücut Ağırlığı (kg)	17.00 (11.00)	16.00 (12.00)	25.00 (12.75)	8.270	0.016
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	16.00 (2.35)	16.00 (2.87)	16.00 (2.60)	0.850	0.654
Cinsiyat K/E	27/4	26/1	18/6	5.260	0.072



a. Boy uzunluğu (mt)



b. Vücut ağırlığı (Kg)

Şekil 1: Çalışma gruplarındaki çocukların boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları ortancaları

ÇOCUKLARIN UYGULADIKLARI DİYET BİLEŞENLERİNE İLİŞKİN BİLGİLER

Çocukların diyetlerinde günlük aldıkları lif miktarının en az 0.67 g, en çok 22.20 g ve lif tüketim ortancasının ise 10.00 (ÇAG=3.97) g olduğu belirlendi. Çocukların diyetleriyle aldıkları lif, enerji, protein, karbonhidrat ve yağ miktarları ve bunların cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 12’de verilmiştir. Kız ve erkek çocukların diyet bileşenleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). Çocuklar cinsiyetten bağımsız olarak benzer şekilde beslenmektedir.

Tablo 12: Çocukların diyet bileşenleri

Diyet Bileşenleri*	GENEL (n=82)	Kız (n=71)	Erkek (n=11)	Kız-Erkek Karşılaştırması	
	Ortanca (ÇAG) Ortalama±SS	Ortanca (ÇAG) Ortalama±SS	Ortanca (ÇAG) Ortalama±SS	Z	p
Lif (g)	10.00 (3.97)	9.97 (3.47)	11.57 (10.97)	0.340	0.734
Enerji (Kcal)	1334.08±351.34	1349.33±349.57	1232.79±326.67	0.640	0.522
Protein (g)	41.22±13.43	41.29±12.27	40.30±17.47	0.122	0.903
Karbonhidrat (g)	141.27±46.03	143.81±46.51	126.87±37.46	0.844	0.399
Yağ (g)	63.42±20.72	63.78±21.31	60.50±16.57	0.109	0.913

* Enerji, Protein, Karbonhidrat ve Yağ ortalamaları normal dağılıma uydukları için ortalama±SS ile gösterilmiştir. Cinsiyet dağılımı dengeli olmadığı için bu değişkenler non-parametrik olarak (Mann-Whitney testi ile) karşılaştırılmışlardır.

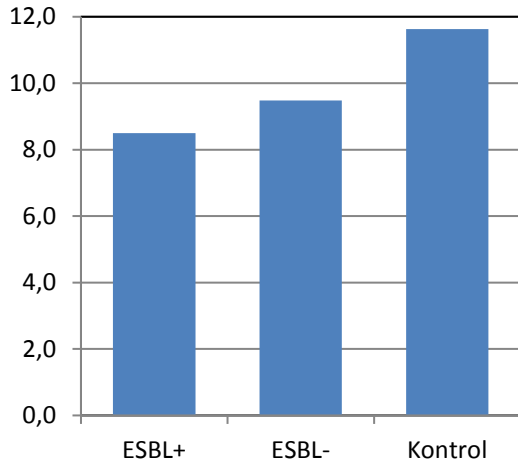
Çalışma gruplarına göre çocukların diyet bileşenleri Tablo 12’de gösterilmiştir. Tablo 13’e göre; diyetle alınan ortalama lif miktarı ortancası çalışma gruplarına göre farklıdır. Farklılığın kaynağını belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucunda ESBL(+) ile kontrol ($Z=3.909$; $p<0.001$) ve ESBL(-) ile kontrol ($Z=2.433$; $p=0.045$) grupları lif ortancaları arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlıyken, ESBL(+) ve ESBL(-) grupları arasındaki fark önemli değildir ($Z=1.445$; $p=0.446$) (Şekil 2). Kontrol grubunda yer alan sağlıklı çocuklar ESBL(+) ve ESBL(-) gruplarındaki çocuklardan daha fazla lif diyet bileşeni tüketmektedir.

Günlük olarak alınan ortalama protein miktarı çalışma gruplarına göre anlamlı farklılık göstermektedir ($F=6.156$; $p=0.003$). Kontrol ile ESBL(+) grup arasındaki 11.29 g’lık protein tüketim farkı istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p=0.005$). Benzer şekilde ESBL(-) ile kontrol grubu arasındaki 10.03 g’lık ortalama protein tüketim farkı da anlamlı bulunmuştur ($p=0.018$). ESBL(+) ve ESBL(-) grupları arasında ortalama protein tüketim miktarları farksızdır ($p=1.000$) (Şekil 2). Kontrol grubundaki sağlıklı çocukların diyet bileşenlerinden protein tüketim miktarları ESBL(+) ve ESBL(-) grubundaki çocuklardan daha fazladır.

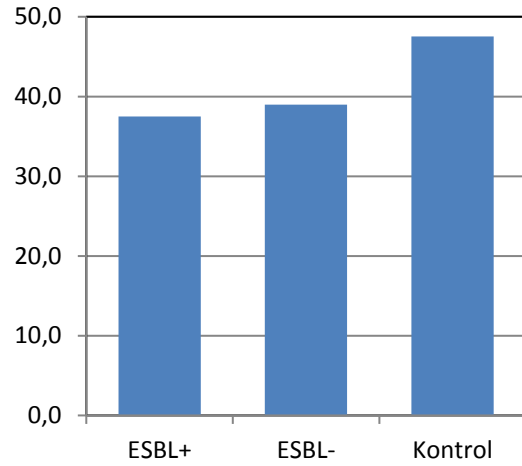
Tablo 13: Çalışma gruplarına göre diyet bileşenleri

Diyet Bileşenleri	ESBL(+)	ESBL(-)	Kontrol	Grup Karşılaştırması*	
	Ortanca (ÇAG) Ortalama±SS	Ortanca (ÇAG) Ortalama±SS	Ortanca (ÇAG) Ortalama±SS	χ^2 / F	p
Lif (g)	8.50 (4.47)	9.40 (4.37)	11.60 (9.09)	$\chi^2=15.405$	<0.001
Enerji (Kcal)	1325.68±362.98	1296.34±289.89	1387.38±439.40	F=0.435	0.649
Protein (g)	37.50±14.98	38.76±9.41	48.79±12.51	F=6.156	0.003
Karbonhidrat (g)	147.38±50.61	136.05±34.74	139.24±51.68	F=0.464	0.631
Yağ (g)	60.10±20.18	63.33±17.73	67.80±24.29	F=0.933	0.398

* χ^2 : Kruskal-Wallis test istatistiği F: Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) test istatistiği



a. Lif tüketim ortancaları (g)



b. Protein tüketim ortalamaları (g)

Şekil 2: Çalışma gruplarındaki çocukların ortalama lif ve protein tüketimleri

ÇOCUKLARIN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ ve BESİN BİLEŞENLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER

Araştırmanın bundan sonraki aşamalarında çocukların fiziksel özellikleri olarak yaş ve VKİ kullanılmıştır. VKİ, boy ve vücut ağırlığı fiziksel özelliklerinden hesaplandığı ($VKİ = \text{Vücut ağırlığı} / \text{Boy}^2$) için boy ve vücut ağırlığı değişkenlerini tek tek değerlendirmek yerine, her iki fiziksel değişkeni de aynı anda içeren VKİ değişkeni kullanılmıştır.

Fiziksel özellikler ve diyet bileşenleri arasındaki ilişkileri değerlendirirken; doğrusal ilişki ile bir değişkenin artması ile diğerinin de arttığı (biri artarken diğerinin de azaldığı) ifade edilmiştir. İlişkinin boyutunu ifade ederken ise değişkenler arasındaki ilişki (r veya ρ) <0.200 için “Çok zayıf”, $0.200 - 0.400$ için “Zayıf”, $0.401 - 0.600$ için “Orta”, $0.601 - 0.800$ için “Kuvvetli” ve $0.801 - 0.999$ için “Çok kuvvetli” değerlendirilmesi yapılmıştır.

Yaş ile ortalama lif tüketimi arasında doğrusal yönde ancak zayıf bir ilişki vardır ($\rho=0.338$; $p=0.002$). Yaş ile diyetten alınan enerji arasında doğrusal yönde, orta kuvvette ($\rho=0.416$; $p<0.001$) bir ilişki varken, yaş ile protein ve karbonhidrat miktarı arasındaki ilişki de doğrusal yönde ve zayıftır (sırasıyla $\rho=0.297$; $p=0.007$ ve $\rho=0.384$; $p<0.001$). Yaş ile yağ tüketimi arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($\rho=0.152$; $p=0.172$).

VKİ ile diyet bileşenleri arasındaki ilişkilerin hiçbiri anlamlı değildir ($p>0.05$). Alınan lif miktarı ile enerji, protein ve karbonhidrat miktarı arasında doğrusal yönde ancak orta kuvvette bir ilişki varken (sırasıyla $\rho=0.437$; $p<0.001$, $\rho=0.490$; $p<0.001$ ve $\rho=0.431$;

$p<0.001$), lif ile yağ miktarı arasında doğrusal yönde, zayıf bir ilişki gözlenmiştir ($p=0.274$; $p=0.013$).

Diyetle alınan enerji ve protein arasında kuvvetli ve doğrusal yönde bir ilişki bulunurken ($r=0.683$; $p<0.001$), enerji ile karbonhidrat ve yağ arasında doğrusal yönde ve çok kuvvetli ilişki görülmüştür (sırasıyla $r=0.820$; $p<0.001$ ve $r=0.801$; $p<0.001$).

Özellikle diyet bileşenleri arasındaki ilişkilerin orta ve kuvvetli düzeyde olmaları çalışma grupları arasında bu ilişkilerin incelenmesini gerektirmiştir.

ESBL(+) grubundaki çocuklarda; lif miktarı ile alınan enerji, protein ve karbonhidrat arasında doğrusal yönde ve orta kuvvette bir ilişki vardır (sırasıyla $p=0.581$; $p=0.001$, $p=0.547$; $p=0.001$ ve $p=0.581$; $p=0.001$). Alınan lif miktarı ile yağ arasında ise anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0.154$; $p=0.409$). ESBL(+) grubundaki çocukların diyet bileşenlerinden olan enerji, protein, karbonhidrat ve yağ arasındaki ilişkiler Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14: ESBL(+) grubunda diyet bileşenlerinden enerji, protein, karbonhidrat ve yağ arasındaki ilişkiler

	Protein		Karbonhidrat		Yağ	
	r	p	r	p	r	p
Enerji	0.716	<0.001	0.804	<0.001	0.724	<0.001
Protein			0.362	0.045	0.673	<0.001
Karbonhidrat					0.218	0.238

ESBL(−) grubundaki çocuklarda; lif miktarı ile diğer diyet bileşenleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). ESBL(−) grubundaki çocukların diyet bileşenlerinden olan enerji, protein, karbonhidrat ve yağ arasındaki ilişkiler Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 15: ESBL(−) grubunda diyet bileşenlerinden enerji, protein, karbonhidrat ve yağ arasındaki ilişkiler

	Protein		Karbonhidrat		Yağ	
	r	p	r	p	r	p
Enerji	0.801	<0.001	0.643	<0.001	0.699	<0.001
Protein			0.289	0.144	0.704	<0.001
Karbonhidrat					−0.075	0.711

Kontrol grubundaki çocuklarda; lif miktarı ile alınan enerji arasında doğrusal yönde ve kuvvetli bir ilişki vardır ($\rho=0.692$; $p<0.001$). Lif miktarı ile protein, karbonhidrat ve yağ arasında da doğrusal yönde ve kuvvetli bir ilişki gözlenmiştir (sırasıyla $\rho=0.685$; $p<0.001$, $\rho=0.689$; $p<0.001$ ve $\rho=0.622$; $p<0.001$). Kontrol grubundaki çocukların diyet bileşenlerinden olan enerji, protein, karbonhidrat ve yağ arasındaki ilişkiler Tablo 16’te gösterilmiştir.

Tablo 16: Kontrol grubunda diyet bileşenlerinden enerji, protein, karbonhidrat ve yağ arasındaki ilişkiler

	Protein		Karbonhidrat		Yağ	
	r	p	r	p	r	p
Enerji	0.663	<0.001	0.940	<0.001	0.934	<0.001
Protein			0.531	0.008	0.556	0.005
Karbonhidrat					0.780	<0.001

CRP DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Üriner sistem enfeksiyonlarının en önemli göstergelerinden CPR düzeyleri incelendi. Kontrol grubunda yer alan çocuklar üriner sistem enfeksiyonu olmayan sağlıklı çocuklar olduklarından CRP değerleri sadece ESB(+) ve ESB(-) grubundaki çocuklarda ölçüldü. ESB(+) ve ESB(-) çocuklarda CRP değerlerinin 0.05 – 232.36 mg/L aralığında değiştiği ve CRP ortancasının 2.78 (ÇAG=18.51) mg/L olduğu belirlendi.

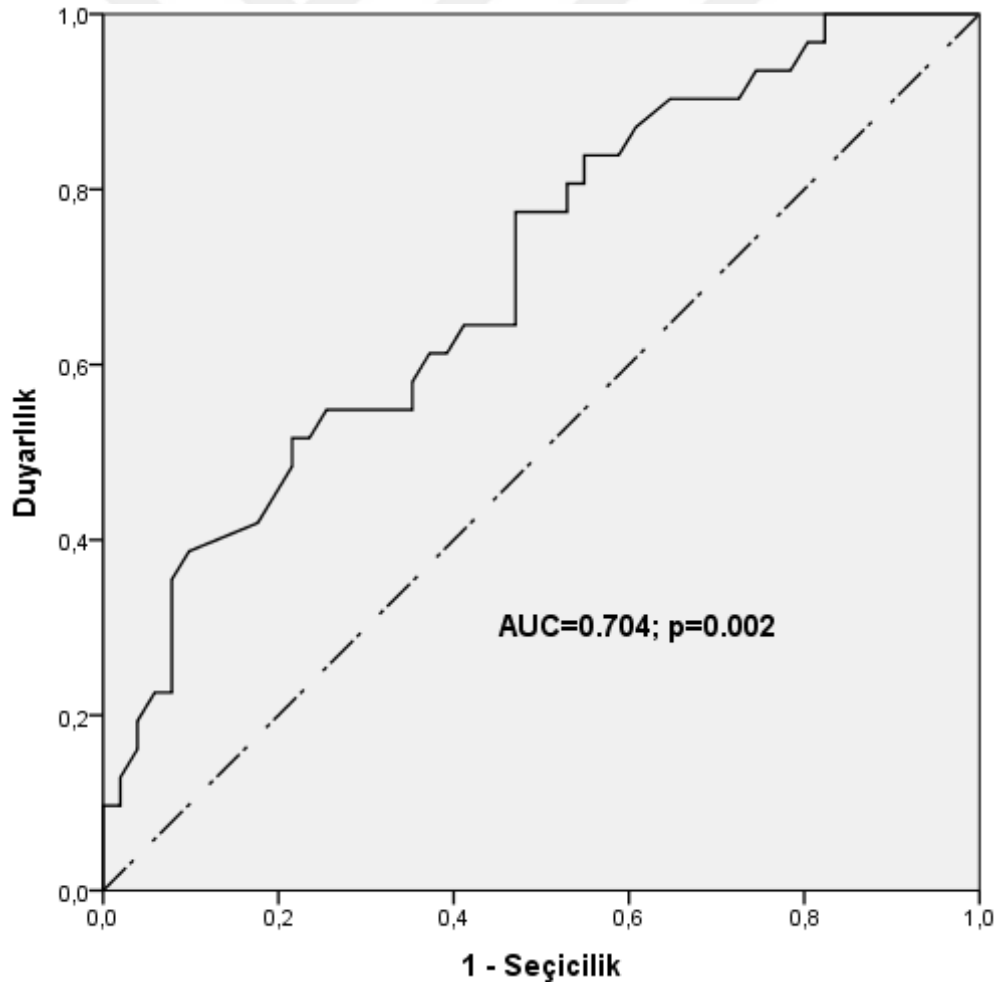
CRP değerlerinin çocuklarının takip ettikleri diyet bileşenleri ile ilişkileri incelendi. İncelenen diyet bileşenlerinin hiçbirisi ile CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

ESB(+) İÇİN DİYET BİLEŞENLERİNİN KESİM NOKTASININ BELİRLENMESİ

Çalışmadaki çocuklarca diyetlerinin bir parçası olarak alınan lif miktarının, ESB(+) sonuç oluşmasını etkileyebileceği düşüncesi ile ESB(+) sonuç oluşması üzerinde etkili olabilecek diğer tüm değişkenlerin etkilerinin arındırıldığı varsayılarak, ESB(+) sonuç

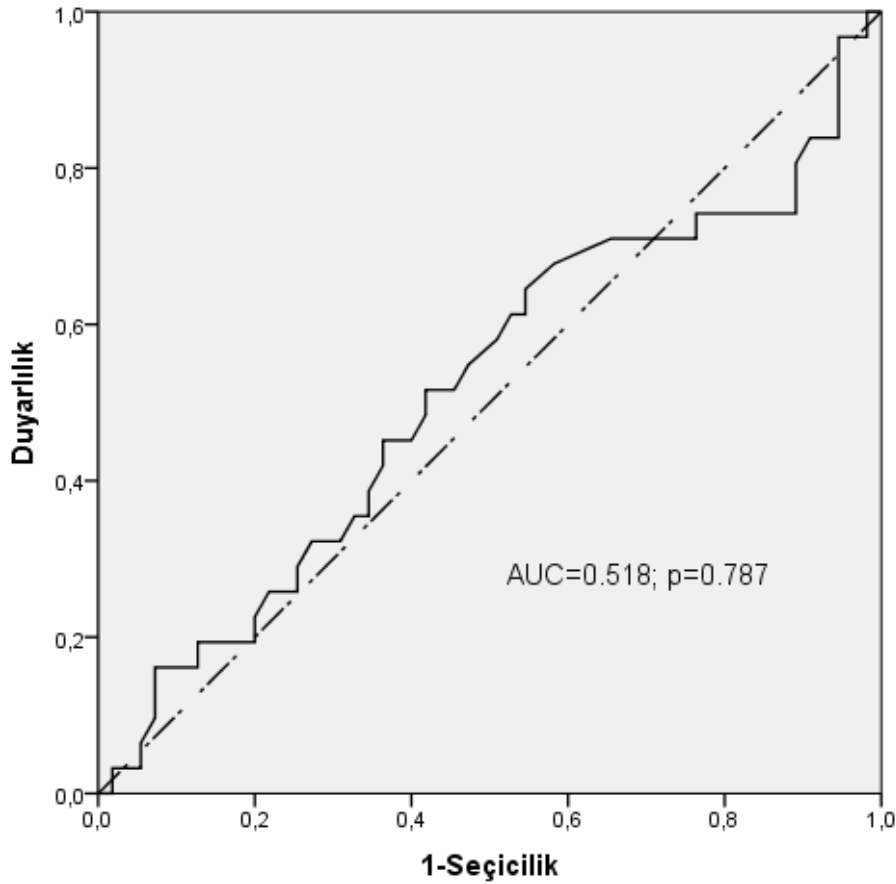
üzerinde sadece lif miktarının etkili olduğu varsayımı ile ROC eğrisi çizdirildi. Çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan (Area Under Curve – AUC) $AUC=0.704$ (%95 Güven aralığı: 0.589 – 0.818) olarak hesaplandı (Şekil 3). Eğri altında kalan alanının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.002$) ve günlük ortalama alınan lif miktarının ESBL(+) sonucu belirlemede etkili olabileceği görüldü. ESBL(+) sonuç için lif miktarındaki kesim noktasının 10.27 g olduğu hesaplandı. Lif miktarının 10.27 g olarak belirlenen kesim noktasında ESBL(+) sonucu için Duyarlılığının (Sensitivity) %77.4 ve Seçiciliğinin (Specificity) % 52.9 olduğu bulundu.

Günlük ortalama 10.27 g'dan daha az lif içeriğine sahip diyeti olan çocuklarda ESBL(+) görülme olasılığının ortalama 10.27 g ve daha fazla günlük lif içeriğine sahip diyeti olan çocuklara göre $OR=4.1$ (%95 GA: 1.5 – 11.1) kat daha fazla olduğu hesaplandı.



Şekil 3: Alınan günlük ortalama lif miktarının ESBL(+) sonucu belirleme ROC eğrisi

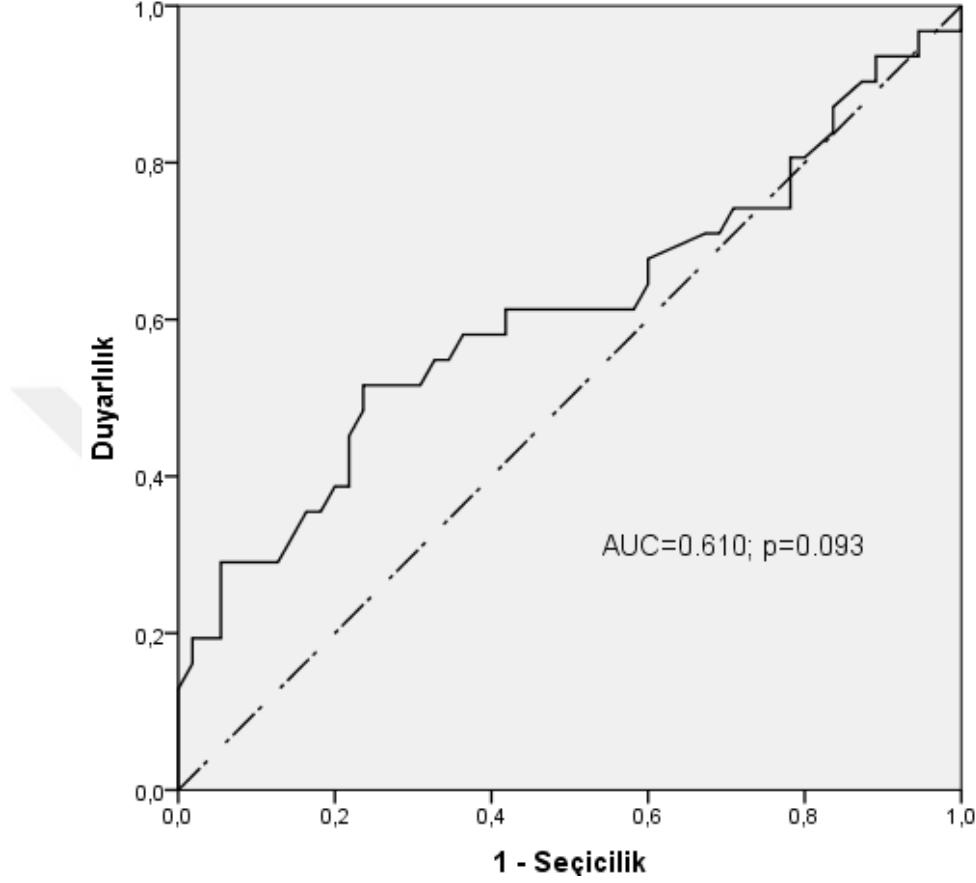
Çalışmadaki çocuklarca diyetlerinin bir parçası olarak alınan enerji miktarının, ESB(+) sonuç oluşmasını etkileyebileceği düşüncesi ile ESB(+) sonuç oluşması üzerinde etkili olabilecek diğer tüm değişkenlerin etkilerinin arındırıldığı varsayılarak, ESB(+) sonuç üzerinde sadece alınan enerji miktarının etkili olduğu varsayımı ile ROC eğrisi çizdirildi. Çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan $AUC=0.518$ (%95 Güven aralığı: 0.385 – 0.650) olarak hesaplandı (Şekil 4). Eğri altında kalan alanının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0.787$) ve enerji miktarının ESB(+) sonucu belirlemede etkili olmadığı görüldü.



Şekil 4: Alınan günlük ortalama enerji miktarının ESB(+) sonucu belirleme ROC eğrisi

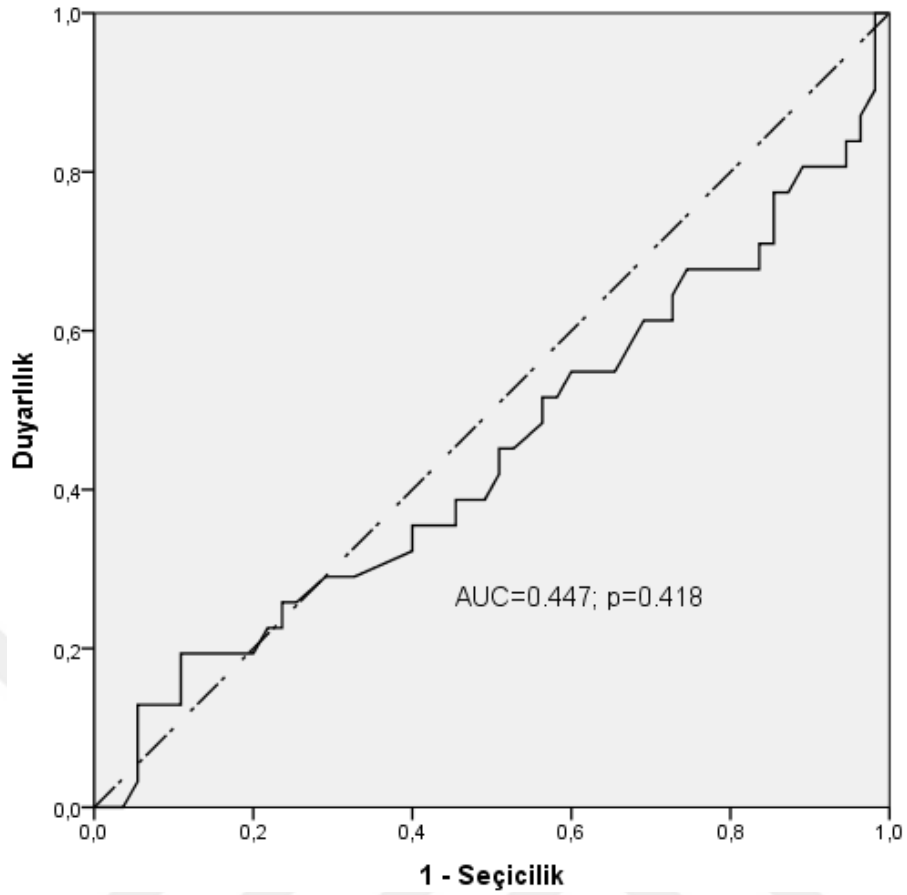
Çocukların diyetlerinin bir parçası olarak alınan protein miktarının, ESB(+) sonuç oluşmasını etkileyebileceği düşüncesi ile ESB(+) sonuç oluşması üzerinde etkili olabilecek diğer tüm değişkenlerin etkilerinin arındırıldığı varsayılarak, ESB(+) sonuç üzerinde sadece alınan protein miktarının etkili olduğu varsayımı ile ROC eğrisi çizdirildi. Çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan $AUC=0.610$ (%95 Güven aralığı: 0.476 – 0.743) olarak

hesaplandı (Şekil 5). Eğri altında kalan alanının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0.093$) ve protein miktarının ESBL(+) sonucu belirlemede etkili olmadığı görüldü.



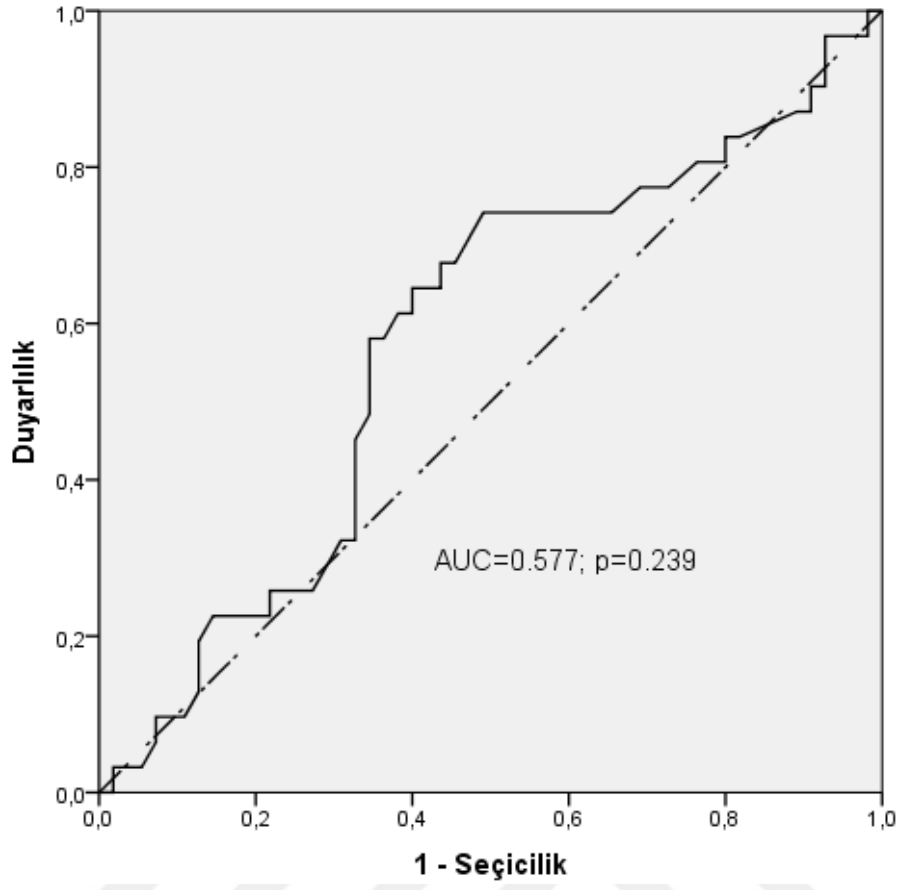
Şekil 5:Alınan günlük ortalama protein miktarının ESBL(+) sonucu belirleme ROC eğrisi

Çocukların diyetlerinin bir parçası olarak alınan karbonhidrat miktarının, ESBL(+) sonuç oluşmasını etkileyebileceği düşüncesi ile ESBL(+) sonuç oluşması üzerinde etkili olabilecek diğer tüm değişkenlerin etkilerinin arındırıldığı varsayılarak, ESBL(+) sonuç üzerinde sadece alınan karbonhidrat miktarının etkili olduğu varsayımı ile ROC eğrisi çizdirildi. Çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan $AUC=0.447$ (%95 Güven aralığı: 0.315 – 0.580) olarak hesaplandı (Şekil 6). Eğri altında kalan alanının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0.418$) ve karbonhidrat miktarının ESBL(+) sonucu belirlemede etkili olmadığı görüldü.



Şekil 6: Alınan günlük ortalama karbonhidrat miktarının ESB(+)
sonucu belirleme ROC eğrisi

Çocukların diyetlerinin bir parçası olarak alınan yağ miktarının, ESB(+) sonuç oluşmasını etkileyebileceği düşüncesi ile ESB(+) sonuç oluşması üzerinde etkili olabilecek diğer tüm değişkenlerin etkilerinin arındırıldığı varsayılarak, ESB(+) sonuç üzerinde sadece alınan yağ miktarının etkili olduğu varsayımı ile ROC eğrisi çizdirildi. Çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan AUC=0.577 (%95 Güven aralığı: 0.449 – 0.704) olarak hesaplandı (Şekil 7). Eğri altında kalan alanının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0.239$) ve yağ miktarının ESB(+) sonucu belirlemede etkili olmadığı görüldü.



Şekil 7: Alınan günlük ortalama yağ miktarının ESBL(+) sonucu belirleme ROC eğrisi

TARTIŞMA

Çocuk polikliniklerine ÜSYE'den sonra 2. başvuru nedeni olan ÜSE, çocuklarda sık görülen enfeksiyonlardandır. Çocukluk çağında ÜSE'ye sebep olan mikroorganizmalar arasında en sık karşılaşılan etken E.coli'dir (1). ÜSE'ye neden olan patojenlerin %17.9'u ESBL(+) E.coli'dir (2). Yapılan çalışmalarda ÜSE risk faktörleri olarak yaş, idrar yolu tıkanıklığı, veziköüretal reflü ve nörojenik mesanenin olduğu gösterilmiştir (93). Ancak günümüzde çocuklarda ve adolesanlarda aşırı kilo ve obezitenin görülme sıklığında artış olması, ÜSE oluşumunda bu faktörlerin rolünün olup olmadığının araştırılmasını gündeme getirmiştir (94). NHANES sonuçlarına göre 2-5 yaş arası çocukların %20.6'sı, 6-11 yaş arasındakilerin ise %30.3'ü aşırı kilolu ve obez olarak saptanmıştır (95). Obezitenin diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkları ile ilişkisine dair çok sayıda literatür bilgisi bulunurken çocuklarda antropometrik ölçümler, VKİ ve obezite ile ÜSE ilişkisini gösteren fazlaca veri bulunmamaktadır (95-98). Bu nadir çalışmalardan biri olan Abolfazıl ve ark.'nın yaptığı çalışmada fazla kilolu ve obez çocuklarda ÜSE görülme sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (99). Yong ve ark.'rı çalışmalarında febril ÜSE olan 3 yaş altı çocuklarda aşırı kilo ve obezite görülme sıklığını kontrollere göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Bu araştırmacılar ayrıca obeziteyi çocuklarda akut piyelonefrit için risk faktörü olarak bildirmektedirler (97). Bunların aksine Geerlings ve ark. (100) VKİ ile asemptomatik bakteriüri arasında ilişki saptarken, obezite ve semptomatik ÜSE arasında ilişkiyi gösterememişlerdir. Bu verilerin aksine biz çalışmamızda ESBL(+), ESBL(-) ve kontrol grubundaki çocukları boy, tartı ve VKİ açısından değerlendirildiğimizde, ESBL(+) ve ESBL(-) çocukların boy ve tartılarının daha düşük olduğunu, ancak VKİ açısından fark olmadığını saptadık (p=0.654).

Mevcut literatür, erişkinde diyetle lif alımının kardiyovasküler, enfeksiyon ve solunumsal hastalıklardan ölüm riskini azalttığını göstermektedir (14). Erişkinde diyetle alınan lifin kronik hastalıklar üzerine etkisi araştırılmışken, lif alımının çocuklar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Mevcut çalışmalar çocukların günlük lif alımının arttırılması ile ilgili önlemlerin alınmasını kuvvetle önermekte ise de çocuklarda günlük alınması gereken lif miktarı ile ilgili halen görüş birliği yoktur. Örneğin ABD'de diyetle alınan lifler uzlaş raporlarında çocuk ve erişkinler için önemli bir besin maddesi olarak kabul edilse de yapılan son çalışmalarda çocuk ve adolesanların önerilen lif miktarlarının neredeyse ancak yarısını tükettikleri saptanmıştır (100). Beslenme otoriteleri tarafından çocuklar için önerilen günlük diyet lif miktarı değişiklik göstermektedir. Amerikan İlaç Entitüsünün 2005 yılında yaptığı

günlük lif tüketimi önerisi 19-25 g/gün'dür (101). Biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz çocuklarda ortalama lif alımını 10.00 gr olarak tespit ettik. Bu oranın önerilen günlük lif alımının çok altında bir değer olması dikkat çekmektedir.

Çok eski zamanlardan beri tıpta diyetle ilgili uygulamalar önemli yer tutmuştur (14). Kardiyovasküler hastalık ve kanser oluşumunu önlemede diyetteki lif miktarının önemi son günlerde gittikçe popülerlik kazanan bir konu olmuştur. Bu nedenle sağlık kurumları diyetle alınan lif miktarının artırılmasını önermektedir (102,103). ABD'de yüksek lifli beslenmenin böbrek yetmezliği olan kişilerde inflamasyon ve mortalitede azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiş. İsveç'te yapılan bir çalışmada yaşlı hastalarda yüksek lifli beslenmenin daha iyi böbrek fonksiyonları ve daha düşük inflamasyon belirteçleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada yüksek lifli beslenmenin, özellikle böbrek disfonksiyonu olan hastalarda ayrıca mortalitede azalma ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (104). KBH olan kişilerde diyetle tuz, fosfor, potasyum ve protein alımının kısıtlanması önerilmektedir. KBH olanlarda diyetle alınan lif içeriğinin rolü tam olarak tanımlanmamıştır. KBH için hazırlanan ve kanıta dayalı bir uzlaş raporu olan Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI)'de diyet ile alınan lif konusundan bahsedilmemiş olması dikkat çekicidir (14). Böbrek yetmezliği olan erişkinlerde diyetteki lif alımının artırılması ile ilgili öneriler bulunmakla birlikte, ÜSE'lerde diyet ile lif alımının nasıl olması gerektiği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Krishnamurthy ve arkadaşları KBH'de diyetle alınan lif miktarı, yüksek CRP düzeyi ve mortalite ilişkisini inceledikleri çalışmalarında günlük total diyet alımının 17 g/gün ile genel popülasyon için önerilen 20-30 g/gün rakamından çok daha düşük olduğunu saptamışlardır. KBH'da günlük lif alımı çok daha düşük, 15 g/gün olarak saptanmıştır. İleri dönem KBH'de hiperkalemiyi düzeltmek veya önlemek için kısıtlanan meyve ve sebzeler, diyetteki önemli lif kaynaklarıdır. Literatürde de ileri evre KBH'de lif alımının düşük olduğu bildirilmektedir (14).

Krishnamurthy'nin yaptığı diyet lif içeriği ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmada, yüksek lifli diyet ile düşük inflamasyon ilişkisi gözlemlenmiştir. Bu ilişki hem KBH olmayan hem de KBH olan hastalarda bulunmasına rağmen, KBH olan hastalarda anlamlı derecede daha güçlü idi. Öte yandan KBH popülasyonunda, daha yüksek lif alımının, daha düşük inflamasyon ile güçlü bir ilişkisi olmasının yanında, aynı zamanda düşük mortaliteyle ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışma, KBH olmayan popülasyonda ise

daha yüksek lif alımının düşük inflamasyon ile ilişkili olduğunu, ancak düşük mortalite ile ilişkili olmadığını ortaya koymaktadır (16). Alımdaki her 10 g / gün artış, genel mortalite için 0.83 (toplam lif), 0.77 (çözünmez lif) ve 0.67 (çözünebilir lif) arasında bir tehlike oranı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (26). Çalışmamıza dahil edilen çocuklarda diyet bileşenlerinin hiçbirisi ile CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Daha önce yapılan çalışmalarda, her ne kadar erişkinlerde ÜSE’de diyet tedavisi ile ilgili farklı görüş ve öneriler bulunmakla birlikte kızılçık şurubunun düzenli olarak kullanımının kadınlarda ÜSE tekrarını azaltmakta etkili olduğu gösterilmiştir (105). ÜSE’ye neden olan bakteriler gaitadan orijin alır. Diyet değişiklikleri fekal bakterilerin dengesini etkileyebilir (106). Kızılçık şurubu yaşlı kadınlarda bakteriyemiye önlerken, lokal olarak verilen laktobasil ÜSE tekrarlarını önlemektedir (107,108). Son Cochrane meta-analizinde yapılan çalışmalar ışığında etkisi çok minimal olduğundan kızılçık şurubu ÜSE’lerin önlenmesinde tavsiye edilmemektedir (109).

Pediyatrik ÜSE’de cerrahi dışı tedaviler arasında davranışsal modifikasyon, fimozis için topikal steroid kullanımı, beslenme supplementleri (anne sütü, kızılçık şurubu, probiyotikler ve vitaminler), antikolinergikler gelmektedir. Ancak bu tedavilerle ilgili veriler küçük çalışmalarla sınırlıdır. Pediyatrik ÜSE’lerde cerrahi dışı tedavilerle ilgili geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (110).

ÜSE genellikle gaitadan edinilen bakterilerin asendan enfeksiyonu ile oluşur. Gaitanın bakteriyel bileşimi diyetten etkilendiğinden, ÜSE oluşumu riski de diyetteki değişimlerden etkilenecektir. Kadınlarda kızılçık şurubu veya meyve sularının ve fermente süt ürünlerinin üriner sistem enfeksiyonu rekürrensini önlediği gösterilmiştir. Çocuklarda beslenmenin ÜSE üzerine olan etkisi ile ilgili veriler çok sınırlıdır. Ancak bu konuda çocukların erişkinden çok farklı olacağını düşünmek için hiçbir neden yoktur. Çalışmamızda gruplar arası lif alımı karşılaştırıldığında ESBL(+) grup ile kontrol grubu arasında 3,10 g’lık anlamlı bir fark saptadık ($p<0.001$). Lif alımı ESBL(+) grupta en düşükken, kontrol grubunda en yüksek olarak saptandı. Bu durum lif alımının ESBL(+) ÜSE’na karşı koruyucu olduğunu gösterebilir. Günlük ortalama lif alımını 10.27 g olarak saptadık. 10.27 g’dan az lif alan çocuklarda ESBL(+) enfeksiyon görülme riski 4.1 kat daha fazla idi ($p=0.002$).

Bitki bazlı beslenme, dolayısı ile yüksek lif alımının faydalı bakteri büyümesini desteklediği gösterilmiştir (12,14). Yüksek lif alımı gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmalar tarafından kısa zincirli yağ asit üretim artışı ile sonuçlanmaktadır. Bu da

intestinal pH'yı düşürerek E.coli gibi zararlı bakterilerin büyümesini baskılamaktadır. Dolayısı ile sık antibiyotik kullanımı gibi, düşük lifli beslenme de gastrointestinal mikrobiyal çevreyi etkileyebilir. Çalışmamızda ESBL(+) üremeleri olan grubun lif miktarının, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmış olması bu görüşü desteklemektedir ($p<0.001$).

İki yaşından küçük çocuklarda optimal diyet lif alım miktarı henüz bilinmemektedir. İki yaşından büyük çocuklar için ise güvenli lif alım miktarı yaş (yıl) + 5-10 g/gün olarak belirtilmektedir(111-113). ESBL(+) üremesi olan grubun yaş (4,6 yıl) ve lif tüketim ortancaları (8,5 g/gün) düşünüldüğünde önerilenin altında olduğu görülmektedir. Dolayısı ile diyet lif içeriği ve üriner sistem enfeksiyonu arasındaki ilişki için daha geniş serili ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte, üriner sistem enfeksiyununa eğilim oluşturan anatomik (vezikoüreteral reflü gibi) ya da fonksiyonel (voiding disfonksiyonu gibi) faktörlerin yanısıra diyet içeriğinin gözden geçirilmesi de hastalık tekrarının azaltılmasında etkili olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda ESBL(+) bakteri üreyen ÜSE tanılı çocuklarda, lif tüketim miktarı kontrol grubuna ve genel toplum önerisine göre düşük saptanmıştır. Bu nedenle çocuklarda yaşına uygun olarak yeterli miktarda lif alımının desteklenmesi ve ESBL(+) ÜSE tanılı çocukların diyet içeriklerinin bu açıdan değerlendirilmesi koruyucu hekimlik adına etkili olabilir.

ÖZET

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUKLARIN DİYET LİF İÇERİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ

Bağırsak mikrobiyotasının, lokal ve sistemik bağışıklığın gelişmesinde ve kolonik homeostazın sürdürülmesinde çok önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak diyet ve zemindeki kronik hastalıklar GİS'te bulunan mikroorganizma dağılımını ve miktarını değiştirebilir. Bitki (lifli) bazlı diyetler faydalı bakteri çoğalmasını arttırmaktadır. Bunun yanı sıra yüksek lif alımı, GİS'teki mikroorganizmalar tarafından üretilen kısa zincirli yağ asiti üretiminin artışı ile E.coli ve enterobactericea'nın diğer üyeleri gibi potansiyel patojenik bakterilerin büyümesinde baskılanmaya yol açmaktadır (27). ÜSE, çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardandır. Çocuk polikliniklerine üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra 2. başvuru nedenidir. Çocukluk çağında ÜSE'ye sebep olan mikroorganizmalar arasında gram negatif basiller ilk sırayı alır ve bunlar arasında en sık karşılaşılan etken Escherichia coli (E. coli)'dir. Bu bakterilerin %17.9'u genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretirler ve bu oran giderek artmaktadır. Günümüzde çocuklarda diyet lif içeriğinin ÜSE'ye etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de toplumdan kazanılmış ve idrar kültüründe ESBL(+) bakteri üreyen ÜSE olan hastalarımızın diyet lif içerikleri ile ESBL olmayan ÜSE geçiren ve sağlıklı kontrollerin diyet lif içerikleri arasında bir fark olup olmadığını karşılaştırmak amacı ile bu çalışmayı planladık.

MATERYAL-METOD

Bu çalışmaya Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, 1 Haziran 2017-30 Ağustos 2017 tarihleri arasında, çocuk hastalıkları polikliniklerine başvuran ve çocuk hastalıkları servisinde yatan ÜSE tanılı hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya etik kurul onayı ve tüm hastalardan imzalı onam formu alınmıştır. Çalışmamız üç gruptan oluşmaktadır; ESBL(+) E.coli ile üriner sistem enfeksiyonu geçiren 30 hasta Grup 1'i, ESBL olmayan E.coli ile üriner sistem enfeksiyonu geçiren 30 hasta Grup 2'yi ve üriner sistem enfeksiyon öyküsü olmayan sağlıklı 30 çocuk da Grup 3'ü oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan çocukların ebeveynlerine, çocuklarının hafta içinde iki gün ve hafta sonunda bir gün olmak üzere 3 günlük diyetleri soruldu. Alınan 3 günlük diyet bilgilerinin ortalamaları alınarak her bir çocuk için diyetinin bileşenleri olan ortalama günlük lif, enerji,

protein, karbonhidrat ve yağ tüketim miktarları BeBİS programı ile hesaplandı ve üç gruptaki çocukların diyet lif içerikleri istatistiksel olarak kıyaslandı.

İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için MS-Excel 2010 ve IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p<0.05$ düzeyi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmaya yaş ortancası 5.06 yıl olan toplam 82 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların 71'si (%86.6) kız, 11'ü (%13.4) erkekti. Kız çocukların yaş ortancası 5.20 ve erkek çocukların yaş ortancası 3.77 yıl idi. Fiziksel özellikler açısından kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmada yer alan çocukların 31'i (%37.8) ESB(+), 27'si (%32.9) ESB(-) ve 24'ü (%29.3) ise sağlıklı kontrol grubunda yer almaktaydı.

Yaş ve VKİ açısından çalışma grupları arasında anlamlı bir farklılık yokken ($p>0.05$), boy ve vücut ağırlığı değişkenleri çalışma gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Boy ve vücut ağırlığı değişkenlerinin her ikisinde de ESB(+ ve ESB(-) gruplarındaki çocukların ortancaları benzerken, kontrol grubundaki çocukların ESB(+ ve ESB(-) gruplarındaki çocuklarınkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0.05$).

Çocukların diyetlerinde günlük lif tüketim ortancasının 10.00 g olduğu belirlendi. Kız ve erkek çocukların diyet bileşenleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). ESB(+ grup ile kontrol grubu lif ortancaları arasındaki 3.10 g'lık fark istatistiksel olarak da anlamlıyken ($Z=3.909$; $p<0.001$), ESB(+ ile ESB(-) grupları ($Z=1.445$; $p=0.446$) ve ESB(- ile kontrol grupları ($Z=2.433$; $p=0.045$) arasındaki farklar anlamlı değildi. Diyet bileşenlerinin hiçbirisi ile CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Çocukların diyetlerindeki lif miktarının, ESB(+) sonuç ile ilişkisini göstermek amacı çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan (Area Under Curve – AUC) $AUC=0.704$ (%95 Güven aralığı: 0.589 – 0.818) hesaplandı. Eğri altında kalan alanının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.002$) ve günlük ortalama lif miktarının ESB(+) sonucu belirlemede etkili olabileceği görüldü. ESB(+) sonuç için lif miktarındaki kesim noktasının 10.27 g

olduğu hesaplandı. Lif miktarının 10.27 g olarak belirlenen kesim noktasında ESBL(+) sonucu için duyarlılığının %77.4 ve seçiciliğinin % 52.9 olduğu bulundu.

Günlük ortalama 10.27 g'dan daha az lif içeriğine sahip diyeti olan çocuklarda ESBL(+) E.coli'ye bağı ÜSE görülme riskinin ortalama 10.27 g ve daha fazla günlük lif içeriğine sahip diyeti olan çocuklara göre (OR=4.1) (%95 GA: 1.5 – 11.1) 4.1 kat daha fazla olduğu tespit edildi.

SONUÇLAR:

Sonuç olarak yeterli miktarda lif almayan çocuklarda ESBL(+) E.coli'ye bağı ÜSE görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle çocuklarda yaşına uygun olarak yeterli miktarda lif alımı ESBL(+) ÜSE'den koruyucu rol oynayabilir.

İNGİLİZCE ÖZET

EVALUATION OF DIETARY FIBER CONTENT AMONG CHILDREN WITH URINARY TRACT INFECTION

INTRODUCTION

The possible important role of gastrointestinal microbiota on the evolution of local and systemic immunity and colonic hemostasis has been shown in many studies. Also the diet and the underlying diseases may influence and modify the distribution of microorganisms in the gastrointestinal tract. A diet rich in fiber may increase beneficial bacteria. Intake of a diet rich in fiber not only increases the production of short chain fatty acids formed by microorganisms in the gastrointestinal tract, but also suppress the growth of potentially pathogenic bacteria like *E.coli* and enterobacteriaceae. Urinary tract infections (UTI) are one of the most common infections among children. Urinary tract infections are the second leading cause of admittance to Pediatric outpatient clinics. The Gram(-) bacilli are the leading causative agents of UTI in children and *E.coli* is the most common bacteria isolated. Among these *E.coli*, nearly 17.9% are found to produce extended spectrum β -lactamase (ESBL) with increasing frequency. Literature data about the effects of dietary fiber intake on urinary tract infections among children is very limited. In this study our aim was to evaluate and compare the dietary fiber content of children with UTI (acquired from community either caused by ESBL(+) bacteria or ESBL(-) bacteria) and the healthy control group.

MATERIAL and METHODS

This study included children who were hospitalized or admitted to Pediatric outpatient clinics of Süleymaniye Children's Hospital, Department of Pediatrics from June 1st, 2017 to August 30th, 2017 with a diagnosis of UTI. Ethics Committee approved the study and informed consent was taken from all the parents of the children included. The study population was composed of three groups; Group I, 30 children with UTI caused by ESBL(+) *E.coli*; Group II, 30 children with UTI caused by ESBL(-) *E.coli*; Group III, healthy children without any history of UTI. The parents were asked to define the children's diet for a period of three days; 2 days during the week and 1 day for weekend. The average results of the 3 days diet were determined and the amount of fiber, energy, protein, carbohydrate and lipid intake was calculated using the BeBİS program. Three groups were compared regarding dietary fiber intake.

MS Excel 2010, IBM SPSS 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programs were used for statistical analysis. Statistical significance level was accepted as a p value <0.05 .

RESULTS

Eighty six children were included in the study with a median age of 5.22 years. Among the children included 71 (86.6%) were female and 11 (13.4%) male. The median age of females and males were 5.20 and 3.77 years, respectively. Regarding physical characteristics, statistically significant relation was not found ($p>0.05$). Thirty one (37.8%) children were included in ESB(+) group, 27(32.9%) were in the ESB(-) group and the control group included 24 (29.3%) children. There was not any significant difference about BMI and age among study groups ($p>0.05$), but a statistically significant difference was found regarding height and body weight ($p<0.05$). The results for height and weight in ESB(+) and ESB(-) groups were similar; but results were found to be statistically lower than the control group($p<0.05$).

The median daily dietary fiber content was found to be 10.00 g There was not any difference about dietary characteristics between male and female children ($p>0.05$). The dietary fiber intake of children in ESB(+) group was less than the control group with a median value of 3.10 g which was statistically significant ($Z=3.909$; $p<0.001$). Regarding dietary fiber intake, there was not any difference between ESB(+) group, ESB(-) group and the control group ($Z=1.445$ and $p=0.446$; $Z=2.433$ and $p=0.045$). We could not find any difference between the diet content and the CRP values ($p>0.05$).

In order to evaluate the relation between dietary fiber content and urinary ESB culture positivity, using ROC analysis, AUC (Area Under Curve) ($AUC=0.704$ (%95 CI: 0.589 – 0.818) was determined. AUC was found to be statistically significant and it was found that daily average dietary fiber was related to urinary ESB culture positivity ($p=0.002$). The cut-off point for dietary average fiber value to detect ESB positivity was found to be 10.27 g. For the cut-off point of 10.27 g, the sensitivity and specificity were found to be 77.4% and 52.9%, respectively. Among the children who had a daily intake of fiber less than 10.27 g, the risk of UTI with ESB(+) E.coli was found to increase 4.1 times ($OR=4.1$) (%95 CI: 1.5 – 11.1).

CONCLUSION

As a result, the frequency of UTI caused by ESBL(+) E.coli was found to be increased among children who did not ingest enough dietary fiber. Intake of dietary fiber with an amount recommended according to the age of the infant may be a protective dietary intervention for UTI caused by ESBL(+) E.coli.



HASTA TAKİP FORMU

Protokol no:

Tarih:

Yaş:

Cinsiyet:

Çalışma grubu:

Diyet öyküsü (1 hafta sonu, 2 hafta içi):

Diyet lif içeriği:

Antibiyotik kullanım öyküsü (son 6 hafta):

Tam idrar tetkiki:

Da:

pH:

lökosit:

eritrosit:

nitrit:

İdrar kültürü:

KAYNAKLAR

1. Wald ER. Cystitis and pyelonephritis. In: Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P (eds). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (6th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
2. Hoban DJ, Nicolle LE, Hawser S, Bouchillon S, Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 Aug;70(4):507-11.
3. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 2003 Mar;88(3):215-8.
4. Weber G, Riesenber K, Schlaeffer F, et al. Changing trends in frequency and antimicrobial resistance of urinary pathogens in outpatient clinics and a hospital in Southern Israel, 1991-1995. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:834-8.
5. Elder JS. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson textbook of pediatrics, 17th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2004; pp: 1785-89.
6. Malhotra SM, Kennedy WA. Urinary tract infections in children: treatment. *Urol Clin North Am*. 2004 Aug;31(3):527-34.
7. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg* 2009; 23: 172-6.
8. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005 Apr;115(4):942-9.

9. Marra AR, Wey SB, Castelo A, Gales AC, Cal RG, Filho JR, Edmond MB, Pereira CA. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. *BMC Infect Dis*. 2006 Feb 14;6:24.
10. Kim YK, Pai H, Lee HJ, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1481-91.
11. Proctor L.M. The human microbiome project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe*. 2011;10:287–91.
12. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease, *Nutrients*. 2012 Aug;4(8):1095-119. Epub 2012 Aug 21.
13. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;25(4):657-70.
14. Evenepoel P, Meijers BK. Dietary fiber and protein: nutritional therapy in chronic kidney disease and beyond. *Kidney Int*. 2012 Feb;81(3):227-9.
15. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug 17;107(33):14691-6.
16. Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC, et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012 Feb;81(3):300-6.
17. Hansson S, Jodal U. Urinary Tract Infection. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, editors. *Barrat*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. s. 1007-25.
18. Coulthard MG, Lambert HJ, Keir MJ. DMSAs after UTI--scan more children, not less. *Arch Dis Child*. 2001 Oct;85(4):348.

19. Falcao MC, Leone CR, D'Andrea RA, Berardi R, Ono NA, Vaz FA. Urinary tract infection in full-term newborn infants: risk factor analysis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000; 55: 9–16.
20. Gorelick MH, Shaw KN. Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:386- 390.
21. Schoen E, Colby C, Ray G. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics* 2000; 105:789–793.
22. Stark H. Urinary tract infections in girls: the cost-effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 174–177.
23. Shortliffe Linda M. Dairiki. *Infection and Inflammation of the Pediatric Genitourinary Tract.* Campbell-Walsh Urology Saunders Elsevier: Philadelphia. 2011: 3085-122.
24. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am.* 2006 Jun;53(3):379-400
25. Urinary Tract Infections in Children, European Association of Urology Guidelines, 2014.
26. Elder S. J. Urinary tract infections. *Nelson Textbook of Pediatrics Elsevier/Saunders: Philadelphia, PA; 2011: 1829-1833.*
27. Küçükbaşmacı Ö, Çelik N. Çocuk hastaların idrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* (2009) 39 (1-2): 40-43
28. Yamamoto S, Tsukamoto T, Terai A, Kurazono H, Takeda Y, Yoshida O. Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. *J Urol.* 1997 Mar;157(3):1127-9.
29. Kayas L, Yolbas I, Ece A, Kayas Y, Balık H, Kocamaz H. Causative agents and antibiotic susceptibilities in children with urinary tract infection. *JMID* 2011; 1: 17-21.

30. Emre S. Üriner sistem enfeksiyonları. In: Neyzi O (ed). *Pediatric* (3. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1203-8.
31. Manges AR, Tabor H, Tellis P, Vincent C, Tellier PP. Endemic and epidemic lineages of *Escherichia coli* that cause urinary tract infections. *Emerg Infect Dis*. 2008 Oct;14(10):1575-83.
32. Wennerström M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens*. 2000 Apr;18(4):485-91.
33. Shah G, Upadhyay J. Controversies in the diagnosis and management of urinary tract infections in children. *Paediatr Drugs*. 2005;7(6):339-46.
34. Tekin A, Dal T, Deveci O, Tekin R, Bozdog H, Özekinci T. In vitro efficacy of nitrofurantoin and some antibiotics in *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures. *The New Journal of Medicine* 2012; 29(2): 88-91.
35. Ruppé E, Hem S, Lath S, Gautier V, Arieu F, Sarthou JL, Monchy D, Arlet G. CTX-M beta-lactamases in *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections, Cambodia. *Emerg Infect Dis*. 2009 May;15(5):741-8.
36. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum beta-lactamases. *Res Microbiol*. 2004 Jul-Aug;155(6):409-21.
37. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar;54(3):969-76.
38. Denton M. Enterobacteriaceae. *International Journal of Antimicrobial Agents* 29 Suppl. 3 S9–S22, 2007.

39. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005 Oct;18(4):657-86.
40. Korzeniewska E, Harnisz M. Beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospital effluents. J Environ Manage. 2013 Jul 15;123:1-7.
41. Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. Korean J Lab Med. 2008 Dec;28(6):401-12.
42. Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006 Nov; 27(11):1226-32.
43. Fan NC, Chen HH, Chen CL, Ou LS, Lin TY, Tsai MH, Chiu CH. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli in children. J Microbiol Immunol Infect. 2014 Oct;47(5):399-405
44. Wu G, Day MJ, Mafura MT, Nunez-Garcia J, et al. Comparative analysis of ESBL-positive Escherichia coli isolates from animals and humans from the UK, The Netherlands and Germany. PloS One. 2013 Sep 26;8(9):e75392.
45. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. J Antimicrob Chemother. 2007 Nov;60(5):1018-29.
46. Gdcolu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M. Genişletilmiş Spektrumlu betalaktamaz (GSBL) reten Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının antibiyotiklere direnci. Ankem Derg 2007; 21(3):155-60.
47. Karaolan İ, Zer Y, Sner A, Namıduru M. Bazı Enterobacteriaceae trlerine ertapenemin in-vitro etkinlii. Ankem Derg 2008;22(4):183-7.

48. Bayraktar B, Toksoy B, Bulut E. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten gram-negatif bakterilerde CTX-M beta-laktamaz genlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 187-196.
49. Doi Y, Park YS, Rivera JI, et al. Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2013 Mar;56(5):641-8.
50. Kang CI, Wi YM, Lee MY, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol*. 2012 Feb;50(2):312-7.
51. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, et al. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Dec;67(12):2982-7.
52. Briongos-Figuero LS, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract*. 2012 Sep;66(9):891-6.
53. Kung CH, Ku WW, Lee CH, Fung CP, Kuo SC, Chen TL, Lee YT. Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: a prospective cohort study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Apr;48(2):168-74.
54. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection*. 2011 Aug;39(4):333-40.
55. Kuo KC, Shen YH, Hwang KP. Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in children: a case-control retrospective study in a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007 Jun;40(3):248-54.

56. Dotis J, Printza N, Marneri A, Gidaris D, Papachristou F. Urinary tract infections caused by extended-spectrum betalactamase-producing bacteria in children: a matched case control study. *Turk J Pediatr*. 2013 Nov-Dec;55(6):571-4.
57. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum β -lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr*. 2013 Nov;163(5):1417-21..
58. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, Ozkok D. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int*. 2012 Dec;54(6):858-62.
59. Megged O. Extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol*. 2014 Sep;29(9):1583-7.
60. Burdurlu HS, Karadeniz F. Gıdalarda Diyet Lifin Önemi. *Gıda Mühendisliği Dergisi*. 2003; 7 (15): 18-25.
61. Vasanthan T, Gaosong J, Yeung J, Li J. Dietary fiber profile of barley flour as affected by extrusion cooking. *Food Chem*. 2002;77:35–40.
62. Jalili T, Wildman REC, Medeiros DM. Dietary Fiber and Coronary Heart Disease in 'Nutraceuticals and Functional Foods'. Ed. by R.E.C. Wildman, CRC press, USA. 2001.
63. Younes H, Egret N, Hadj-Abdelkader M, et al. Fermentable carbohydrate supplementation alters nitrogen excretion in chronic renal failure. *J Ren Nutr*. 2006 Jan;16(1):67-74.
64. Salmean YA, Segal MS, Langkamp-Henken B, Canales MT, Zello GA, Dahl WJ. Foods with added fiber lower serum creatinine levels in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2013 Mar;23(2):e29-32.
65. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41.

66. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jun 9;95(12):6578-83.
67. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 21;104(34):13780-5.
68. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012 Sep 13;489(7415):220-30.
69. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, Parameswaran P, Crowell MD, Wing R, Rittmann BE, Krajmalnik-Brown R. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Feb 17;106(7):2365-70.
70. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov 2;101(44):15718-23.
71. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol*. 2012 Aug 9;2:104.
72. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009 Jun 9;9:123.
73. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4586-91.
74. Jandhyala, S. M. et al: Role of the normal gut microbiota. In: *World J Gastroenterol*. 2015. 21(29) S. 8787-8803.
75. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65.

76. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009 Jan 22;457(7228):480-4.
77. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008 Apr;83(4):460-9.
78. Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982;307:83-93.
79. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab*. 2011 May 4;13(5):517-26.
80. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One*. 2012;7(4):e35240.
81. Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jun 27;103(26):10011-6.
82. Keeney KM, Finlay BB. Enteric pathogen exploitation of the microbiota-generated nutrient environment of the gut. *Curr Opin Microbiol*. 2011 Feb;14(1):92-8.
83. Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 2011 Jan 27;469(7331):543-7.
84. Guilloteau P, Martin L, Eeckhaut V, Ducatelle R, Zabielski R, Van Immerseel F. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr Res Rev*. 2010 Dec;23(2):366-84.
85. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Ann Rev Nutr* 2002;22:283-307.
86. Kinross JM, Von Roon AC, Holmes E, et al. The human gut microbiome: Implications for future health care. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:396-403.

87. Tennyson CA, Friedman G. Microecology, obesity, and probiotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:422-7.
88. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, et al. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr* 2009;101:541-50.
89. Rodes L, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Tomaro-Duchesneau C, et al. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol* 2013;23:518–26.
90. Kranz S, Brauchla M, Slavin JL, Miller KB. What do we know about dietary fiber intake in children and health? The effects of fiber intake on constipation, obesity, and diabetes in children. *Adv Nutr*. 2012 Jan;3(1):47-53.
91. Herreros Fernández ML, González Merino N, Tagarro García A, et al. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child*. 2013 Jan;98(1):27-9.
92. Tran A, Fortier C, Giovannini-Chami L, et al. Evaluation of the Bladder Stimulation Technique to Collect Midstream Urine in Infants in a Pediatric Emergency Department. *PLoS One* 2016; 11:e0152598.
93. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infection, In: *Pediatric Nephrology* (Avner E.D., Harman W.E., Niaudet P., Yoshikawa N. Eds) 2009; 1007-1025. Berlin, Springer.
94. Lustig R.H. ,Weiss R. Disorders of energy balance, In: *Pediatric endocrinology* (Sperling M.A. Ed) 2008; 788-838. Saunders, Philadelphia.
95. Adams K, Parker E, Schneider N, Tavel H. Plenary III-01: HMORN research on pediatric hypertension and obesity: predictors, care, and costs: design of a new pediatric cohort. *Clin. Med. Res.* 2011; 9, 3-4, 163.

96. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365, 20, 1876-85.
97. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology.* 2012; 79, 2, 266-269, 2012.
98. Yang TH, Yim HE, Yoo KH. Obesity and a febrile urinary tract infection: dual burden for young children? *Urology.* 2014; 84, 2, 445-449.
99. Mahyar A, Ayazi P, Gholmohammadi P, Moshiri SA, Oveisi S, Esmaeily S. The role of overweight and obesity in urinary tract infection in children. *Infez Med.* 2016;24(1):38-42.
100. Geerlings S.E., Stolk R.P., Camps M.J., et al. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23, 12, 1737-1741.
101. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academies Press; 2002/2005.
102. King DE: Dietary fiber, inflammation, and cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res.* 2005; 49: 594–600.
103. Lattimer JM, Haub MD. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients* 2. 2010; 1266–1289.
104. Hong Xu, Xiaoyan Huang, Ulf Risérus, Vidya M. Krishnamurthy, Tommy Cederholm, Johan Ärnlöv, Bengt Lindholm, Per Sjögren, and Juan Jesús Carrero, Dietary fiber, kidney function, inflammation, and mortality risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Dec 5;9(12):2104-10.
105. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus* GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001 Jun 30;322(7302):1571.

106. Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using prebiotics. *Br J Nutr.* 1998;80:209–212.
107. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA.* 1994;271:751–754.
108. Reid G, Bruce AW, Taylor M. Influence of three-day antimicrobial therapy and lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections. *Clin Ther.* 1992;14:11–16.
109. Jepson RG¹, Williams G, Craig JC., Cranberries for preventing urinary tract infections., *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
110. Stephen Shei-Dei Yang, I-Ni Chiang, Chia-Da Lin, Shang-Jen Chang, Advances in non-surgical treatments for urinary tract infections in children. *World Journal of Urology*, February 2012, Volume 30, Issue 1, pp 69–75.
111. Pyne V, Macdonald IA. Update on carbohydrates and health: the relevance of the Scientific Advisory Committee on Nutrition report for children. *Arch Dis Child.* 2016 Oct;101(10):876-80.
112. Williams CL, Bollella M, Wynder EL. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics.* 1995 Nov;96(5 Pt 2):985-8.
113. Kranz S, Mitchell DC, Siega-Riz AM, Smiciklas-Wright H. Dietary fiber intake by American preschoolers is associated with more nutrient-dense diets. *J Am Diet Assoc.* 2005 Feb;105(2):221-5.